CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS
ALBA VALÉRIA DOS SANTOS

MENINGITES

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Farmácia da FMU, sob orientação da Prof. Ms. Sandra Miranda Freeman

São Paulo
2007

ALBA VALÉRIA DOS SANTOS

MENINGITES

São Paulo
2007

MENINGITES

ALBA VALÉRIA DOS SANTOS

Trabalho apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Farmácia da FMU, sob orientação da Prof. Ms. Sandra Miranda Freeman. Aprovado pela banca examinadora constituída pelos Professores:

_____

Prof. Ms. Sandra Miranda Freeman
FMU

_____

Prof. Dr. Alexandre Lourenço

FMU

_____

Prof. Ms. Cristiane Rocha de Farias

FMU

São Paulo

2007

RESUMO

Meningite é a inflamação das meninges, causada principalmente por microrganismos patogênicos, com altas taxas de morbidade e mortalidade. As meningites infecciosas estão no grupo de notificação compulsória, por sua capacidade de produzir surtos, e exigem uma vigilância epidemiológica ativa para propor ações preventivas e corretivas. A meningite pode ser causada por diferentes agentes etiológicos, como bactérias, vírus e fungos, sendo as crianças menores de 5 anos as mais susceptíveis à infecção. No Brasil, a *Neisseria meningitidis* é a principal bactéria causadora de meningite, seguida por *Streptococcus pneumoniae*. O *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib) ocupava o segundo lugar, mas após a introdução da vacina conjugada contra a Hib em 1999, houve uma queda de 90% desta meningite, o que evidencia o valor das ações de prevenção como a imunização. O bom prognóstico da doença está baseado em diagnóstico e tratamento precoces e portanto, o conhecimento da doença, da etiologia e de técnicas desenvolvidas de análise são decisivos. Medidas como uso de vacinas e quimioprofilaxia são importantes ferramentas no controle desta doença e suas seqüelas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do sistema nervoso e LCR 9
Figura 2: Meninge.....10
Figura 3: Cérebro com meningite 12
Figura 4: Meningite purulenta bacteriana.....15
Figura 5: Aspecto histológico da meningite purulenta.....16
Figura 6: Coeficientes de incidência da meningite.....21
Figura 7: Coeficientes de incidência de meningites não determinadas.....21
Figura 8: Bactéria meningocócica.....23
Figura 9: Exemplos de petéquias e erupções.....26
Figura 10: Microscopia de *Neisseria meningitidis*.....27
Figura 11: Coeficientes de incidência e letalidade da doença meningocócica.....29
Figura 12: Distribuição por sorogrupo da doença meningocócica.....29
Figura 13: Coeficientes de incidência e letalidade da meningite por *Haemophilus influenzae*.....31
Figura 14: Cérebro com meningite purulenta por *Haemophilus influenzae*.....33
Figura 15: Coloração de Gram de *Haemophilus influenzae*.....33
Figura 16: Exemplos de infecção por *Haemophilus influenzae*.....33
Figura 17: Meningite pneumocócica em alcoólatra e autopsia.....36
Figura 18: Microscopia de *Streptococcus pneumoniae*.....36
Figura 19: Infecção por estafilococos.....37
Figura 20: *Streptococcus pyogenes*.....38
Figura 21: Infecção por Streptococcus pyogenes.....38
Figura 22: Microscopia de *Histoplasma capsulatum*.....49
Figura 23: Microscopia de *Cryptococcus neofarmans*.....49
Figura 24: Investigação epidemiológica das meningites – parte 1.....59
Figura 25: Investigação epidemiológica das meningites – parte 2.....60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais agentes etiológicos da meningite.....11
Tabela 2: Fatores de risco de patógenos bacterianos específicos.....15
Tabela 3: Perfis do Líquido Cefalorraquidiano.....18
Tabela 4: Tratamento empírico das meningites bacterianas agudas.....19
Tabela 5: Tratamento específico das meningites bacterianas agudas.....20
Tabela 6: Doses intravenosas recomendadas para o tratamento das meningites bacterianas agudas.....20
Tabela 7: Proteínas da membrana externa.....23
Tabela 8: Estrutura química dos polissacarídeos capsulares dos sorogrupos de *Neisseria meningitidis*.....24
Tabela 9: Tratamento da meningite tuberculosa.....42
Tabela 10: Agentes etiológicos mais freqüentes da meningite viral.....44

SUMÁRIO

1. Introdução 8

2. Objetivo.....8

3. Aspectos Gerais.....9

4. Meningite Bacteriana.....13
4.1 Meningite Meningocócica.....22
4.2 Meningite por *Haemophilus Influenzae*..... 30
4.3 Meningite Pneumocócica.....34
4.4 Meningite Estafilocócica 37
4.5 Meningite Estreptocócica.....38
4.6 Meningite Tuberculosa 39
4.7 Meningite causada por outras bactérias.....43

5 Meningite Viral.....44

6 Meningite Fúngica.....48

7 Prevenção e Controle.....50
7.1 Quimioprofilaxia.....50
7.2 Imunização.....50
7.2.1 Vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) ou tetravalente 50
7.2.2 Vacina contra o bacilo de Koch.....51
7.2.3 Vacinas contra *Neisseria meningitidis*..... 53
7.2.4 Vacina contra *Streptococcus pneumoniae*.....55
7.2.5 Vacinação para Bloqueio de Surto.....56
7.3 Ações de Educação e Saúde.....57

8 Vigilância Epidemiológica.....58

9 Conclusão.....61

10 Referências 62

1. INTRODUÇÂO

A meningite é a inflamação das meninges, que são comprometidas por microrganismos patogênicos. Dentre as infecções do sistema nervoso central, a meningite apresenta as mais altas taxas de morbidade e mortalidade (DAVIS, 2003).

No passado, esta doença levava a maioria dos pacientes a óbito, deixando seqüelas neurológicas nos pacientes que sobreviviam. Com o conhecimento mais profundo da patologia, a evolução das técnicas de diagnóstico e o desenvolvimento dos antibióticos e vacinas, a taxa de mortalidade e as seqüelas diminuíram, permitindo aos pacientes melhor qualidade de vida (CAMPEÁS, CAMPEÁS, 2003).

A meningite pode ser causada por diversos microrganismos patogênicos, como bactérias, vírus e fungos. Pessoas de qualquer idade podem contrair meningite e crianças menores de 5 anos são as mais vulneráveis (BRASIL, 2005).

Paciente com febre alta e vômito, sem foco de infecção aparente, acompanhado de cefaléia intensa, rigidez de nuca, sonolência, torpor, irritação, diminuição da sucção em lactentes, abaulamento de fontanela e convulsões deve ser considerado caso suspeito de meningite e o tratamento deve ser iniciado imediatamente, mesmo antes da confirmação do agente infeccioso (CARVALHANAS; BRANDILEONE; ZANELLA, 2005)

As meningites infecciosas constituem um problema de saúde púbica nacional e mundial, por sua capacidade de produzir surtos. Todos os casos suspeitos devem ser notificados e investigados de forma oportuna e adequada (ESCOSTEGUY et al, 2004).

Diante deste quadro, torna-se importante o conhecimento da patologia e todos os aspectos relacionados, para que se possa atuar de forma preventiva e corretiva com eficácia.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo, baseado em levantamento de dados disponíveis na literatura publicada, sobre aspectos epidemiológicos e programas de prevenção e controle das meningites infecciosas.

3. ASPECTOS GERAIS

As membranas que envolvem o encéfalo e a medula espinhal são denominadas meninges e são formadas por três camadas: dura-máter, aracnóide e pia-mater. O líquido cefalorraquidiano (LCR) ou líquor circula no espaço entre a aracnóide e a pia-máter (NITRINI, 2003). As meninges estão representadas nas figuras 1 e 2.

A meningite é um processo inflamatório da aracnóide, da pia-máter e do LCR, estendendo-se pelo espaço subaracnóide do cérebro e da medula espinhal. Este processo inflamatório acontece quando uma bactéria ou vírus vence as defesas do organismo e se aninha nas meninges. Uma vez instalado, o processo infeccioso dissemina-se rapidamentamente pelo LCR (MORRIS, 1992). A inflamação pode produzir pus e se estender por todo o sistema nervoso central (DAVIS, 2003).

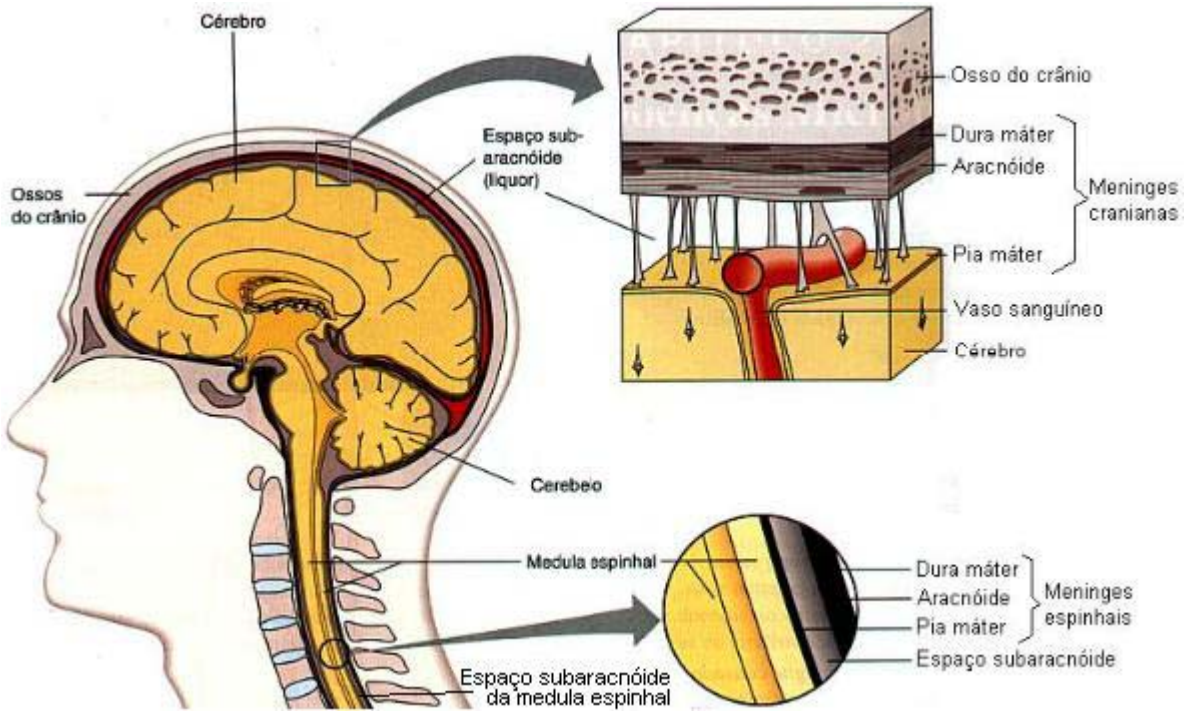


Figura 1: Estrutura do sistema nervoso e LCR
(Fonte: GEOCITIES, 2007)

A causa mais comum da meningite é infecciosa, mas alguns agentes químicos e células tumorais (neoplasias) também podem provocar meningite. Fenômenos irritativos de curta duração nas meninges podem ser desencadeados por contrastes radiológicos ou radioisótopos no sistema LCR, com reação inflamatória e presença de poliformonucleares (DAVIS, 2003; MORRIS, 1992).

Diversos microrganismos patogênicos, além dos vírus e bactérias, podem causar meningite, e raramente fungos, protozoários e helmintos infectam as meninges. Do ponto de vista de saúde pública, as meningites infecciosas, principalmente as causadas por bactérias e vírus, são as mais importantes pela sua ocorrência e potencial de produzir surtos. A tabela 1 mostra os principais agentes etiológicos causadores da meningite (BRASIL, 2005).

Para a meningite infecciosa se desenvolver, o microrganismo patogênico atravessa o organismo humano, cruzando a barreira hematoencefálica e a barreira sangue-líquido cefalorraquidiano. O LCR também pode ser contaminado por um ferimento que penetre nas meninges, em consequência de um trauma, procedimento clínico, cirúrgico ou malformação congênita, como a mielomeningocele. Considerando-se que o liquor não produz anticorpos e que as imunoglobulinas do sangue não têm acesso ao LCR, o microrganismo infectante se desenvolve facilmente disseminando-se pela circulação do liquor, com conseqüente inflamação meníngea (MACHADO; GOMES, 2003).

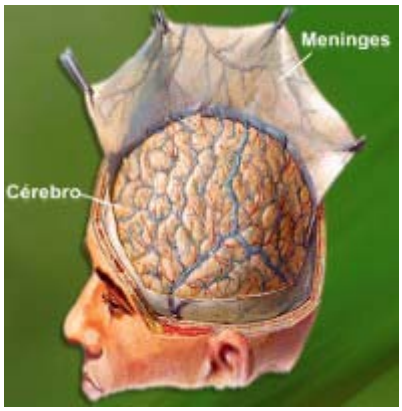


Figura 2: Meninge
(Fonte: DRAUZIOVARELLA, 2007)

Tabela 1: Principais agentes etiológicos da meningite (Fonte: BRASIL, 2005)

Bactérias	**Vírus**	**Outros**
Neisseria meningitidis *Haemophilus influenzae* *Streptococcus pneumoniae* *Mycobacterium tuberculosis* *Staphylococcus aureus* *Pseudomona aeruginosa* *Escherichia coli* *Klebsiella sp* *Enterobacter sp* *Salmonella sp* *Proteus sp* *Listeria monocytogenes* *Leptospira sp*	**RNA Vírus** • Enterovírus • Arbovírus • Vírus do sarampo • Vírus da caxumba • Arenavírus – coriomeningite linfocitária • HIV 1 **DNA vírus** • Adenovírus • Vírus do grupo Herpes • Varicela zoster • Epstein Barr • Citomegalovírus	**Fungos** • *Cryptococcus neoformans* • *Candida albicans* e *C. tropicalis* **Protozoários** • *Toxoplasma gondii* • *Trypanosoma cruzi* • *Plasmodium sp* **Helmintos** • Infecção larvária da *Taenia solium* • *Cysticercus cellulosae* (cisticercose)

A meningite se caracteriza por febre, cefaléia intensa, vômitos e sinais de irritação meníngea, acompanhadas de alterações do LCR. A irritação meníngea associa-se aos seguintes sinais: Sinal de Kernig (resposta em flexão da articulação do joelho, quando a coxa é colocada em certo grau de flexão, relativamente ao tronco) e Sinal de Brudzinski (flexão involuntária da perna sobre a coxa e desta sobre a bacia, ao se tentar fletir a cabeça do paciente). Crianças de até nove meses podem não apresentar os sinais clássicos de irritação meníngea, sendo que outros sinais e sintomas permitem a suspeita diagnóstica, como febre, irritabilidade ou agitação, choro persistente, grito meníngeo (criança grita ao ser manipulada, principalmente quando se flete as pernas para trocar a fralda) e recusa alimentação, acompanhada ou não de vômitos, convulsões e abaulamento da fontanela. O indivíduo que apresentar três ou mais sinais e sintomas descritos pode ser considerado caso suspeito de meningite (BRASIL, 2005; PERES et al, 2006).

A meningite pode ser classificada de acordo com o microrganismo que a desencadeou, isto é, de acordo com o seu agente etiológico: meningite bacteriana,

meningite viral e meningite fúngica (DEVINSKY, 2001) ou pode ser classificada como piogênica aguda (normalmente bacteriana), linfocítica aguda (viral) e crônica (bacteriana ou fúngica) (MACHADO; GOMES, 2003; MORRIS, 1992). Há ainda autores que classificam as meningites como bacterianas (ou purulentas), virais e granulomatosas (tuberculosas e fúngicas) (CAMPEÁS; CAMPÉAS, 2003). A evolução da doença fornece a indicação da etiologia, pois na meningite viral as manifestações agudas são observadas em poucas horas, na meningite bacteriana de horas a um dia e na meningite fúngica ou tuberculosa de dias a duas semanas (DAVIS, 2003).

A figura 3 ilustra um cérebro com meningite.

Figura 3: Cérebro com meningite
(Fonte: SISTEMA NERVOSO, 2007)

4. MENINGITE BACTERIANA

Nos países em desenvolvimento, as meningites bacterianas caracterizam um grave problema de saúde pública, por sua alta mortalidade, alta prevalência (especialmente em crianças) e seqüelas muitas vezes irreversíveis. Tais características exigem um profundo conhecimento de sua fisiopatologia e identificação de sinais e sintomas precoces para que o diagnóstico e tratamento melhorem este panorama (CAMPÉAS; CAMPÉAS, 2003).

Qualquer bactéria pode causar meningite bacteriana, porém avaliações mostram que os maiores responsáveis pelas meningites bacterianas são *Haemophilus influenzae*, *Streptococus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis.* Na seqüência, tem-se estreptococo do grupo *B e a Listeria monocytogenes.* Agentes como enterobactérias e estafilococos acometem pacientes onde há deficiências no sistema imunológico, como na fase inicial ou final da vida (DAVIS, 2003; MACHADO; GOMES, 2003).

Os tipos de bactérias que provocam a meningite estão relacionados com a faixa etária. Nos recém-nascidos, os estreptococos e os bacilos gram-negativos são os principais causadores da meningite. Na criança até cinco anos, predominam o *Haemophilus Influenzae*, o pneumococo e o meningococo. Dos cinco anos até a fase adulta predominam o meningococo e o pneumococo (CARVALHANAS; BRANDILEONE; ZANELLA, 2005).

Os principais tipos de meningite podem ser classificados de acordo com o seu agente etiológico (BEREZIN et al, 2002; MACHADO; GOMES, 2003; MILLER; JUBELT, 2002; NARDY; BRÓLIO; BELLUOMINI, 1989; POOLMAN, VAN DER LEY; TOMMASSEN, 1995):

- Meningite meningocócica – de ocorrência mundial, apresenta alta gravidade. Causada pelo meningococo *Neisseria meningitidis*, um patógeno respiratório que causa infecções endêmicas e epidêmicas.
- Meningite causada pelo *Haemophilus Influenzae* – doença comum, prevalecendo em lactentes e crianças menores de cinco anos. Mais de 50% dos casos ocorrem em crianças menores de 2 anos e 90% deles em crianças menores de 5 anos. Em países onde a vacinação contra esta bactéria é

generalizada, a incidência é desprezível, mas continua sendo uma doença importante nos demais países.

- Meningite pneumocócica – causada pelo pneumococo *Streptococcus pneumoniae,* preocupa pela freqüência e alta taxa de letalidade e morbidade (20 a 30% de morbidade e 10% de mortalidade). Estas infecções predominam nos primeiros anos de vida e são freqüentemente acompanhadas por infecções pulmonares, otites e sinusites. Apesar da resistência bacteriana à penicilina, a letalidade pode ser reduzida com imunização, usando vacinas conjugadas contra os sorotipos mais freqüentes;
- Meningite estafilocócica – o estafilococo raramente causa meningite, mas pode ocorrer como resultado de furúnculos no rosto, de infecção estafilocócica em outras partes do corpo ou ainda como uma complicação da trombose do seio cavernoso, de um abscesso epidural ou subdural, ou de procedimentos cirúrgicos.
- Meningite estreptocócica – com baixo índice de incidência, esse tipo de meningite ocorre como secundária a algum foco séptico, principalmente nos seios nasais ou mastóideo. 70% das meningites bacterianas causadas em crianças com menos de um mês de idade é causada pelos estreptococos do grupo B.
- Meningite tuberculosa – de evolução lenta, este tipo de meningite é muito comum em crianças e recém-nascidos que residem em regiões com alto índice de tuberculose.

A meningite purulenta aguda é causada por quase todas as bactérias patogênicas, e a subaguda pelo bacilo da tuberculose ou por organismos micóticos. Independente da bactéria causadora, a meningite purulenta aguda tem substrato patológico, sintomas e evolução clínica semelhantes (MILLER; JUBELT, 2002; MACHADO; GOMES, 2003).

A tabela 2 mostra os fatores de risco para as diferentes infecções que causam a meningite, demonstrando a susceptibilidade do paciente a variados patógenos. A figura 4 mostra o exsudato purulento na convexidade cerebral de uma meningite purulenta bacteriana, com vasos meníngeos fortemente hiperemiados (à esquerda) e a reação inflamatória intensa, com trombose de pequenos vasos da convexidade causando áreas de necrose isquêmica do tecido cerebral (à direita). A figura 5

mostra o aspecto histológico, com exsudato no espaço subaracnóide do córtex cerebral (à esquerda) e cerebelar (à direita). As células inflamatórias nesta representação são neutrófilos e piócitos.

Tabela 2: Fatores de risco de patógenos bacterianos específicos
(Fonte: DEVINSKY et al, 2001)

Fator de Risco	**Patógeno**
Alcoolismo, Esplenectomia, Anemia falciforme, Doença sinusal, Fratura da base do crânio	Pneumococos
Traumatismo, Cateter ventricular, Cirurgia intracraniana	*Staphylococcus*
Idosos, Debilitados	*Listeria*
Pacientes pediátricos com otite ou infecção respiratória, Navahos, HLA B12	*Haemophilus influenzae*

Figura 4: Meningite purulenta bacteriana
(Fonte: FCM, 2007a; FCM, 2007b)

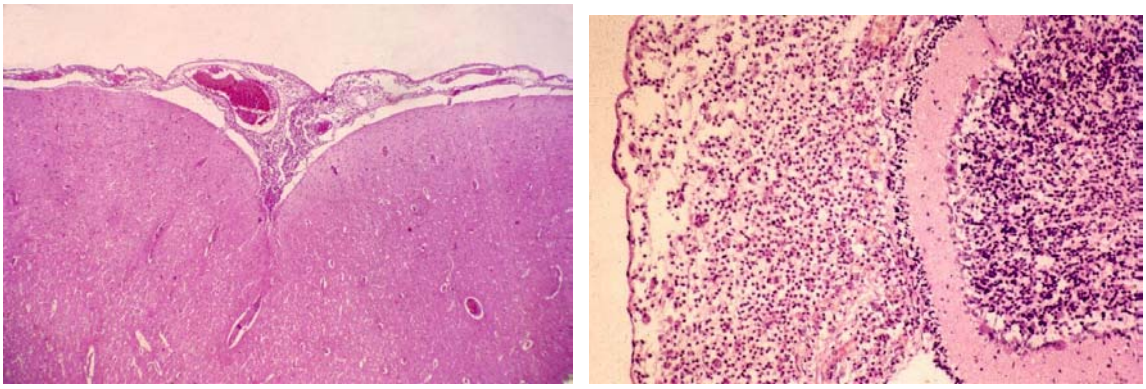


Figura 5: Aspecto histológico da meningite purulenta
(Fonte: FCM, 2007c; FCM, 2007d)

Miller e Davis (2002) descrevem que as bactérias podem ter acesso ao espaço ventrículo-subaracnóide por via hematogênica na evolução de uma septicemia ou como metástase da infecção de coração, pulmão e outras vísceras. Pode ser uma extensão direta de um foco séptico no crânio, coluna vertebral ou parênquima do sistema nervoso.

O LCR e espaço sub-aracnóide são indefesos às bactérias patogênicas, pela ausência de células fagocíticas, de complemento e de imunoglobulinas. A colonização do LCR causa a meningite, iniciando-se com a inflamação através da liberação de antígenos bacterianos que estimulam a produção de interleucina-1 pelos monócitos e produção de citoquinina TNF-α pelos macrófagos, astrócitos, células microgliais, ependimais e endoteliais do SNC, que agem de forma sinérgica para induzir as respostas inflamatórias e quadro clínico típico de meningite (REQUEJO, 2005a).

A meningite bacteriana normalmente apresenta cefaléia, febre, letargia, vômitos freqüentemente com sinais neurológicos focais e convulsões. Os pacientes podem ter antecedentes respiratório ou infecção sinusal. Cefaléia e dor nucal são proeminentes e estão relacionadas à fotofobia, náusea e vômitos. O meningismo é caracterizado pela resistência à flexão do pescoço – rigidez da nuca. A proteção das vias aéreas podem ser comprometidas pelas alterações de consciência e convulsões prolongadas (BRANCO; AMORETTI; TASKER, 2007; DEVINSKY et al, 2001).

A partir dos sinais descritos, a avaliação e início do tratamento devem ser rápidos, por ser uma doença com risco de vida. Se o paciente está alerta e sem

sinais neurológicos focais e sem aumento de pressão intra-craniana, uma punção lombar (PL) deve ser feita, com avaliação do LCR em relação a níveis de proteínas e glicose e presença de leucócitos e granulócitos. Se o paciente está com sinais neurológicos focais, se está obnubilado ou se há pressão intracraniana, uma tomografia computadorizada pode preceder a PL (DEVINSKY et al, 2001).

O Ministério da Saúde (BRASIL, 2005) indica como diagnóstico laboratorial da meningite o estudo do LCR, hemocultura, raspado de lesões petequiais, urina e fezes. A punção liquórica é realizada na região lombar, entre as vértebras L1 e S1, entre os espaços L3-L4, L4-L5 ou L5-S1. Uma das contra-indicações para a punção lombar é a existência de infecção no local da punção (piodermite). Quando há hipertensão endocraniana grave, um especialista deve fazer a retirada cuidadosa do líquor, ou aguardar a melhora do quadro, priorizando-se a análise de outros espécimes clínicos. Dentre os principais exames para o esclarecimento diagnóstico de casos suspeitos de meningite, cita-se: exame quimiocitológico do líquor; bacterioscopia direta (líquor ou soro); cultura (líquor, sangue, petéquias ou fezes); contra-imuneletroforese cruzada (CIE) (líquor ou soro); aglutinação pelo látex (líquor ou soro).

De acordo com Machado e Gomes (2003), no diagnóstico das meningites bacterianas, as principais alterações observadas são:

- Aumento da pressão do LCR (meningites agudas): hipertensão intracraniana, com aumento do volume líquido total, dado pela dificuldade de reabsorção do LCR, caracterizando a hidrocefalia do tipo comunicante;
- Pleiocitose: aumento do número de células;
- Predomínio de neutrófilos polimorfonucleares;
- Proteínas totais elevadas;
- Presença de bactérias no sedimento de amostra do LCR em exame bacteriológico direto, pelo método de Gram;
- Cultura de sedimento positiva em 70 a 90% das amostras;
- Pesquisa de antígeno bacteriano feita pelos métodos de contra-imunoeletroforese e provas de aglutinação do látex.

A tabela 2 mostra o perfil geral de LCR para os diferentes tipos de meningite. Dado às pequenas diferenças, a cultura torna-se necessária para a identificação.

Tabela 3: Perfis do Líquido Cefalorraquidiano (Fonte: DEVINSKY et al, 2001)

Tipo	**Leucócitos**	**Proteína**	**Glicose**
Meningite bacteriana	50-10.000 (neutrófilos)	elevada	baixa
Meningite viral	20-1.000 (linfócitos)	ligeiramente elevada	normal
Meningite tuberculosa	50-10.000 (mistos)	elevada	baixa
Meningite fúngica	50-10.000 (mistos ou linfócitos)	elevada	normal
Meningite por espiroquetas	10-1.000 (linfócitos	elevada	normal

Por ser considerada emergência médica, o tratamento deve ser iniciado imediatamente, mesmo sem se conhecer o agente etiológico. Davis (2003) descreve os princípios gerais que regem o uso dos antibióticos: o antibiótico deve ser administrado precocemente; as bactérias não podem ser resistentes ao antibiótico; o antibiótico deve atravessar a barreira hemoliquórica e se concentrar no LCR para matar as bactérias; os antibióticos bactericidas são preferenciais aos antibióticos de ação bacteriostática. Os tratamentos (empírico e específico) e as doses recomendadas estão descritas nas tabelas 4 e 5.

A pressão craniana elevada pode ser tratada com manitol, dexametasona ou hiperventilação. Surdez pode aparecer, especialmente em crianças, podendo ser evitada com o uso profilático de esteróides, como dexametasona (0,15 mg/kg a cada 6 horas, por 2 a 4 dias, com redução de dose progressiva em 5 a 10 dias) (DAVIS, 2003; DEVINSKY et al, 2001).

A desidratação é possível e deve-se monitorar o equilíbrio hídrico para evitar choque hipovolêmico. Hiponatremia pode ser causada por reposição exagerada de água ou por secreção inadequada de hormônio antidiurético. Anticonvulsivantes podem ser usados nas crises convulsivas recorrentes. O uso de diuréticos ou corticosteróides podem ser indicadas nos casos onde estiver presente herniação cerebral precoce ou iminente (MILLER; JUBELT, 2002).

As complicações e seqüelas de meningite bacteriana são principalmente devido a inflamação das meninges e seus vasos sanguíneos, que pode danificar cérebro ou nervos cranianos pela presença de convulsões, paralisias de nervos cranianos, lesões cerebrais focais, danos à medula espinhal ou às raízes nervosas e hidrocefalia (DAVIS, 2003; MILLER; JUBELT, 2002).

Tabela 4: Tratamento empírico das meningites bacterianas agudas
(Fonte: MACHADO; GOMES, 2003)

Idade	**Agente mais provável**	**Esquema de escolha**	**Esquema alternativo**	**Comentários**
Abaixo de 3 meses	Estrepto B. *Listeria*, *E. coli,* pneumococos	Ampicilina + ceftriaxona (ou cefotaxima)	Cloranfenicol + gentamicina	Níveis baixos no LCR pode ocorre em RN de baixo peso
De 3 meses a 18 anos	Meningococos, pneumococos, *H. influenzae*	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Meropenem ou cloranfenicol	Vancomicina deve ser acrescentada para áreas com quantidade de pneumococos altamente resistentes acima de 2%
18 a 50 anos	Meningococos, pneumococos, *H. influenzae*	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Meropenem ou cloranfenicol	Vancomicina deve ser acrescentada para áreas com quantidade de pneumococos altamente resistentes acima de 2%
Acima de 50 anos	Pneumococos, *Listeria*, bacilos Gram-negativos	Ampicilina + ceftriaxona (ou cefotaxima)	Ampicilina + fluoroquinolona (ciprofloxacina, levofloxacina ou trovafloxacina)	Vancomicina deve ser acrescentada para áreas com quantidade de pneumococos altamente resistentes acima de 2%. No tratamento da *Listeria* em pacientes alérgicos a penicilina, usar trimetropina-sulfametoxazol.

Tabela 5: Tratamento específico das meningites bacterianas agudas (Fonte: MACHADO; GOMES, 2003)

Agente etiológico	**Esquema de Escolha**	**Esquema alternativo**	**Duração do Tratamento**
Estrepto B	Pencilina G (ou ampicilina)	Vancomicina	14 a 21 dias
Hemophilus influenzae	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Cloranfenicol	7 a 10 dias
Listeria monocytogenes	Ampicilina + gentamicina	Trimetropina-sulfametoxazol	14 a 21 dias
Neisseria meningitidis	Pencilina G (ou ampicilina)	Ceftriaxona (ou cefotaxima), cloranfenicol	7 a 10 dias
Streptococcus pneumoniae (conc. inib. min. < 0,1)	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Penicilina G, menoprenem	10 a 14 dias
Streptococcus pneumoniae (conc. inib. min. >= 0,1)	Vancominicina + Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Vancomicina pode ser trocada rifampicina, pacientes alérgicos a cefalosporinas, usar a vancomicina isoladamente	10 a 14 dias

Tabela 6: Doses intravenosas recomendadas para o tratamento das meningites bacterianas agudas (Fonte: MACHADO; GOMES, 2003)

Antimicrobiano	**Dose em crianças**	**Dose em adultos**
Ampicilina	75 mg/kg a cada 6h	2,0g a cada 4h
Cefotaxima	50-75 mg/kg a cada 6h	2,0g a cada 6h
Ceftriaxona	50-75 mg/kg a cada 12h	2,0g a cada 12h
Ceftazidima	75 mg/kg a cada 12h	2,0g a cada 8h
Cloranfenicol	25 mg/kg a cada 6h	1,0g a cada 6h
Gentamicina	2,5 mg/kg a cada 8h (* monitorar nível sérico)	2,0mg/kg (dose ataque), seguido de 1,7 mg/kg a cada 8h (*)
Levofloxacina	Não indicado para crianças	0,5 g a cada 24h
Meropenem	40 mg/kg a cada 8h	1,0g a cada 8h
Penicilina G	50.000 UI/kg a cada 4h	4 milhões de U a cada 6h
Rifampicina	10 mg/kg a cada 24h (máximo 600 mg/dia)	600 mg a cada 24h
Trimetropina-sulfametoxazol	10 mg (trimetropina)/kg a cada 12h	10mg (trimetropina)/kg a cada 12h
Vancomicina	15 mg/kg a cada 6h (max. 2,0 g/dia)	1,0g a cada 12h

As figuras 6 e 7 ilustram o perfil de meningite bacteriana reportados no estado de São Paulo, com meningites de provável etiologia viral inseridas no coeficiente de meningites não determinadas. Estas figuras indicam a maior prevalência de meningite bacteriana (principalmente a meningocócica), seguida da meningite viral.

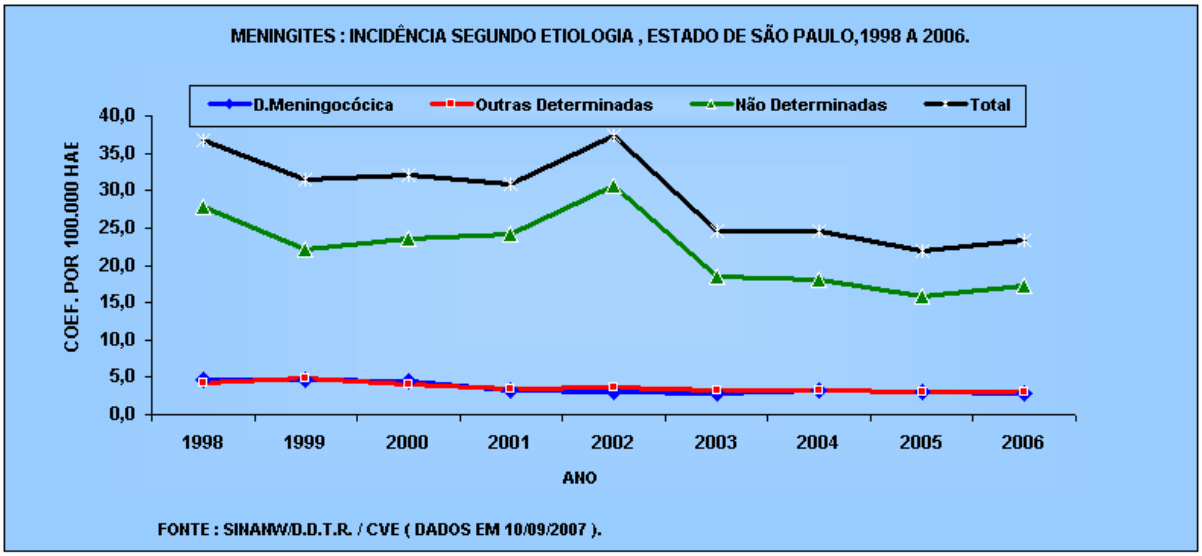


Figura 6: Coeficientes de incidência da meningite
Estado de São Paulo, 1998 a 2006
(Fonte: CVE, 2007b)

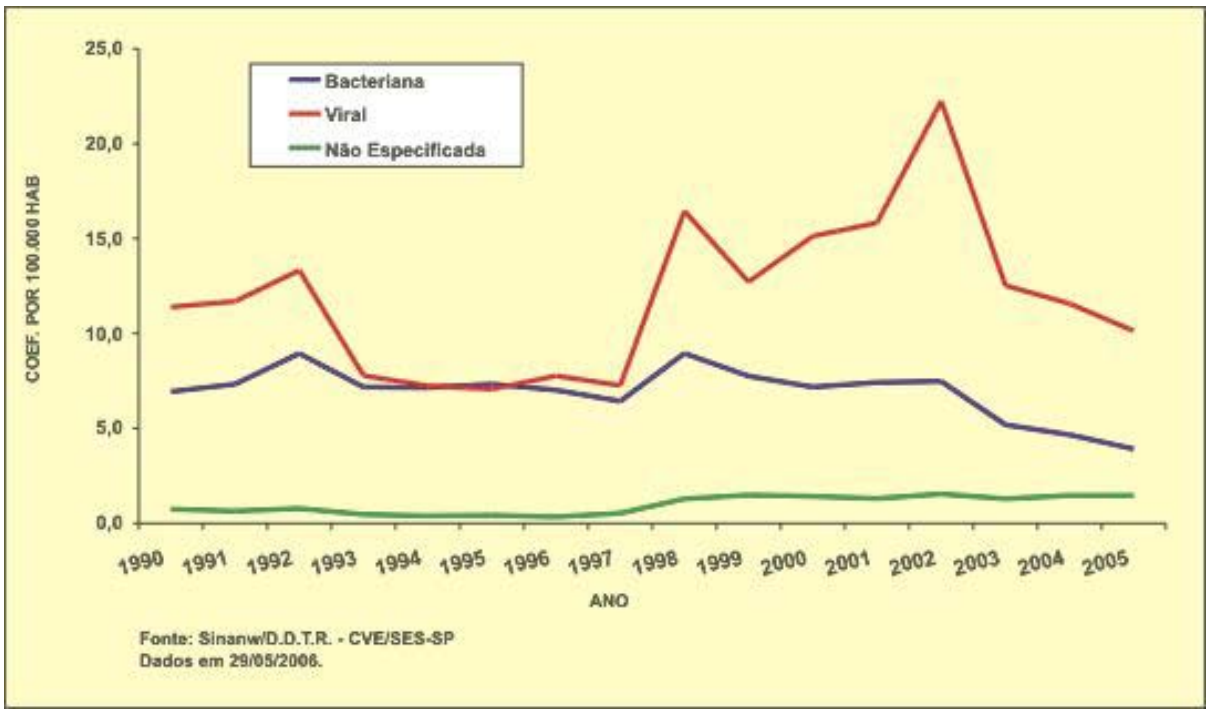


Figura 7: Coeficientes de incidência de meningites não determinadas
Estado de São Paulo, 1990 a 2005
(Fonte: CVE, 2007a)

4.1 MENINGITE MENINGOCÓCICA

A *Neisseria meningitidis* produz amplo espectro clínico de doença, incluindo patologias focais e invasivas e a meningite é a forma clássica mais observada (BARROSO et al, 1998). A meningite meningocócica é causada pelo diplococo gram-negativo *Neisseria meningitidis,* de ocorrência mundial e epidemias localizadas, representando 10 a 40% das meningites bacterianas. A primeira epidemia de meningite foi registrada em Genebra em 1805, descrita como meningite cérebro-espinhal epidêmica, e no Brasil foi descrita pela primeira vez em 1906. O homem é o único hospedeiro deste patógeno (REQUEJO, 2005b).

O meningococo possui uma grande quantidade de vesículas de membrana, constituídas de proteínas e lipopolissacarídeos, que são importantes na patogênese da doença meningocócica (figura 8). A dupla membrana do meningococo é característica de bactéria gram-negativa: envoltório celular de duas camadas lipídicas com uma camada semi-rígida de peptidoglicanas entre elas, sendo que a camada mais externa é composta de uma mistura de lipopolissacarídeos (LPS - endotoxina) e entre estas duas camadas estão situadas diversas proteínas. A membrana externa contém de 3 a 5 proteínas, divididas em 5 classes estruturais que parecem estar correlacionadas com seus pesos moleculares, sendo que todas as cepas de meningococos expressam a proteína de classe 2 ou 3 (nunca simultaneamente). A tabela 7 lista as diversas proteínas identificadas na membrana externa. As proteínas da classe 1 porinas A (porA) são consideradas na definição do sorotipo e as de classe 2 porinas B (porB) na definição dos subtipos . Os meningocos expressam 2 diferentes tipos de pili (classe I e II), distintos estruturalmente e antigenicamente (POOLMAN; VANDER LEY; TOMASSEN, 1995).

Atualmente são conhecidos 13 sorogrupos de meningococos, definidos pelo seu polissacarídio capsular: A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y e Z. A tabela 8 resume as características de polissacarídeos da cada sorogrupo. O sorogrupo A predomina nas epidemias na África e Ásia, os sorogrupos B e C são mais comuns na Europa, Austrália e Américas, incluindo Brasil (SÁFADI; BARROS, 2006).

Tabela 7: Proteínas da membrana externa
(Fonte: POOLMAN, VANDER LEY, TOMASSEN, 1995)

Proteína	**Massa molecular**	**Funções e caracterísiticas**
AniA (Pan1)	54 kDa	Proteína anaerobicamente induzida
CtrA		Biossíntese polissacarídio, transporte cápsula
FrpB	70 kDa	Desconhecida, Proteína de restrição Fe
IroA	Cerca de 100 kDa	Induzida por limitação de ferro (*iron*), talvez Lbp
Laz	17 kDa	Lipoproteína, azurina lipídio-modificado
Lip (HB)	18 kDa	Lipoproteína
Lbp	Cerca de 100 kDa	Proteína ligada (*binding*) a lactoferrina
Omc	Cerca de 200 kDa	Membrana macromolecular externa
Opa (classe 5 OMP)	26 a 30 kDa	Proteína Opaca, adesão
Opc	25 kDa	Proteína Opaca, invasão
PorA (casse 1 OMP)	44 a 47 kDa	Porina
PorB (casse 2/3 OMP)	37 a 42 kDa	Porina
Rmp (classe 4 OMP)	54 kDa	Proteína modificada de redução, desconhecida, OmpA relacionada
Tbp-1	Cerca de 100 kDa	Proteína ligada (*binding*) a Transferrina
Tbp-2	64 a 85 kDa	Proteína ligada (*binding*) a Transferrina

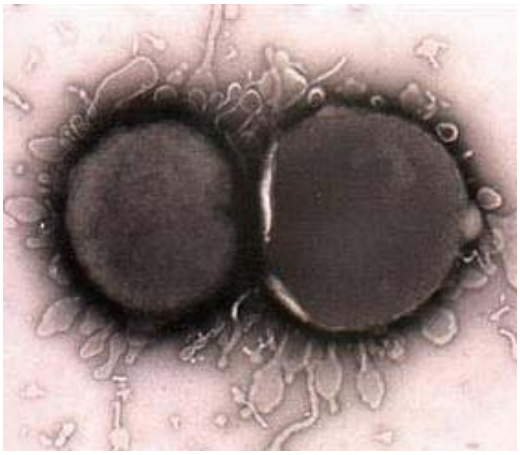


Figura 8: Bactéria meningocócica
(Fonte: MENINGITISSUK, 2007)

Tabela 8: Estrutura química dos polissacarídeos capsulares dos sorogrupos de *Neisseria meningitidis* (Fonte: REQUEJO, 2005a)

Sorogrupo da *Neisseria meningitidis*	**Estrutura química do polissacarídeo (unidade repetitiva)**
A	→6)-α-D-N-acetil-manosamina-1-fosfato→ (ou seja: homopolímero constituído de D-manosamina-fosfato)
B	→8)-ácido-α-D-N-acetil-neuramínico-(2→ (ou seja: homopolímero de ácido siálico, com ligações α-(2→8), sem grupamentos N- e O-acetílicos)
C	→9)-ácido-α-D-N-acetil-neuramínico-(2→ (ou seja: homopolímero de ácido siálico, com ligações α-(2→8) e α-(2→9) alternadas)
D	→?)-acetil-glicosil-(6-fosfato→
29E	→3)-α-D-N-acetil-galactosil-(1→7)-β-desoxi-mano-octulosônico-(2→ (ou seja: dois componentes = 2-acetomido-desoxi-D-galactose e ácido 3-desoxi-mano-octulosônico, em quantidades equimolares)
H	→4)-α-D-N-galactosil-(1→2)-glicerol-(3→ fosfato→
I	→4)-α-L-N-acetil-glicosaminal-(1→3)-β-D-N-acetil-manosamina-(1→
K	→-β-D-N-acetil-manosamina-(1→4)-β-D-N-acetil-manosamina-(1→
L	→3)-N-N´-N´´-tri-acetil-glicosil -(1-fosato→
W135	→6)-α-D-galactosil-(1→4)-α-D-N-acetil-neuroamínico-(2→ (ou seja, unidades repetitivas de ácido galactopiranosil-N-acetil-neuramínico, polimerizado através de ligações α-(2→6, sem radicais O-acetil)
X	→4)-α-D-N-acetil-glicosamina-(1-fosfato→ (ou seja, similaridade com manosamina-fosfato do polissacarídeo A e com homopolímero 2-acetamido-2desoxi-D-glicosil-fosfat do *Staphilococcus lactis*)
Y	→6)-α-D-glicosil-(1→4)-α-D-N-acetil-neuroamínico-(2→ (ou seja, semelhante ao W-135, orto-acetilado na posição C-7 do ácido e glicose no lugar de galactose)
Z	→3)-α-D-N-acetil-galactosil-(1→1)-glicerol-(3-fosfato→ (ou seja, dímero da galactosamina e glycerol-fosfato - similar ao 29E)

A diferenciação dos meningococos - identificação de sorotipos e subtipos - é feita por técnicas que empregam a imunoeletroforese em gel SDS-poliacrilamida, *dot-blotting* e *imunobloting* e reação em cadeia de polimerase (PCR).

A doença inicia-se na orofaringe, passando para a circulação sistêmica. Os meningococos acessam as meninges a partir da nasofaringe, pela lâmina crivosa; as bactérias podem ser encontradas no sangue e nas lesões cutâneas, sugerindo assim que a disseminação é por via hematogênica. A cápsula bacteriana é importante para a penetração no LCR e indução da reposta inflamatória. A nasofaringe pode ser colonizada pela bactéria que, após colonização da mucosa, é transportada pelas células especializadas, dentro dos vacúolos fagocitários até as camadas sub-epiteliais, levando à disseminação hematogênica, que eventualmente atravessam o espaço sub-aracnóide, atingindo o LCR. A entrada é feita através de áreas de baixa resistência, como plexos coróides, sinusoides, venoso-durais, capilares cerebrais, locais de defeitos congênitos, locais com trauma ou cirurgia ou de infecção parameningeana. Por ser a nasofaringe o habitat natural do meningococo, a transmissão é feita por gotículas respiratórias e os indivíduos infectados assintomáticos ou doentes são as fontes de infecção (REQUEJO, 2005a).

A reação inflamatória é intensa nos espaços subaracnóides e em torno das cisternas da base do cérebro, podendo se estender ao longo dos espaços perivasculares do tecido cerebral e da medula espinhal, mas raramente invade o parênquima. A pia-aracnóide vai tornando-se mais espessa, podendo formar aderências com a evolução da doença, interferindo no fluxo do LCR e produzindo hidrocefalia. Paralisias eventuais dos nervos cranianos é conseqüência da reação inflamatória e fibrose das meninges ao longo das raízes dos nervos cranianos. Defeitos auditivos podem ocorrer como dano ao nervo auditivo. Pode ocorrer paralisia facial. Lesões de parênquima, como hemiplegia, afasia e sinais cerebelares são raros (MILLER; JULBERT, 2002).

Em infecções meningocócicas pode ocorrer herpes labial, conjuntivite e erupção cutânea com petéquias (figura 9) ou hemorragia. A meningite meningocócica mostra os sintomas já descritos para meningite bacteriana. Rigidez da nuca pode ser ausente em recém-nascidos, idosos e pacientes em coma. No início, o paciente fica irritadiço e a criança tem choro agudo e forte. Com o tempo vem a turvação da consciência, podendo evoluir para torpor ou coma. Crises

convulsivas são sinais precoces, principalmente em crianças, e sinais neurológicos focais são raros. O pulso é rápido e freqüência respiratória aumentada; aumento de pressão intracraniana causa saliência da fontanela anterior. Papiledema pode surgir se a meningite persistir por mais de uma semana. O diagnóstico correto é dado pelo isolamento do meningococo no LCR, mas antes deste ser isolado, pode-se diagnosticar a meningite meningocócica com relativa certeza em pacientes com cefaléia, vômitos, calafrios e febre, rigidez da nuca e erupção cutânea petequial, principalmente se houver epidemia ou tiver sido exposto a um caso conhecido (MILLER; JULBERT, 2002; REQUEJO, 2005a).

Figura 9: Exemplos de petéquias e erupções
(Fonte: PEDRO, 2004; SRS, 2007; WALGREENS, 2006)

Na avaliação laboratorial, verifica-se contagem aumentada de leucócitos (na faixa de 10.000 a 30.000/mm^3). A urina pode mostrar presença de albumina, cilindros e hemáceas. Meningococos são observados em culturas da nasofaringe, sangue e nas lesões cutâneas. O LCR está sob pressão (200 a 500 mmH_2O) e mostra-se turvo (purulento), pelo grande número de células, predominando leucócitos polimorfonucleares, com contagem nuclear em torno de 2.000 a 10.000/m^3. Proteínas está aumentada (25 a 800 mg/mL) e conteúdo de açúcar diminuído (abaixo de 40mg/100mL). Diplococos gram-negativos podem ser observados em esfregaços corados do LCR e meningococos em culturas. A detecção de antígeno capsular pode ser feito por métodos imunológicos como contra-imunoeletroforese, ensaios imunoenzimáticos ou aglutinação pelo látex sensibilizado com antissoros meningocócicos (MILLER; JULBERT, 2002, REQUEJO, 2005a). Em casos onde os métodos tradicionais podem falhar, os

pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz da Fiocruz validaram o ensaio de PCR (Reação da Polimerase em Cadeia), capaz de identificar a bactéria causadora da doença meningocócica, técnica que reconhece e amplifica um determinado trecho do DNA do microrganismo. A *Neisseria meningitidis,* é representada pelos pequeninos pontos na figura 10 (SPALDING et al, 2002).

A determinação imediata do agente etiológico é feita pela cultura microbiana do LCR e do sangue, que devem ser coletados antes da tratamento com antibióticos. Os meningococos desenvolvem-se bem em meios de cultura com base ágar-sangue, ágar -triptose-soja, ágar -chocolate ou ágar Miller-Hinton. As colônias se mostram em meio sólido como convexas, transparentes, não-pigmentadas, não-hemoliticas, com diâmetro de 1 a 5 mm. Identificação presuntiva do gênero é feita pela fermentação de carboidratos, sendo que a utilização concomitante de dextrose e maltose é própria da *Neisseria meningitidis* (REQUEJO, 2005a).

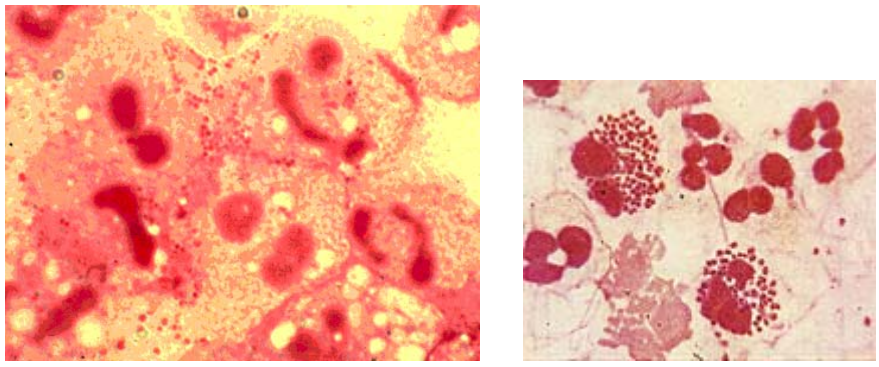


Figura 10: Microscopia de *Neisseria meningitidis*
(Fonte: BACT, 2007; INFECTOLOGIA, 2007)

No tratamento da infecção meningocócica emprega-se penicilina G, ampicilina e cloranfenicol, mas o uso intensivo da penicilina tem levado ao aparecimento de cepas resistentes (REQUEJO, 2005a). O tratamento preconizado pelo Guia de Vigilância Epidemiológica indica o uso de penicilina G cristalina, na dose de 300 a 500 milUI/kg/dia até 24.000.000UI/dia, de 3/3h ou 4/4h ou ampicilina, na dose de 200 a 400mg/kg/dia até 15g/dia, de 4/4h ou 6/6h, por 7 dias (BRASIL, 2005). Tratamento profilático é recomendado para pessoas que têm contato com pacientes portadores de meningite meningocócica: sulfadiazina (0,5 a 1g, 2 vezes ao dia por 3 dias); se houver resistência à sulfadiazina, usar rifampicina (600 mg para adultos ou

10 m/kg para crianças, 2 vezes ao dia, por 2 dias) ou ciprofloxacina para adultos (em dose única oral de 500mg) (DAVIS, 2003; DEVINSKY et al, 2001).

As complicações da meningite meningocócica são aquelas associadas às meninges (as mesmas descritas para meningites bacterianas) e aquelas associadas ao envolvimento de outras partes do corpo pelo meningococo, como panoftalmite e outros tipos de infecção ocular, artrite, púrpura, pericardite, endocardite, miocardite, pleurisia, orquite, epididimite, albuminuiria ou hematúria, hemorragias supra-renais, complicações por infecção intercorrente do trato respiratório superior, ouvido médio e pulmões. As seqüelas permanentes mais comuns estão relacionadas às lesões do sistema nervoso e incluem surdez, paralisia ocular, cegueiras, alterações mentais, convulsões e hidrocefalia. Com tratamento adequado, esta sequelas são raras e as complicações são controladas (MILLER; JUBELT, 2002).

O desenvolvimento da doença meningocócica depende de vários fatores predisponentes como ambientais, humanos, microbiológicos e culturais, sendo que ocorre na forma de pequeno surto epidêmico ou grande epidemia, de acordo com densidade populacional envolvida, condições propícias a entrada de cepa de maior virulência e quantidade de indivíduos imunodeprimidos. Esta doença se manifesta de forma endêmica, com morbidade elevada durante inverno até meados da primavera e a forma epidêmica está associada a convulsões sociais como guerras e depressão econômica. Os coeficientes de letalidade caíram ao longo do tempo, pelo desenvolvimento dos métodos curativos, melhoria nas condições sócio-econômicas, disponibilidade de medidas terapêuticas e profiláticas e melhora na qualidade da atenção clínico-hospitalar aos pacientes (BARROSO et al, 1998; REQUEJO, 2005c).

As figuras 11 e 12 mostram incidência, letalidade e distribuição percentual por sorogrupo da doença meningocócica no estado de São Paulo, de 1998 a 2006. mostrando redução na incidência do sorogrupo B e aumento do sorogrupo C.

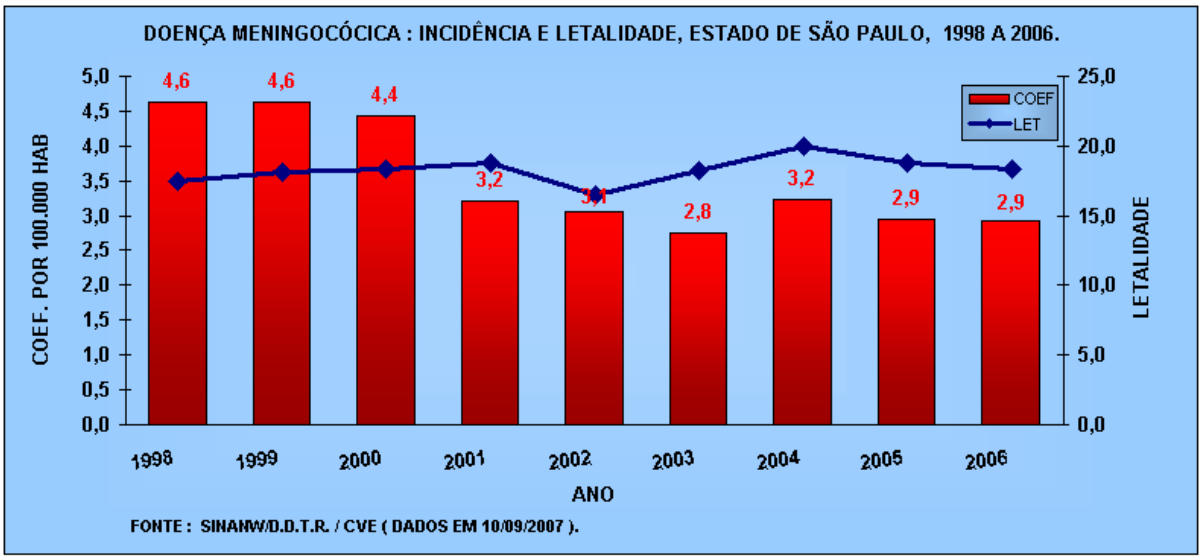


Figura 11: Coeficientes de incidência e letalidade da doença meningocócica
Estado de São Paulo, 1998 a 2006
(Fonte: CVE, 2007d)

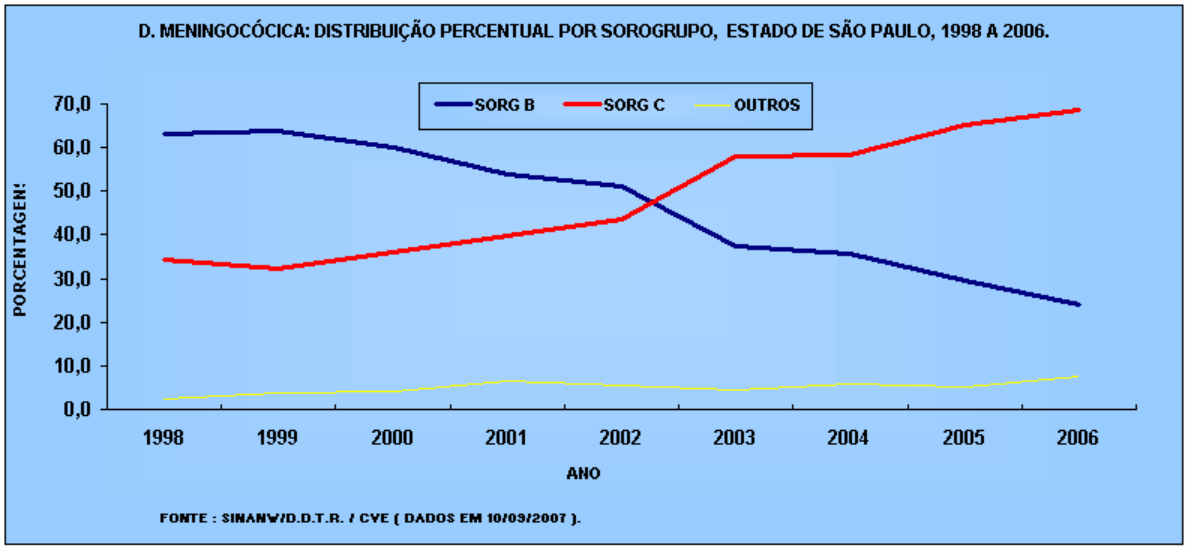


Figura 12: Distribuição por sorogrupo da doença meningocócica
Estado de São Paulo, 1998 a 2006
(Fonte: CVE, 2007e)

4.2 MENINGITE POR *Haemophilus Influenzae*

O *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) é importante em países onde a vacina conjugada ainda não é utilizada, principalmente em lactentes e crianças. Na América Latina a importância deste agente etiológico em crianças é ressaltado. O impacto da introdução da vacina conjugada Hib na redução das doenças invasivas é expressivo em regiões industrializadas como Estados Unidos e diversos países da Europa e em alguns locais da América Latina, como Chile e Brasil (MIRANZI; MORAES; FREITAS, 2006; MORRIS, 1992; SIMÕES et al, 2004).

A análise feita por Escosteguy et al (2004) indica que a letalidade por hemófilo relatada no Brasil gira em torno de 8,5%, com grande incidência em crianças, principalmente em menores de um ano, sendo rara acima de cinco anos.

O *Haemophilus influenzae* é uma bactéria que se apresenta como bastonete pleomórfico, aeróbico, gram-negativo, classificada em 6 sorotipos (A, B, C, D, E, F), pela diferença antigênica da cápsula polissacarídica. O *Haemophilus influenzae,* sem cápsula, se encontra nas vias respiratórias de forma saprófita, podendo causar infecções assintomáticas ou doenças não-invasivas como bronquite, sinusites e otites, tanto em crianças como em adultos (BRASIL, 2005).

Esta bactéria não causa epidemias no Brasil, apesar de ocorrer conjuntos de casos. A forma capsulada do *Haemophilus influenzae* tipo b, antes da introdução da vacina Hib, no Programa Nacional de Imunização (PNI), no segundo semestre de 1999, era responsável por 95% das doenças invasivas (meningite, septicemia, pneumonia, epiglotite, celulite, artrite séptica, osteomielite e pericardite) e 5% das meningites notificadas eram por Hib, sendo responsável pela maioria das meningites bacterianas em crianças com menos de 1 ano de idade (BRASIL, 2005; CRUCES et al, 2006; MIRANZI; MORAES; FREITAS, 2006). A figura 13 mostra a redução da incidência desta doença após adoção da vacina no Programa Nacional de Imunizações.

Em adultos, a meningite por *Haemophilus influenzae* normalmente é secundária à sinusite aguda, otite média ou fratura do crânio, podendo estar associada à rinorréia do LCR, deficiência imunológica, diabetes mellitus e alcoolismo, com maior incidência no outono e primavera. A efusão subdural, vômitos, fontanela abaulada, convulsões, sinais neurológicos focais e febre

persistente em lactentes é comum neste tipo de meningite (DEVINSKY et al, 2001; MILLER; JULBERT, 2002).

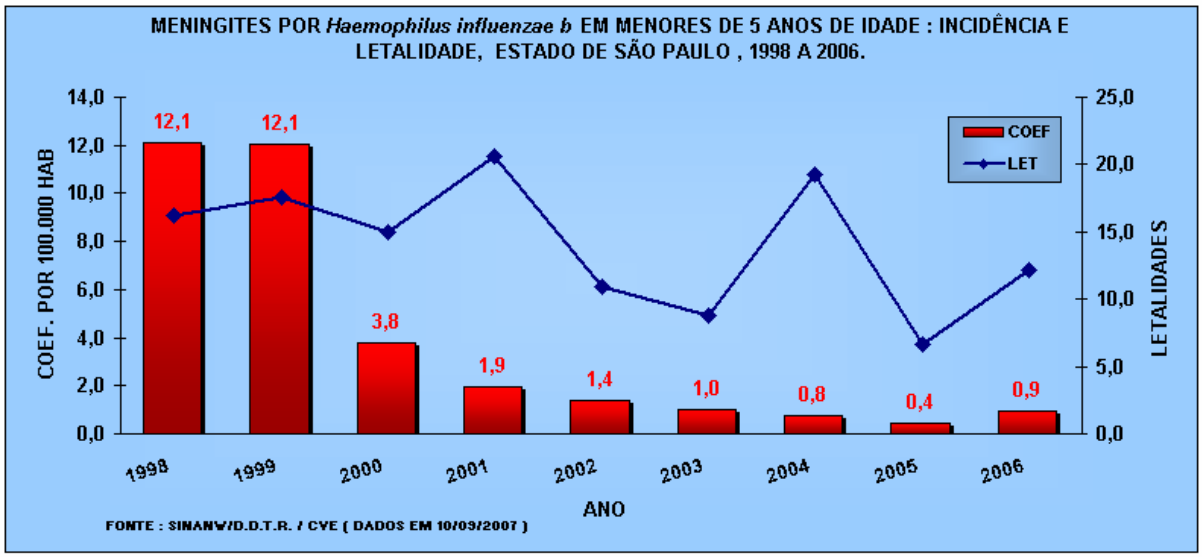


Figura 13: Coeficientes de incidência e letalidade da meningite por *Haemophilus influenzae* . Estado de São Paulo, 1998 a 2006.
(Fonte: CVE, 2007c)

A patologia, sinais e sintomas, e alterações no LCR assemelham-se às demais meningites purulentas agudas, podendo aparecer áreas de infecção nas meninges ou córtex, hidocefalia interna, degeneração de nervos cranianos e perda focal de substância cerebral secundária à trombose de vasos. O exsudato subaracnóide é basal. A doença persiste por 10 a 20 dias, podendo ser fulminante ou protaída, estendendo-se por diversas semanas ou meses. Em lactentes, a mortalidade é acima de 90% em casos não tratados, enquanto em adultos o prognóstico é bem melhor, com recuperação espontânea. Tratamento adequado reduz a mortalidade, mas seqüelas ainda podem persistir, como paralisia dos músculos extra-oculares, surdez, cegueira, hemiplegia, convulsões recorrentes e deficiência mental. Tratamento com corticosteróides imediatamente antes dos antibióticos podem reduzir a freqüência das seqüelas (MILLER, JULBERT, 2002; MORRIS, 1992).

O diagnóstico desta meningite deve ser feito por isolamento do *Haemophilus influenzae* no LCR e sangue. A hemocultura é positiva no início da doença. Apesar

de não sensível e específico quanto a identificação por cultura, os antígenos da cápsula da bactéria, detectados por aglutinação de partículas, fornecem informações rápidas (MILLER; JULBERT, 2002).

Como já apresentado, o tratamento deve ser iniciado antes da certeza da natureza do organismo. As cefalosporinas de terceira geração, normalmente ceftriaxona ou cefotaxime, são a primeira escolha pelo seu amplo espectro de ação e especialmente após o aparecimento de cepas resistentes à penicilina, ampicilina ou amoxicilina. Em adultos, recomenda-se a ceftriaxona, na dose de 2 g a cada 12 horas, ou cloranfenicol, na dose de 1 a 1,5 g a cada 6 horas, para pacientes alérgicos à penicilina. O tratamento descrito pelo Guia de Vigilância Epidemiológica indica o uso de cloranfenicol, na dose de 75 a 100mg/kg/dia até 6g/dia, de 6/6h ou ceftriaxone, na dose de 100mg/kg/dia até 4g/dia, de 12/12h ou 24/24h, por 7 a 10 dias. A quimioprofilaxia preventiva é indicada para todas as crianças abaixo de 4 a 6 anos que tiveram contato estreito com o paciente de meningite por *Haemophilus influenzae,* a menos que tenham sido vacinadas contra esta bactéria. Recomenda-se nestes casos a rifampicina na dose de 10 mg/kg, duas vezes ao dia, por 2 a 4 dias (BRASIL, 2005; DAVIS, 2003, DEVINSKY et al, 2001).

A seguir são apresentadas figuras relacionadas a esta doença.

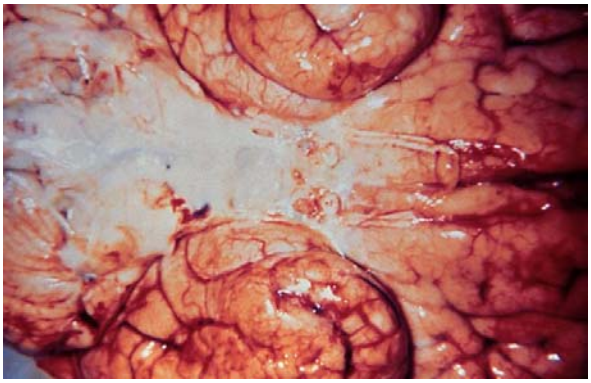


Figura 14: Cérebro com meningite purulenta por *Haemophilus influenzae*
(Fonte: WIKIPEDIA, 2007b)

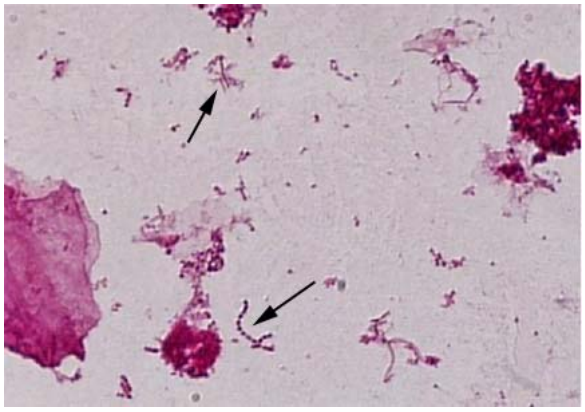


Figura 15: Coloração de Gram de *Haemophilus influenzae*
(Fonte: OPT, 2007)

Figura 16: Exemplos de infecção por *Haemophilus influenzae*
(Fontes: AAPREDBOOK, 2007a; OSEL, 2007)

4.3 MENINGITE PNEUMOCÓCICA

O pneumococo *Streptococus pneumoniae* causa meningite na mesma freqüência que o meningococo, sendo bastante comum na população idosa e de muita preocupação na infância dada sua alta morbi-mortalidade e graves seqüelas. Apesar de ocorrer em qualquer idade, mais de 50% dos pacientes têm menos de 1 ou mais de 50 anos de idade (BEREZIN et al, 2002; MILLER; JULBERT, 2002).

Vieira et al (2007) informam que nos Estados Unidos e Europa, 25 a 40 % dos casos de meningite são causados por esta bactéria. Uma análise feita no Brasil por Berezin et al (2002) mostrou letalidade de 20% para a meningite pneumocócica em menores de 15 anos, com 40% de seqüelas neurológicas e perda auditiva em 60% dos casos analisados.

O *Streptococus pneumoniae* é uma bactéria esférica gram-positiva que se dispõe dois a dois (diplococos) ou em pequenas cadeias, alfa-hemolítica. O pneumococo está presente na microflora normal e presente no trato respiratório superior. Seu local de colonização pode influenciar a expressão dos fatores de virulência e estão descritos mais de 90 sorotipos capsulares, diferenciados pela composição química em seus polissacarídeos capsulares, além da produção de outros dois antígenos polissacarídicos (ácido teicoico e ácido lipoteicoico). Há um aumento na resistência destes pneumococos aos antimicrobianos e a alteração das transpeptidases é o principal mecanismo de resistência à penicilina. No Brasil, os sorotipos prevalentes são: 14, 1, 6B, 5, 6A, 23F, 19F, 9V, 3,4, 10A, 8 e 7F (BRASIL, 2005; FREIRE, 2002).

A patologia, sinais e sintomas também assemelham-se às demais meningites purulentas agudas. Em geral, esta infecção é complicação da otite média, mastoidite, sinusite, fraturas de crânio, infecções respiratórias superiores e infecções pulmonares, sendo que alcoolismo, asplenismo e doença falciforme predispõe o paciente a esta meningite. O diagnóstico é feito sem dificuldades, já que o LCR contém grande quantidade desta bactéria e quando diplococos gram-positivos são verificados em esfregaço ou sedimento de LCR, a reação de aglutinação identifica o tipo de pneumococo e a aglutinação de partículas do LCR e soro auxiliam na demonstração do antígeno pneumocócico (MILLER; JULBERT, 2002).

O tratamento deve ser iniciado com cefalosporinas de terceira geração até que as sensibilidades sejam avaliadas. Como algumas cepas podem ser resistentes à penicilina ou a cefalosporinas, a vancomicina também é utilizada no início do tratamento. O cloranfenicol é alternativa para adultos sensíveis a penicilinas e cefalosporinas. O tratamento dura de 12 a 15 dias. O tratamento preconizado pelo Guia de Vigilância Epidemiológica indica o uso de penicilina G cristalina, na dose de 300 a 500 milUI/kg/dia até 24.000.000UI/dia, de 3/3h ou 4/4h por 10 a 14 dias. Focos primários de infecção devem ser erradicados por cirurgia e fístulas de LCR persistentes após fraturas de crânio devem ser fechadas por craniotomia e sutura da dura-máter, pois senão a meningite vai recidivar (BRASIL, 2005; MILLER; JULBERT, 2002, VIEIRA et al, 2007).

A avaliação feita por Moraes e Guedes (1990) no período de 1960 a 1977 no município de São Paulo, mostrou que o coeficiente médio foi de 1,9 por 100.000 habitantes (1.965 casos) e letalidade média de 77,38%, com curva de letalidade por idade com forma clássica de doença infecciosa, ou seja, em forma de U. A letalidade foi de 54% em menores de 1 ano e inversamente proporcional ao número de leucócitos por mm^3 no LCR de entrada, com letalidade de 53% na zona periférica contra 36% na zona central.

Berezin et al (2002) mostram que a meningite pneumocócica tem alta letalidade e mortalidade, que pode ser reduzida com imunização, diagnóstico precoce e terapêutica adequada. A imunização com vacina heptavalente pode prevenir cerca de 70% de invasões pneumocócicas. De acordo com Bricks e Berezin (2006), esta vacina faz parte do calendário de vacinação dos EUA desde outubro de 2000, indicada para crianças com idade entre 2 e 60 meses, por via intramuscular, juntamente com outras vacinas contra poliomielite, difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e *H. influenzae* do tipo b (IPV, DTP, HB, Hib), com doses variando pela idade de início. Os resultados de vigilância publicados em 2005 pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) indicaram que 69% do impacto da vacinação estavam relacionados aos efeitos indiretos da vacinação e redução na colonização das vias respiratórias de crianças vacinadas pelo pneumococo.

A seguir são apresentadas figuras relacionadas à patologia pneumocócica.

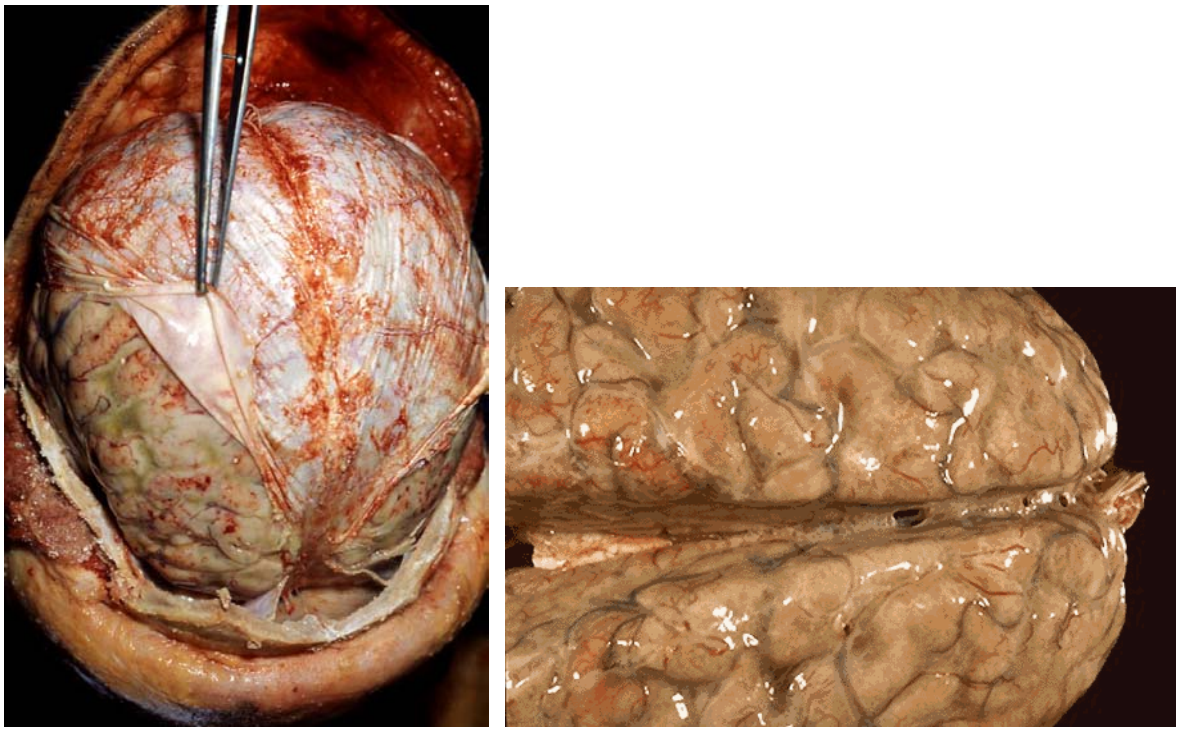


Figura 17: Meningite pneumocócica em alcoólatra e autopsia

(Fonte: BROWN, 2007; WIKIPEDIA, 2007c)

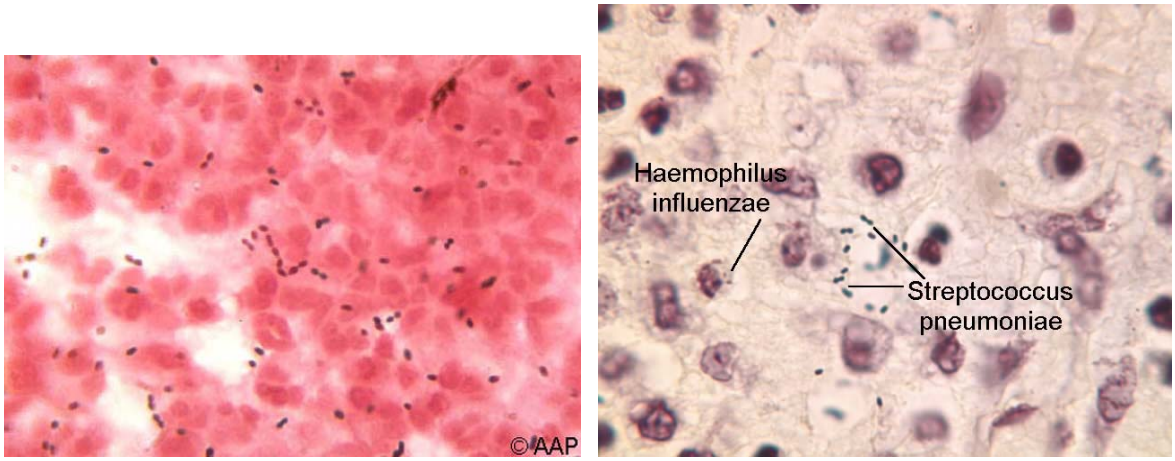


Figura 18: Microscopia de *Streptococcus pneumoniae*

(Fonte: AAPREDBOOK, 2007b, PATHOLOGY, 2007)

4.4 MENINGITE ESTAFILOCÓCICA

Os estafilococos (*S. aureus e S. epidermidis*) são causas raras de meningite e endocartite e pode aparecer associada à meningite estafilocócica. Complicações como ventriculite, aracnoidite e hidrocefalia pode aparecer. O tratamento endovenoso é feito com penicilina resistente à penicilinase (oxacilina) por 2 a 4 semanas. Em situações onde haja resistência à oxacilina, como infecções hospitalares, a vancomicina é apropriada. O tratamento descrito pelo Guia de Vigilância Epidemiológica indica o uso de oxacilina ou vancomicina, nas doses de 200 mg/kg/dia até 12g/dia, de 4/4 h ou 6/6 h ou 300 a 400mg/kg/dia até 2g/dia, de 6/6 h, por 21 dias. O foco original de infecção deve ser erradicado: na presença de abcesso epidural espinhal ou craniotomia deve se realizar uma laminectomia, e a drenagem deve ser feita no caso de abcesso subdural craniano (BRASIL, 2005; MILLER; JULBERT, 2002).

Os estafilococos são cocos que formam colônias de células aderidas umas às outras, encadeadas, aos pares, em forma de correntes ou agrupadas em forma de cachos. A figura 19 mostra a formação de vesícula intra-epitelial, com exsudato inflamatório (à esquerda) e uma infecção cutânea bacteriana superficial comum em crianças causada por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* do grupo A (à direita).

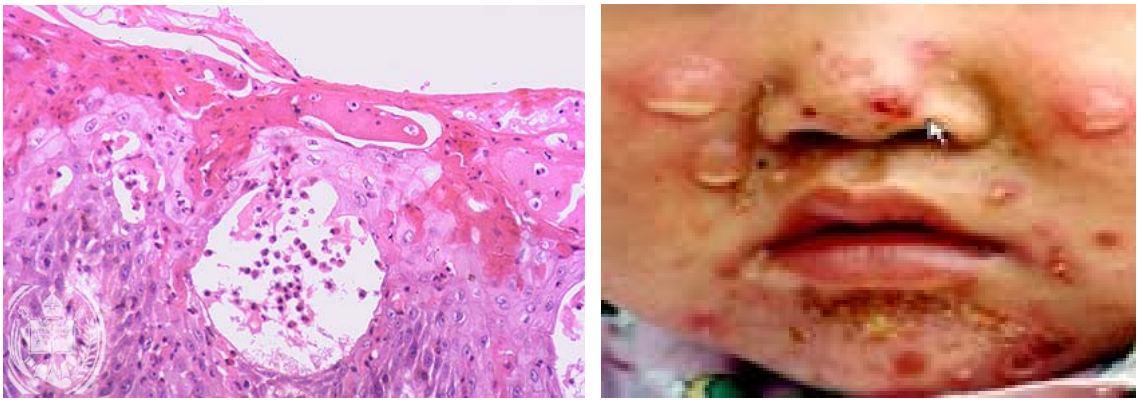


Figura 19: Infecção por estafilococos
(Fonte: BRASILESCOLA, 2007; SABER, 2007)

4.5 MENINGITE ESTREPTOCÓCICA

Os estreptococos são responsáveis por 1 a 2% dos casos de meningite, em geral causada por organismos do grupo A. Normalmente a infecção é secundária de algum foco séptico, como da mastóide ou dos seios nasais. O tratamento é o mesmo preconizado para a meningite pneumocócica, com retirada cirúrgica do foco primário (MILLER, JULBERT, 2002). As figuras 20 e 21 mostram o patógeno e exemplos de infecções causadas pelo mesmo.

Figura 20: Microscopia de *Streptococcus pyogenes*
(Fonte: WIKIPEDIA, 2007a)

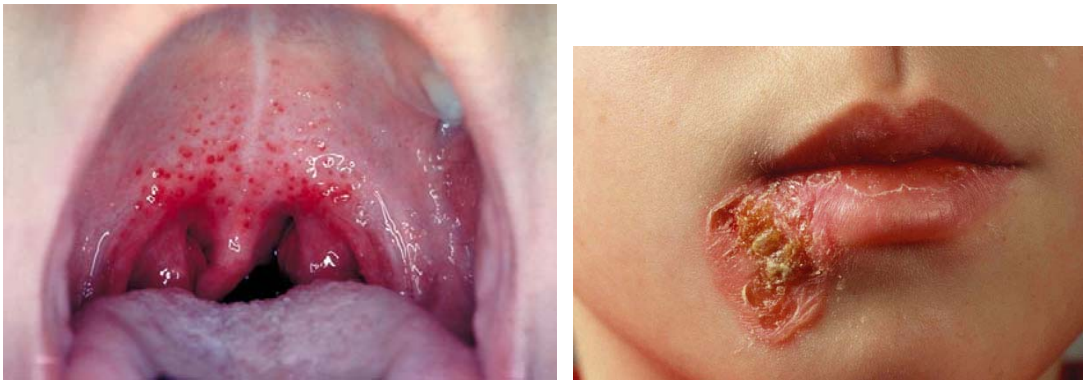


Figura 21: Infecção por *Streptococcus pyogenes*
(Fontes: LIB, 2007; MJA, 2007)

4.6 MENINGITE TUBERCULOSA

A meningite tuberculosa difere da meningite causada por outras bactérias por sua evolução mais demorada, mortalidade mais elevada, alterações do LCR de menor gravidade e o tratamento menos eficaz, com maior número de seqüelas . É uma meningite subaguda, onde o início dos sintomas não é agudo, com menor grau de inflamação e evolução mais protraída (MILLER; JULBERT, 2002).

Esta meningite é uma complicação severa da tuberculose e o declínio dessa letalidade se deve a descoberta de quimioterápicos específicos para a tuberculose a partir de 1945, e atualmente é uma doença curável, se diagnosticada precocemente. Se a prevalência da tuberculose é alta, a primo-infecção tuberculosa e a meningite tuberculosa se tornam freqüentes em idades mais baixas (NARDY, 1989).

A meningite tuberculosa é prevalente nos grupos de alto risco, como imunocomprometidos, imigrantes de áreas endêmicas e pessoas altamente expostas (como membros da família e trabalhadores da saúde). Pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum em crianças e adultos jovens, com suscetibilidade maior nos menores de cinco anos. A vacina BCG protege em torno de 80%, evitando a disseminação hematogênica do bacilo e o desenvolvimento de formas meníngeas (DEVINSKY, 2001; MENINGITE, 2007).

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa, transmitida por via aérea, com evolução crônica, com agente etiológico principal o *Mycobacterium tuberculosis*, conhecido como bacilo de Koch. O *M. tuberculosis* pode ser visualizado principalmente nas secreções broncopulmonares (escarro), através de microscopia direta (baciloscopia) e através de cultura. A transmissão por via aérea se dá quando os bacilos penetram com o ar inspirado e atingem as porções mais periféricas do pulmão. A tuberculose pulmonar com escarro positivo representam a principal fonte de infecção, pois eliminam grande número de bacilos, e pode provocar uma infecção dos contatos, com probabilidade de desenvolvimento da meningite. Outra porta de entrada do bacilo é pela pele e mucosas e a porta de entrada preferencial do *M. bovis* é a digestiva. A meningite tuberculosa, decorrente da disseminação hematogênica do bacilo, é uma das complicações mais graves da tuberculose (MENINGITE, 2007).

O gênero *Mycobacterium* é constituído de várias espécies, como *M. tuberculosis*, *M. bovis* e *M. africanum.* O *M. tuberculosis* é um bacilo não formador de esporos, sem flagelos, não produz toxinas, aeróbico estrito, bastonete medindo de 1 a 4 micra, que quando corado pelo método de Ziehl-Neelsen, fixa a fucsina e não descora depois de tratado pelos álcoois (álcool-ácido resistente), resistente à ação de agentes químicos e sensível à ação de agentes físicos como o calor e a radiação ultra-violeta (BRASIL, 2005, TUBERCULOSE, 2003).

A meningite tuberculosa pode ocorrer nos primeiros seis meses após a infecção ou se manifestar após um período de anos. Após a infecção pelo *M. tuberculosis*, a detecção das lesões primárias acorre após 4 a 12 semanas. Observa-se alteração pulmonar no exame radiológico, na maioria dos casos de meningite tuberculosa. O teste tuberculínico tem valor nos pacientes não vacinados com BCG e pode apresentar resultados negativos nos indivíduos analérgicos, pacientes na fase terminal, com tuberculose de disseminação hematogênica, desnutrição grave e em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). A partir dos fatores de risco, é essencial a punção lombar que deve ser realizada sempre que houver a hipótese clínica da doença. Os exames incluem citometria e bioquímica do LCR, pesquisa de BAAR no Líquor (baciloscopia com coloração de Ziehl-Neelsen), cultura de líquor no meio de Lowenstein – Jewsen. O liquor apresenta-se límpido ou xantocrômico e hipertenso, com celularidade em torno de 10 a 500 células/mm³ e predomínio de polimorfonucleares na fase inicial, e predomínio posterior de linfócitos; concentração de glicose normal no início e reduzida nas punções subseqüentes, atingindo valores abaixo de 40 mg%; proteínas aumenta gradativamente à medida que a doença progride, variando de 100 a 500 mg% e valores iniciais acima de 300 mg% indicam pior prognóstico; cloretos normal nos primeiros estágios da doença e decresce na fase tardia, com concentração menor que 680 mg% (MENINGITE, 2007).

A pesquisa de BAAR deve ser realizada por sua simplicidade e possibilidade de imediata confirmação do diagnóstico, apesar da baixa positividade (positividade varia de 10% a 40%). Na cultura de LCR, o isolamento de micobactérias é o método bacteriológico mais sensível e específico para o diagnóstico da tuberculose pulmonar e extrapulmonar e o meio mais utilizado para o isolamento do bacilo é o de Lowenstein-Jewsen, apesar deste exame ser útil do ponto de vista epidemiológico e

não clínico, já que o resultado demora de 30 a 60 dias para ser obtido. Um método mais sensível, que permite resultado positivo da cultura de *M. tuberculosis* em torno de 14 dias é o método radiométrico (BACTEC). Na maioria dos casos de meningite tuberculosa, há alteração pulmonar observada ao exame radiológico. A sensibilidade do diagnóstico aumentou com a reação em cadeia da polimerase (DEVINSKY, 2001; MENINGITE, 2007).

As meninges do cérebro e medula espinhal ficam turvas e espessas, com maior intensidade na base do cérebro; pode aparecer bainha espessa de fibrose em torno dos nervos ópticos, pedúnculos cerebrais e da superfície basilar da ponte e encéfalo; ventrículos pouco dilatados; revestimento ependimário recoberto por exsudato; diminutos tubérculos nas meninges, plexo coróide e parênquima cerebral podem ser observados. Exame microscópico do exsudato mostra célula mononucleraes, linfócitos, plasmócitos, macrófagos e fibroblastos, com células gigantes ocasionais (MILLER; JULBERT, 2002).

A meningite tuberculosa deve ser diferenciada de outras doenças infecciosas que comprometem o sistema nervoso central, determinando manifestações clínicas e liquóricas semelhantes, dentre as quais, destacam-se: meningoencefalites virais, meningites bacterianas não tuberculosa (*Haemophylus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*) e meningite fúngica (*Cryptococcus neoformans*). O diagnóstico precoce é importante e difícil, tornando importante valorizar os dados epidemiológicos e clínicos, indicando a análise liquótica nos casos de cefaléia e/ou vômitos persistentes, acompanhados ou não de hipertermia. Sem o diagnóstico e tratamento precoces não se evita seqüelas importantes e drásticas para a vida humana como aumento do perímetro encefálico, retardamento, espasticidade e hipertonicidade muscular (MENINGITE, 2007).

O tratamento recomendado por Devisnky (2001) usa 4 drogas de primeira linha (rifampicina, isoniazida e pirazinamida e etambutol) nos primeiros 2 a 3 meses e redução para 2 drogas, se as sensibilidades às drogas é bem conhecida. Quando o paciente é sensível às drogas de primeira linha ou quando o microrganismo é resistente, recomenda-se drogas de segunda linha (estreptomicina, ciprofloxacina e etionamida). Davis (2003) recomenda a administração simultânea de três medicamentos - rifampicina, isoniazida e pirazinamida por 2 meses, seguido da combinação de rifampicina e isoniazida por 7 meses, que coincide com o esquema

preconizado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose, no esquema II, mostrado na tabela 9 (BRASIL, 2002).

Tabela 9: Tratamento da meningite tuberculosa

(Fonte: BRASIL, 2002; BRASIL, 2005)

Fases do tratamento	**Drogas ***	**Doses para todas idades (mg/kg/dia)**	**Para peso acima de 35 kg (mg/dia)**	**Para peso 35 a 45 kg (mg/dia)**	**Para peso acima de 45 kg (mg/dia)**	**Dose máxima**
1ª fase	R	10 a 20	300	450	600	600
(2 meses)	H	10 a 20	200	300	400	400
RHZ	Z	35	1.000	1.500	2.000	2.000
2ª fase	R	10 a 20	300	450	600	600
(2 meses)	H	10 a 20	200	300	400	400
RH						

* R – Rifampicina, H – Isoniazida, Z – Pirazinamida (Siglas utilizadas pela Organização Mundial de Saúde)

- Nos casos de concomitância de meningite tuberculosa com qualquer outra localização de tuberculose, usar o Esquema II.
- Nos casos de meningite tuberculosa, em qualquer idade, recomenda-se o uso de corticosteróides por um prazo de 2 a 4 meses, no início do tratamento.
- Na criança, a predinisona é administrada na dose de 1 a 2 mg/kg de peso corporal, até a dose máxima de 30mg/dia. No caso de se utilizar outro corticosteróide, aplicar a tabela de equivalência entre eles.
- A fisioterapia na meningite tuberculosa deverá ser iniciada, com orientação, o mais precocemente possível.

Sem tratamento, a morte ocorre em 6 a 8 semanas. Com diagnóstico precoce e tratamento adequado, a recuperação é alta, em torno de 90%. Sem o diagnóstico e tratamento precoces não se evita seqüelas importantes e drásticas para a vida. Seqüelas ocorrem em cerca de 25% dos pacientes recuperados, variando de grau mínimo de fraqueza facial a grave desorganização intelectual ou física (inclui surdez, crises convulsivas, cegueira, hemiplegia, paraplegia e tetraplegia) (MENINGITE, 2007; MILLER; JULBERT, 2002).

4.7 MENINGITE CAUSADA POR OUTRAS BACTÉRIAS

Bacilos coliformes gram-negativos, principalmente *Escherichia coli* e estreptococos hemolíticos do grupo B (como *Streptococcus agalactiae*) freqüentemente causam meningite em neonatos (esta última causa 70% das meningites em crianças com menos de um mês de vida e 5% das meningites de adultos). Acompanha normalmente uma septicemia e os sintomas não são típicos da meningite. O lactente mostra irritabiilidade, letargia, anorexia e fontanelas salientes. As enterobactérias gram-negativas também podem causar meningite em pacientes hospitalizados, imunossuprimidos, pacientes com lesões cranianas, procedimentos neurocirúrgicos, defeitos congênitos e diabetes mellitus. Este tipo de meningite tem alta mortalidade (40 a 70%) e morbidade. O tratamento de escolha é a cefalosporina de terceira geração e aminoglicosídeos. Na presença de *Pseudomonas aeruginosa* usa-se a ceftazidima (MACHADO; GOMES, 2003; MILLER; JULBERT, 2002).

O tratamento indicado para meningite causada por enterobactérias no Guia de Vigilância epidemiológica é ceftriaxone, 100mg/kg/dia até 8g/dia, de 12/12h ou 24/24h ou sulfametaxazol+ trimetropim, 100mg/kg/dia, 8/8h ou 12/12h, por 14 a 21 dias. Para a meningite causada por pseudomonas indica-se eftriaxone, 100mg/kg/dia até 8g/dia, de 12/12h ou 24/24h ou sulfametaxazol + trimetropim, 100mg/kg/dia, 8/8h ou 12/12h, por 14 a 21 dias (BRASIL, 2005).

Listeria monocytogenes pode causar meningite em lactentes e em adultos portadores de doenças crônicas, como doenças renais – diálise e transplantados, câncer, alcoolismo crônico. A doença tem alto índice de mortalidade, entre 30 e 60%, especialmente em pacientes idosos com condições malignas. O tratamento de escolha é a ampicilina, pois a *Listeria* é resistente à cefalosporina. Pode-se utilizar altas doses de penicilina aquosa e gentamicina ou trimetropin/sulfametoxazol (MILLER; JULBERT, 2002).

5. MENINGITE VIRAL

A meningite viral pode ser causada por diversos tipos de vírus, entre eles os enterovírus (85% dos casos), o vírus da caxumba (7% dos casos), o vírus da herpes simples (4% dos casos), os arbovírus (2% dos casos), o vírus da varicela (1% dos casos), o vírus do sarampo (1% dos casos), o vírus da rubéola e os adenovírus. Dentro do grupo dos enterovírus , destacam-se os vírus da Família *Picornaviridae* - echovirus, polivírus e coxsackírus dos grupos A e B 1,2. Nas infecções primárias, o citomegalovírus, o vírus Epstein Barr (EB) e os arbovírus são responsáveis por 5% a 10% dos casos e a meningite recorrente de Mollaret está associada ao HSV-1, HSV-2, EB vírus e o herpes vírus tipo 6 Os vírus da herpes HSV-1 e HSV-2 podem ser potencialmente fatais quando com encefalite e são responsáveis por 0,5 a 3 % dos casos de meningite viral aguda (MACHADO; GOMES, 2003; PERES et al, 2006).

Os agentes mais frequentes são mostrados na tabela 10.

Tabela 10: Agentes etiológicos mais freqüente da meningite viral
(Fonte: PERES et al, 2006)

Vírus RNA	**Vírus DNA**
Enterovírus	Adenovírus
Arbovírus	Herpes simples tipo 1 e 2
Vírus do sarampo	Varicela zoster
Vírus da caxumba	Epstein Barr
Vírus da Coriomeningite linfocitária (arenavírus)	Citomegalovírus
HIV 1	

As meningites virais acometem qualquer idade, com freqüência máxima na infância, entre 5 e 10 anos e são raras após os 40 anos. As meningites virais são duas vezes mais freqüentes nos meninos que nas meninas, preponderância que desaparece com a idade (PELLINI et al, 2004).

A meningite viral normalmente é benigna, com bom prognóstico, caracterizada por um quadro clínico de alteração neurológica. Os casos podem ser encontrados como isolados ou como surtos, atingindo indivíduos de todas as idades,

com faixa etária de maior risco representado por menores de cinco anos (DAVIS, 2003).

A transmissão viral é de pessoa a pessoa, varia com o agente etiológico e no caso dos enterovírus é fecal-oral. O enterovírus predomina nos meses quentes (primavera e verão) e a doença tem duração menor que uma semana, sendo os lactentes os mais suscetíveis. O vírus da caxumba é comum em população não imunizada, especialmente em pré-escolares, escolares, adolescentes e adultos jovens. O vírus da coriomeningite linfocitária é raro, transmitido por contato direto ou indireto com as excretas de roedores, por via digestiva, através da contaminação de alimentos com a urina do roedor ou exposição de feridas (PERES et al, 2006).

A meningite viral produz sinais e sintomas que variam de acordo com o agente etiológico, com sintomas de hipertermia, astenia, mialgia, cefaléia, fotofobia, rigidez da nuca, distúrbios gastrointestinais, sintomas respiratórios ou erupção cutânea. Febre, cefaléia e sinais meníngeos de início agudo são os sinais e sintomas mais frequentes observados em meningite por enterovírus (PELLINI et al, 2004).

Esta meningite apresenta LCR com baixa celularidade, predomínio linfomonocitário e parâmetros bioquímicos normais ou pouco alterados. Peres et al (2006) descreve quatro síndromes na meningite:

- síndrome infecciosa: febre ou hipotermia, anorexia, apatia e sintomas gerais de um processo infeccioso;
- síndrome de irritação radicular com sinais meníngeos característicos: rigidez de nuca, sinais de Köernig, Brudzinski e Lasègue;
- síndrome de hipertensão intracraniana: cefaléia, vômitos sem relação com a alimentação, fundo de olho com edema de papila;
- síndrome encefalítica: caracterizada por sonolência ou agitação, torpor, delírio e coma.

O LCR é o exame indicado no diagnóstico da meningite viral e a punção liquórica deve ser realizada imediatamente em caso suspeito, de preferência lombar, entre L3 e S1. Para uma punção segura, deve-se realizar exame de fundo de olho nos adultos e em crianças com fontanela fechada. Cultura de LCR e do sangue e determinação consecutiva da sensibilidade aos antibióticos do microrganismo é prova diagnóstica segura. Como a meningite viral é benigna, a pesquisa etiológica

viral (através da cultura de vírus) ou por reação de polimerização em cadeia (PCR) e exames de neuroimagem (ressonância nuclear) é realizada apenas em casos mais graves e menos típicos (DAVIS, 2003; MACHADO; GOMES, 2003; PERES et al, 2006).

O LCR mostra aumento do número de células, normalmente abaixo de 500 células por mm; células de linhagem linfocitária, incluindo plasmócitos; células monocitárias, com participação de macrófagos; teores normais de proteínas; taxas de glicose sem alterações; pesquisa negativa de bactérias e fungos; teores normais de globulinas-gama. Nas meningites por caxumba, o número de células pode ultrapassar 1000 células por mm. A resposta inicial mediada por neutrófilos polimorfonucleares pode ocorrer em determinados vírus como os do grupo de enterovírus. A quantidade de polimorfonucleares diminui após 8 a 48 horas do início do quadro. Discretos aumentos tardios de concentração protéica podem ocorrer na fase de diminuição das células. O aspecto do líquor é claro nas meningites virais, com menos de 500 células, podendo na meningite por caxumba apresentar-se turvo pela quantidade de células (300 a 3.000); com predomínio inicial de neutrófilos e potencial alteração para linfomonocitário em 6 a 48 horas. O líquor apresenta proteína, cloreto e glicose normais ou com discreta alteração (glicose corresponde a dois terços da glicemia normal, a proteína pode variar de 15 a 45 mg/dl e o cloreto, de 680 a 750 mg/dl). Para o isolamento dos enterovírus, amostras de líquor e fezes devem ser testadas, além da pesquisa de anticorpos em amostras pareadas de soro. No caso dos herpes vírus e citomegalovírus, pode se realizar a reação em cadeia de polimerase (PCR) no LCR. Esta meningite não deve ser confundida com as meningites bacterianas parcialmente tratadas pelo uso de antibióticos prévios (MACHADO; GOMES, 2003; PERES et al, 2006).

Assim como se tratam as doenças virais, na meningite viral o tratamento é o mesmo, feito para aliviar os sintomas (como uso de antitérmicos), com medidas de suporte, para prevenir complicações. Nos casos de herpes-vírus pode-se utilizar aciclovir. Internação é realizada apenas para evitar a desidratação provocada pelos vômitos, diminuir a cefaléia e melhorar as condições gerais. Em surtos do tipo caxumba, deve-se bloquear a transmissão pela imunização O uso de cortiscoteróides é feito quando a resposta inflamatória é intensa e acompanhada de

hipertensão craniana e manifestações clínicas significativas (MACHADO; GOMES, 2003).

Se durante o diagnóstico o exame de LCR mostra alta porcentagem de polimorfonucleases, com suspeita de meningite bacteriana, indica-se o tratamento com antibióticos nas primeiras 24 horas. O exame de LCR deve ser repetido após 24 horas e se neste exame o porcentual de neutrófilos é diminuído drasticamente, o antibiótico deve ser suspenso por se tratar de meningite viral (MACHADO; GOMES, 2003).

Como sugerido pelo Instituto Adolfo Lutz, no contexto de surto, não são analisadas amostras de todos os casos e a pesquisa viral se limitada a no máximo 20 amostras biológicas. Em adição à amostra de LCR, devem ser testadas amostras de fezes e soro pareado dos casos e as amostras de soro pareado devem ser coletadas na fase aguda e na convalescente (após 15 dias da data do início dos sintomas), sendo processadas somente as amostras pareadas. Nestes casos são selecionados pacientes que apresentem quadro clínico mais sugestivo, que estejam em fase aguda da doença e que seja possível o encaminhamento de todas as amostras (líquor, fezes e soro pareado) (PERES et al, 2006).

A recuperação da meningite viral normalmente ocorre em uma a duas semanas do início, mas alguns pacientes podem ter fadiga, astenia e tonteira por meses (DAVIS, 2003).

Surtos de meningite viral são registrados eventualmente. Em 2004 foi observado um surto de meningite viral no município de São Joaquim da Barra, cuja forma de transmissão foi pessoa a pessoa, e o agente etiológico isolado do LCR de seis pacientes foi um *Echovirus* (PELLINI et al, 2004). Em 2007 foi informado pela Secretaria da Saúde do Estado (Sesab) um surto que atingiu 477 pessoas na Bahia no período de janeiro a início de agosto de 2007, 296 casos a mais que no mesmo período do ano de 2006, com morte de duas crianças por causa da doença . O maior aumento no número de casos foi registrado em Salvador: de 100 registros entre janeiro e agosto de 2006 para 311 no mesmo período de 2007 (DÉCIMO, 2007).

6. MENINGITE FÚNGICA

As meningites causadas por agentes fúngicos podem ocorrer como infecções oportunistas ou surgir em hospedeiros imunocomprometidos (diabetes, doença maligna, terapia iminossupressora ou AIDS). Os agentes patológicos habituais são: *Cryptococcus neofarmans, Coccidioides immitis, Candida albicans, Aspergillus spp, Histoplasma capsulatum, Blatomyces e Mucor spp.* A meningite crônica pode ser causada por fungos dos gêneros C*occidioides* e *Candida* (DEVINSKY, 2001; MORRIS, 1992).

O diagnóstico feito por exame de LCR mostra pleiocitose mista, com predomínio linfocítico, níveis elevados de proteínas, níveis de glicose normais ou ligeiramente diminuídos; coloração de tintura da Índia pode identificar *Cryptococcus*; geralmente cultura positiva para fungos e teste de aglutinação com látex para antígeno criptocócico sensível para este organismo (DEVINSKY, 2001).

Devido a variabilidade clínica e patológica, a resposta à meningite criptocócica depende do estado imunológico do paciente. Os criptococos do LCR podem provocar desde uma resposta inflamatória trivial, mesmo com grande número de organismos nos espaços subaracnóide e perivascular (pacientes com depressão de imunidade) até meningite crônica acentuada. A evolução clínica pode ser indolente por meses ou anos, ou pode ser fulminante ou fatal em duas semanas (MORRIS, 1992).

Geralmente, a meningite fúngica causada por *Mucor* e *Aspergillus* leva à inflamação e necroses locais e o desbridamento cirúrgico pode ser necessário. A meningite crônica resulta da reação inflamatória contínua no espaço subaracnóide e a fibrose aracnóide pode causar hidrocefalia; a endarterite obliterativa pode resultar em isquemia ou infarto do encéfalo que depende da artéria ocluída, com resultado catastrófico como na oclusão da artéria espinhal anterior (MORRIS, 1992). Hidrocefalia, paralisia dos nervos cranianos, arterite com infarto cerebral e formação de abscessos são algumas das complicações descritas para a meningite fúngica (DEVINSKY, 2001).

Biópsia, cultura de tecidos ou sorologia são métodos confiáveis para diagnóstico de infecções fúngicas intracranianas (FRIGELI et al, 2001).

A base do tratamento das infecções fúngicas é a anfotericina B, seguindo protocolo bem estabelecido em função de sua alta incidência de toxicidade, com 1 mg por dia, dobrando-se a dose diariamente até alcançar 16 mg/dia, para alcançar a dose terapêutica de 0,5 a 1,5 mg/kg por dia (DEVINSKY, 2001). Fluocitosina, miconazol, cetoconazol e fluconazol são efetivos anti-fúngicos (DAVIS, 2003; DEVINSKY, 2001; FRIGELI et al, 2001).

Todos os grupos etários são susceptíveis à infecção fúngica. A cura permanente é exceção, com mortalidade comum, especialmente nas infecções não-criptocócicas (50-90%) e os pacientes com infecções criptocócicas normalmente precisam de tratamento por toda a vida (DEVINSKY, 2001; FRIGELI et al, 2001).

A figura 22 mostra sangue periférico de paciente com *H. capsulatum* no interior de um monócito e a figura 23 mostra *Cryptococcus neofarmans* em lavado broncoalveolar.

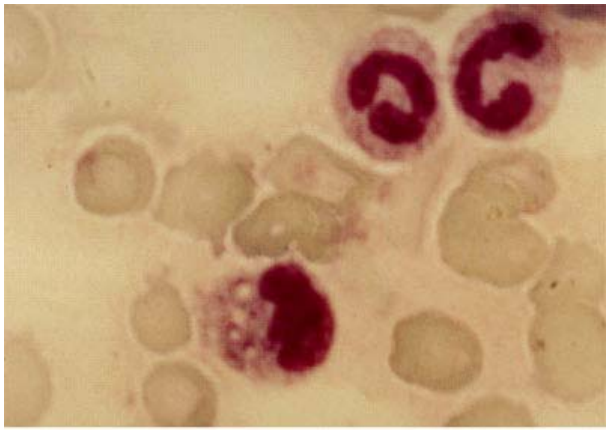


Figura 22: Microscopia de *Histoplasma capsulatum*
(Fonte: HSE, 2007)

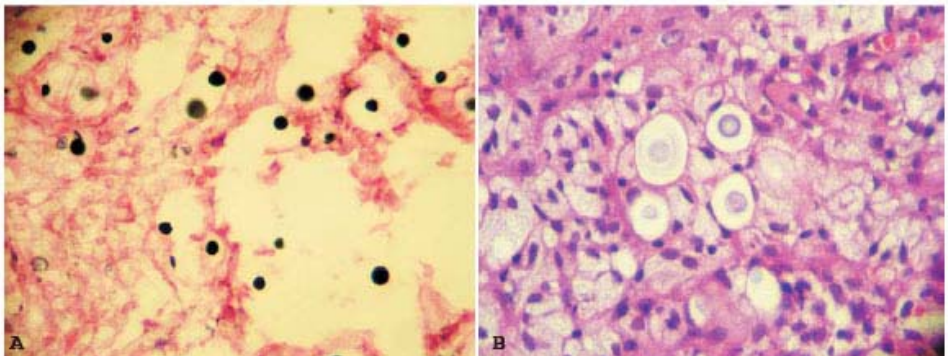


Figura 23: Microscopia de *Cryptococcus neofarmans*
(Fonte: JORNAL DE PNEUMONIA, 2007)

7. PREVENÇÃO E CONTROLE

Para alguns dos agentes infecciosos causadores das meningites é possível dispor de medidas de prevenção primária, tais como vacinas e quimioprofilaxia. O diagnóstico e o tratamento precoces são fundamentais para um bom prognóstico da doença (BRASIL, 2005).

7.1 QUIMIOPROFILAXIA

A quimioprofilaxia não assegura efeito protetor absoluto e prolongado, mas é uma medida eficaz na prevenção de casos secundários, sendo indicado para os contatos íntimos nos casos de doença meningocócica e meningite por *Haemophilus influenzae* e para o paciente no momento da alta (exceto se o tratamento foi com ceftriaxona, pois esta droga é capaz de eliminar o meningococo da orofaringe). A rifampicina é a droga de escolha para a quimioprofilaxia, administrada em dose adequada e simultaneamente a todos os contatos íntimos, no prazo de 48 horas da exposição à fonte de infecção, considerando o período de transmissibilidade da doença. O uso restrito da droga evita a seleção de meningococos resistentes (BRASIL, 2005).

7.2 IMUNIZAÇÃO

As vacinas contra meningite são específicas para diferentes agentes etiológicos, sendo que algumas fazem parte do calendário básico de vacinação da criança e outras estão indicadas apenas em situações de surto.

7.2.1 VACINA CONTRA *Haemophilus influenzae* TIPO B (Hib) OU TETRAVALENTE

A conjugação de um derivado proteico ao polissacárideo capsular levou à produção de uma vacina que estimula o sistema imunológico com uma resposta T-dependente, para uso em crianças menores de 2 anos de idade. A eficácia e a segurança das vacinas conjugadas Hib é comprovada mesmo quando associadas ou combinadas a outras vacinas (NASCIMENTO-CARVALHO; ANDRADE, 2006).

A vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) foi introduzida no Brasil em meados de 1999 e faz parte do calendário básico de vacinação infantil, sendo

recomendada para menores de um ano no esquema de três doses com intervalo de 60 dias entre as doses (esquema: 2, 4 e 6 meses de idade). É utilizada juntamente com a vacina DPT, compondo a vacina tetravalente, que previne contra as infecções invasivas causadas pelo *Haemophilus influenzae* do tipo b, como meningite, pneumonia, septicemia, otite, etc. Suas contra-indicações estão relacionadas à hipersensibilidade e as reações adversas são raras e, quando ocorrem, são locais (dor, eritema e enduração) e surgem nas primeiras 24 a 48 horas após a administração. Esta vacina também é indicada para crianças e adolescentes até 18 anos, com asplenia anatômica ou funcional ou com imunodeficiência congênita ou adquirida; para menores de cinco anos, com doença pulmonar ou cardiovascular crônica e grave; e para transplantados de medula óssea de qualquer idade (BRASIL, 2005).

A introdução da vacina conjugada para Hib mostrou grande declínio nos casos de doença invasiva por este agente etiológico nos diferentes países onde foi incorporada à rotina de vacinação das crianças, mostrando-se efetiva em escala populacional. Entretanto, o reaparecimento da doença em alguns países, como no Reino Unido, mostra a necessidade de mais estudos epidemiológicos e bacteriológicos para melhorar a vacina disponível para proteção contra outros sorotipos do Hib e a reavaliação no esquema vacinal para a manutenção do controle da doença (DE ALMEIDA et al, 2005; NASCIMENTO-CARVALHO; ANDRADE, 2006).

7.2.2 VACINA CONTRA O BACILO DE KOCH

A vacina BCG (bacilo de Calmette-Guérin, estirpe Moreau Rio de Janeiro), composta de cepas atenuadas do bacilo *Mycobacterium bovis* é utilizada desde 1921, previne contra as formas graves de tuberculose (miliar e meníngea). Recomenda-se uma dose ao nascer, com administração o mais precoce possível, e dose de reforço entre 6 e 10 anos de idade. Para a criança que recebeu BCG há seis meses ou mais, e que não mostra a cicatriz vacinal, indica-se a revacinação, mesmo sem teste tuberculínico prévio (PPD). A vacina é contra-indicada em portador HIV positivo, sintomático ou assintomático; em menores de 13 anos infectados pelo HIV, os parâmetros clínicos e risco epidemiológico para a tomada de

decisão devem ser considerados; trabalhadores de saúde que reagem à prova tuberculínica (reator forte/acima de 10mm); portadores de imunodeficiências congênitas. Em recém-nascidos com peso inferior a 2kg, pela pequena quantidade do tecido cutâneo e na presença de grandes afecções dermatológicas, doenças graves ou uso de drogas imunossupressoras, deve-se adiar a vacinação até que a criança esteja clinicamente bem. Os eventos adversos incluem formação de abscesso subcutâneo frio ou quente, ulceração com diâmetro maior que 1cm no local da aplicação, linfadenite regional supurada, cicatriz quelóide, reação lupóide e outras lesões localizadas ou generalizadas (BRASIL, 2005).

Apesar da expectativa de se obter uma nova vacina para a tuberculose no futuro, a vacina BCG, apesar de suas deficiências, ainda é um importante instrumento para controle dos efeitos danosos da tuberculose, especialmente em países onde essa doença ainda ocorre em médias e elevadas taxas de incidência. Para a tuberculose na forma miliar ou na meningite, a primeira dose da vacina BCG mostra um significativo efeito protetor. Porém, para a forma pulmonar, os resultados variam da ausência de efeito a níveis próximos a 80%. Há evidências de que uma segunda dose da BCG não aumenta o seu efeito protetor. A vacina demonstra proteção contra a hanseníase (BARRETO; PEREIRA; FERREIRA, 2006).

Vacinas de DNA podem ser uma importante ferramenta de combate a doenças infecciosas para as quais ainda não existe prevenção segura e eficaz, como a tuberculose. No desenvolvimento de vacinas de DNA que codificam proteínas de micobactérias, destacam-se as que codificam o antígeno 85 (Ag 85) e a proteína de choque térmico de 65 kDa (hsp65), antígenos que apresentam resultados satisfatórios em ensaios pré-clínicos. A vacina DNA-hsp65 protege contra infecção experimental por *Mycobacterium tuberculosis* virulenta, é capaz de curar os animais previamente infectados, inclusive aqueles com bacilos resistentes a múltiplas drogas e está em avaliação clínica para o tratamento de câncer. Ela é capaz de induzir a produção de citocinas de padrão Th1 tal como IFN-interferon-gama, associadas ao controle da doença e capaz de estimular clones de células CD8 citotóxicos e CD4 que podem ser caracterizados como células de memória, responsáveis por conferir imunidade duradoura contra a infecção. Quando utilizada na terapia da infecção, a vacina de DNA-hsp65 faz com que haja uma mudança no

padrão de resposta imune, induzindo a secreção de citocinas de padrão Th1 criando um ambiente favorável à erradicação do bacilo (RODRIGUES JÚNIOR et al, 2004)

7.2.3 VACINAS CONTRA *Neisseria meningitidis*

As vacinas antimeningocócicas podem ser polissacarídicas ou conjugadas e são usadas na prevenção e controle de epidemias (BRASIL, 2005).

As vacinas polissacarídicas são sorogrupo específicas e se baseiam na reação imunogênica do hospedeiro ao polissacarídeo capsular do meningoco. Estas vacinas não proporcionam resposta imune adequada em menores de 2 anos pela ausência de resposta consistente a antígenos T independentes nesta idade. Mesmo nos pacientes acima desta idade, a proteção é de duração limitada, sem capacidade de induzir memória imunológica. Portanto, estas vacinas estão indicadas para grupos de alto risco ou na ocasião de surtos e epidemias. As vacinas polissacarídicas disponíveis protegem contra os sorogrupos A, C, W135 e Y. As vacinas conjugadas, por sua vez, mudaram a natureza da resposta imune. A vacina contra o sorogrupo C conjugada às proteínas carreadoras induz a produção de altos níveis de anticorpos, mesmo em lactentes, com excelente memória imunológica (SÁFADI; BARROS, 2006).

- Vacina polissacarídica contra o meningococo dos sorogrupos A e C

Esta vacina é constituída por polissacarídeos capsulares purificados de *Neisseria meningitidis*, que induzem resposta imunológica da célula T independente. As vacinas polissacarídicas A e C tem comportamentos imunológicos distintos: bastante eficazes em adultos, com rápida resposta imune e altos níveis de anticorpos em 2 a 3 semanas, porém com queda pela metade após 3 anos; eficácia baixa em menores de 2 anos, com imunidade de curta duração. Dor, edema e eritema local são os efeitos adversos observados. Pode aparecer febre até 48 horas após a aplicação da vacina (BRASIL, 2005; REQUEJO, 2005d).

- Vacina polissacarídica contra o meningococo do sorogrupo B

O polissacarídeo da cápsula do sorogrupo B é fracamente imunogênico, pela semelhança estrutural com tecidos corporais humanos, o que impossibilita que as vacinas polissacarídicas com o sorogrupo B sejam imunogênicas, com risco de reações de auto-imunidade. Esta vacina confere baixa efetividade em menores de 2 anos. Dor no local da aplicação e tumefação são os efeitos adversos observados. Pode aparecer febre nas primeiras 48 horas após a vacinação. Tremores, calafrios, febre, cefaléia intensa, vômitos, sonolência, prostração, cianose perioral ou de dedos pode aparecer nas primeiras 3 horas após a vacinação. A vacinologia reversa, a partir do seqüenciamento genômico da bactéria, que pode identificar proteínas candidatas antigênicas, pode produzir uma vacina com maior proteção (BRASIL, 2005; SÁFADI; BARROS, 2006).

- Vacina conjugada contra o meningococo do sorogrupo C

Há três vacinas conjugadas disponíveis no Brasil, sendo duas com o polissacarídeo meningocócico conjugado à toxina mutante diftérica e uma que o polissacarídeo é conjugado ao toxóide tetânico. Richmond et al (2001) demonstraram imunogenicidade superior da vacina conjugada ao toxóide tetânico em relação às vacinas conjugadas à toxina mutante diftérica, em crianças, provavelmente pelo melhor estímulo induzido pelo carreador toxóide tetânico e a produção de anticorpos com maior atividade funcional, em função do polissacarídeo de o-acetilato desta vacina. A vacina apresenta alta imunogenicidade após a primeira dose, o que demonstra que 2 ou mesmo 1 dose em lactentes pode ser suficiente (BORROW et al, 2003).

Estas vacinas são seguras para todas as idades, com efeitos adversos discretos, como eritema e edema no local da aplicação. Em bebês e crianças pequenas, observa-se choro, irritabilidade, sonolência, insônia. Em menor freqüência, pode ocorrer febre, vômito, náusea, perda de apetite e diarréia (BRASIL, 2005).

- Vacina quadrivalente ACYW135

A vacina meningocócica quadrivalente com 4 µg dos polissacárides A, C, W135 e Y conjugados à 48 µg de proteína do toxóide diftérico está licenciada nos USA desde 2005. Estudos mostraram um perfil de segurança aceitável, pois nos estudos pré-licenciamento não foram observados eventos adversos graves (SÁFADI; BARROS, 2006).

7.2.4 VACINA CONTRA *Streptococcus pneumoniae*

Vieira et al (2007) verificaram em seu trabalho as coberturas das vacinas conjugadas 7, 9, 11 e 23 valentes, obtendo os seguintes resultados:

- vacina conjugada 7-valente (14, 6B, 18C, 19F, 4, 9V e 23F): cobertura de 51,30% do total das cepas e de 61,42% na faixa etária entre 0 a 5 anos.
- vacina conjugada 9-valente (1, 5, 14, 6B, 18C, 19F, 4, 9V e 23F): aumento da cobertura vacinal para 57,33% do total das cepas e para 68,57% na faixa etária entre 0 a 5 anos.
- vacina conjugada 11-valente (3, 7F, 1, 5, 14, 6B, 18C, 19F, 4, 9V e 23F): aumento da cobertura vacinal para 60,78% do total das cepas, com cobertura idêntica da vacina 9-valente na faixa etária de 0 a 5, já que não foram isoladas nesta idade os sorotipos 3 e 7F.
- vacina conjugada 23-valente: cobertura vacinal de 73,28% das cepas isoladas, mas sem eficácia para crianças entre 0 a 2 anos, sendo mais utilizada na população adulta e em idosos.

A vacina contra *S. pneumonia*e está disponível no Brasil, gratuitamente, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais em 2 apresentações: 23 Valente e 7 Valente.

- 23 Valente

Indicada para adultos acima de 60 anos de idade, quando hospitalizados, institucionalizados ou acamados; crianças com dois anos, adolescentes e adultos com imunodeficiência adquirida ou congênita, síndrome nefrótica, disfunção anatômica e funcional do baço, doença pulmonar ou cardiovascular crônica e grave,

insuficiência renal crônica, diabetes mellitus insulino-dependente, cirrose hepática, fístula liquórica e transplantados de medula óssea de qualquer idade (BRASIL, 2005).

- 7 Valente

A vacina conjugada 7-valente contra *S. pneumonia*e disponível no Brasil contém os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F conjugados com um mutante da toxina diftérica - a proteína CRM197. Esta vacina faz parte do calendário de vacinação dos EUA desde outubro de 2000, indicada para crianças com idade entre 2 e 60 meses, por via intramuscular, juntamente com outras vacinas contra poliomielite, difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e *H. influenzae* do tipo b (IPV, DTP, HB, Hib), com doses que variam com a idade de início (BRICKS; BEREZIN, 2006). No CRIE é indicada para crianças de dois a 23 meses imunocompetentes, com doença pulmonar ou cardiovascular crônicas graves, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, diabetes mellitus, cirrose hepática, fístula liquórica, asplenia congênita ou adquirida, hemoglobinopatias, imunodefi ciência congênita ou adquirida, crianças HIV positivo assintomáticas e com aids. A vacina deve ser administrada 15 dias antes de esplenectomia eletiva e quimioterapia imunossupressora (BRASIL, 2005).

6.2.5 VACINAÇÃO PARA BLOQUEIO DE SURTO

Quando um surto de doença meningocócica é caracacterizado, recomenda-se a vacinação para bloqueio, desde que se conheça o sorogrupo responsável e se disponha de vacina eficaz. Baseado na análise epidemiológica, características da população e a área geográfica de ocorrência dos casos, define-se a estratégia de vacinação e os procedimentos da campanha de vacinação devem seguir as normas técnicas preconizadas pelo Programa Nacional de Imunização (PNI). Após a vacinação, títulos protetores de anticorpos são observados após 7 a 10 dias. Assim, casos da doença até 10 dias após a vacinação não devem ser considerados falha vacinal, pois o indivíduo pode ainda não ter produzido imunidade ou estar em período de incubação da doença, que varia de 2 a 10 dias (BRASIL, 2005).

6.3 AÇÕES DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE

A educação da população em saúde é uma forma de prevenir e controlar doenças infecciosas. Portanto, a população deve ser orientada para os sinais e sintomas desta doença, hábitos, condições de higiene e disponibilidade de demais medidas de controle e prevenção, como quimioprofilaxia e vacinas. A população deve procurar o serviço de saúde imediatamente em caso de suspeita da doença. As estratégias para prevenção e controle incluem (BRASIL, 2005):

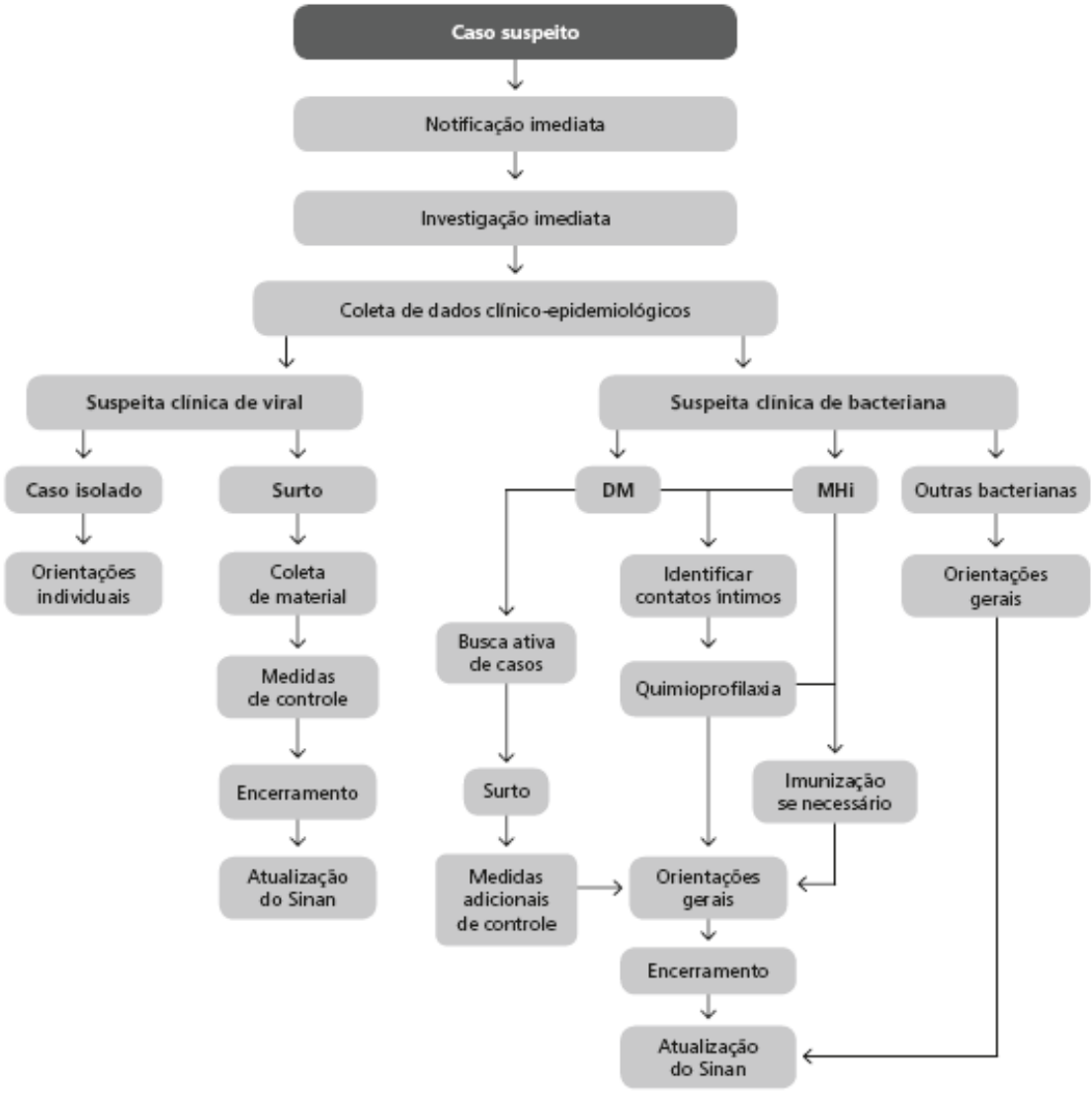
- Orientação sobre higiene corporal e ambiental, bem como manutenção de ambientes domiciliares e ocupacionais ventilados, evitando aglomeração de pessoas em ambientes fechados;
- Mecanismos de transmissão da doença;
- Capacitação de profissionais de saúde para diagnóstico e tratamento precoces;
- Notificação de todos os casos suspeitos às autoridades de saúde;
- Investigação imediata dos casos notificados como meningite;
- Realização de quimioprofilaxia dos contatos íntimos, quando aplicável;
- Manutenção da cobertura vacinal contra BCG e Hib;
- Detecção precoce e investigação rápida de surtos;
- Realização da vacinação para bloqueio de surtos, quando aplicável.

8. VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

O Sistema de Vigilância das Meningites (SVE/Meningites), implantado no Brasil em 1975, compreende todas as atividades e pessoas envolvidas desde a identificação de um caso suspeito até a adoção das medidas de prevenção e controle da doença na comunidade. O SVE tem como objetivos principais: monitorar a situação epidemiológica das meningites no país; orientar a utilização das medidas de prevenção e controle disponíveis e avaliar a efetividade do uso das tecnologias e produzir e disseminar informações epidemiológicas (BRASIL, 2005).

A meningite está na Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória, sendo responsabilidade do serviço de saúde notificar todo caso suspeito às autoridades municipais de saúde, que por sua vez devem providenciar imediata investigação epidemiológica e avaliar a necessidade de adoção das medidas de controle pertinentes. Todos os profissionais de saúde, sejam privados ou particulares, são responsáveis pela notificação e as unidades de vigilância epidemiológica nos hospitais são fundamentais para a vigilância epidemiológica. Os casos devem ser notificados pelo preenchimento da ficha de investigação do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e a investigação está resumida nos roteiros das figuras 24 e 25 (BRASIL, 2003; BRASIL, 2005).

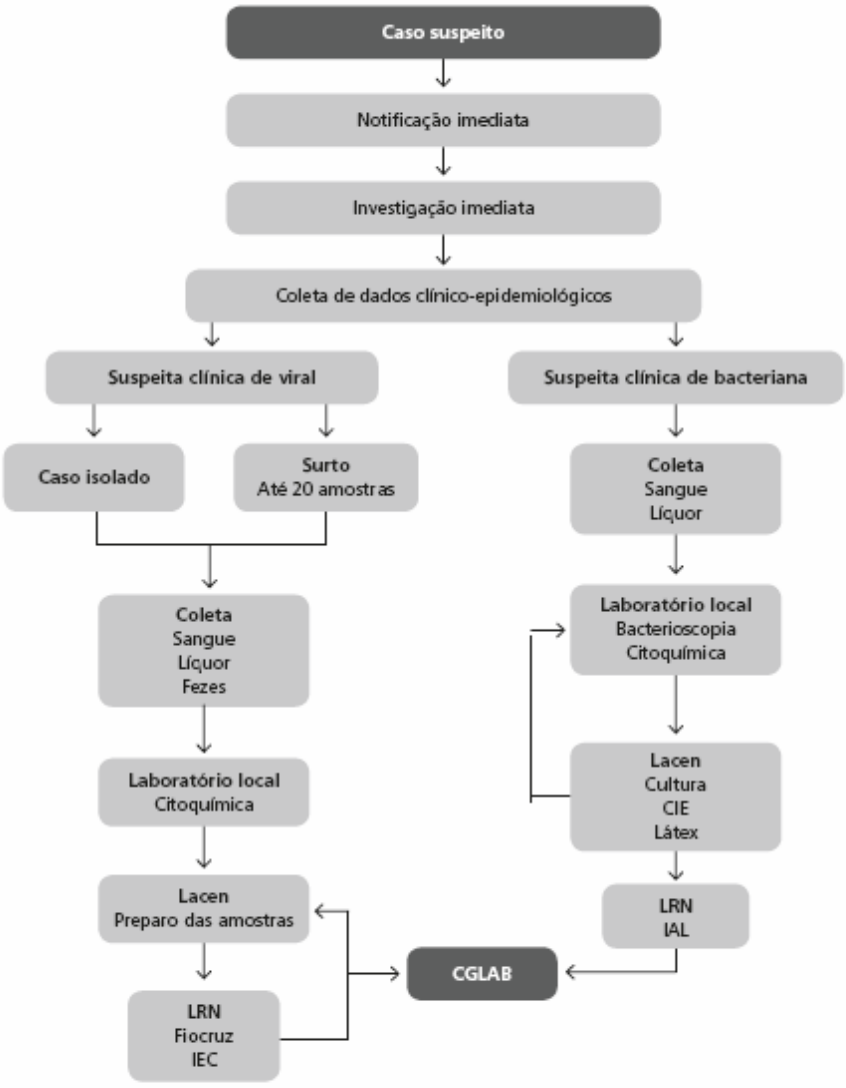
Figura 24: Investigação epidemiológica das meningites – parte1 (BRASIL, 2005)



Legenda

DM – Doença meningocócica; MHi – Meningite por *Haemophilus influenzae*

Figura 25: Investigação epidemiológica das meningites– parte2 (BRASIL, 2005)



Legenda
CGLAB – Coordenação Geral de Laboratórios; Lacen – Laboratório de Saúde Pública; LRN – Laboratório de Referência Nacional; IAL – Instituto Adolfo Lutz; Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz; IEC – Instituto Evandro Chagas.

9. CONCLUSÃO

As meningites infecciosas estão no grupo de notificação compulsória, pois constituem um problema de saúde pública nacional e mundial. Neste cenário, o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) é importante base de dados para realizar a vigilância epidemiológica ativa e avaliar a assistência aos agravos desta doença, propondo ações preventivas e corretivas (ESCOSTEGUY et al, 2004).

A expressão epidemiológica depende de fatores como o agente etiológico, aglomerados populacionais, características sócio-econômicas dos grupos populacionais e do clima. Geralmente, as meningites bacterianas predominam no inverno e as meningites virais no verão.

A *Neisseria meningitidis* é a principal bactéria causadora de meningite no Brasil, prevalecendo o sorogrupo C. Até 1999, o *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib) ocupava o segundo lugar, mas após a introdução da vacina conjugada contra a Hib, em 2000, houve uma queda de 90% desta meningite e a segunda maior causa passou a ser representada pelo *Streptococcus pneumoniae*. A meningite tuberculosa não sofre variações sazonais e está relacionada às baixas condições sócio-econômicas. A meningite viral pode causar epidemias, principalmente por enterovírus (BRASIL, 2005).

O risco de contrair a doença é elevado nos primeiros anos de vida, baixo na idade escolar, voltando a se elevar na adolescência e início da idade adulta. O risco de adoecimento aumenta também em indivíduos imunodeprimidos (BRASIL, 2005).

A meningite meningocócica causa pânico na população, pela evolução rápida, gravidade, letalidade e potencial caráter epidêmico (REQUEJO, 2005a).

O bom prognóstico da meningite está baseado em diagnóstico e tratamento precoces e para tal, o conhecimento da doença e técnicas desenvolvidas de análise são decisivos. Adicionalmente, medidas de controle e prevenção, tais como vacinas e quimioprofilaxia são importantes ferramentas no controle da doença e sua seqüelas. A vigilância epidemiológica ativa, com monitoramento dos sorotipos prevalentes, auxilia no desenvolvimento de vacinas mais eficazes e permite a indicação adequada da antibioticoterapia.

10. REFERÊNCIAS

AAPREDBOOK. 049_02small. 2007a. Altura: 354 pixel. Largura: 552 pixel. 47239 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://aapredbook.aappublications.org/week/049_02small.jpg>. Acesso em: 26 set. 2007.

AAPREDBOOK. 102_01. 2007b. Altura: 384 pixel. Largura: 552 pixel. 82158 bytes. Formato JPEG. Disponível em: http://aapredbook.aappublications.org/week/102_01.jpg. Acesso em: 23 out. 2007.

BACT. nfN.meningitidis. 2007. Altura: 140 pixel. Largura: 176 pixel. 23622 bytes. Formato JPEG. Disponível em: < http://www.bact.wisc.edu/themicrobialworld/nfN.meningitidis.jpg>. Acesso em: 21 out. 2007.

BARRETO,' M. L.; PEREIRA, S. M., FERREIRA, A. A. Vacina BCG: eficácia e indicações da vacinação e da revacinação. **Jornal de Pediatria,** Rio de Janeiro, jul. 2006, vol. 82, n. 3, supl, p. s45-s54.

BARROSO, D. E. et al. Doença meningocócica: epidemiologia e controle dos casos secundários. **Rev. Saúde Pública,** fev. 1998, vol. 32, n. 1, p. 89-97.

BEREZIN, E. N. et al. Meningite pneumocócica na infância: características clínicas, sorotipos mais prevalentes e prognóstico. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, 2002, 78 (1), p. 19-23.

BORROW, R. et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. **Infection and Immunity,** 2003, vol. 71, n.10, p. 5549-5555.

BRANCO, R. G.; AMORETTI, C. F.; TASKER, R. C. Doença meningocócica e meningite. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, maio 2007, vol. 83, n. 2, p. S46-S53. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572007000300006&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 09 set. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. **Tuberculose:** Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, out. 2002. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_tuberculose.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2007.

BRASIL. Meningites. In: **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Brasília, 2005, p. 541-569. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf>. Acesso em 29 set. 2007.

BRASIL. Portaria n° 5, de 21 de fevereiro de 2006. Inclui doenças na relação nacional de notificação compulsória, define doenças de notificação imediata, relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos laboratórios de referência nacional ou regional e normas para notificação de casos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 de fevereiro de 2006. Disponível em: < http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/Documentos/notificacao.pdf >. Acesso em 08 nov. 2007.

BRASILESCOLA. Impetigo. 2007. Altura: 117 pixel. Largura: 159 pixel. 6995 bytes. Formato JPEG. Disponível em: < http://www.brasilescola.com/upload/e/impetigo.jpg>. Acesso em: 23 out. 2007.

BRICKS, L. F.; BEREZIN, E. Impacto da vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* em doenças invasivas. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, jul. 2006, vol. 82, n. 3, supl, p. s67-s74.

BROWN. Nastybrain. 2007. Altura: 330 pixel. Largura: 504 pixel. 62827 bytes. Formato JPEG. Disponível em: < http://www.brown.edu/Courses/Bio_160/Projects1999/bmenin/images/nastybrain.gif> Acesso em: 21 out. 2007

CAMPÉAS, A. E.; CAMPÉAS, M. V. S. Meningites bacterianas. **Prática Hospitalar**, ano 5, n. 27, mai-jun 2003. Disponível em: <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2027/paginas/materia%203-27.html>. Acesso em: 19 ago. 2007.

CARVALHANAS, T. R. M. P.; BRANDILEONE, M. C. C.; ZANELLA, R. C. Meningites bacterianas. **Boletim Epidemiológico Paulista**, ano 2, n. 17, maio 2005. Disponível em: < http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa17_meni.htm>. Acesso em: 12 out. 2007.

CVE. bepa30_f2meni. 2007a. Altura: 317 pixel. Largura: 543 pixel. 20030 bytes. Formato PNG. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/gif/agencia/bepa30_f2meni.jpg>. Acesso: 21 out. 2007

CVE. meni_g1. 2007b. Altura: 370 pixel. Largura: 794 pixel. 11990 bytes. Formato PNG. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/gif/resp/meni_g1.png>. Acesso: 21 out. 2007.

CVE. meni_g3. 2007c. Altura: 370 pixel. Largura: 796 pixel. 11746 bytes. Formato PNG. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/gif/resp/meni_g3.png>. Acesso: 21 out. 2007.

CVE. meni_g7. 2007d. Altura: 370 pixel. Largura: 794 pixel. 9405 bytes. Formato PNG. Disponível em: < http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/graf_dm.HTM>. Acesso: 21 out. 2007.

CVE. meni_g8. 2007e. Altura: 370 pixel. Largura: 796 pixel. 7763 bytes. Formato PNG. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/gif/agencia/bepa30_f2meni.jpg>. Acesso: 21 out. 2007.

CRUCES, P. R. et al. Infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b después de la incorporación de la vacuna conjugada al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. **Rev. chil. infectol.**, mar. 2006, vol. 23, n.1, p. 50-54.

DAVIS, L. E. Infecções do Sistema Nervoso Central. In: WEINER, W. J.; GOETZ, C. G. **Neurologia para o não-especialista.** 4. ed. São Paulo: Santos, 2003, cap. 24, p. 397-401.

DE ALMEIDA, A. E. C. C. et al. Occurrence of *Haemophilus influenzae* strains in three Brazilian states since the introduction of a conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine. **Braz. J. Méd. Biol. Res.,** maio 2005, vol. 38, n. 5, p. 777-781.

DÉCIMO, T. Surto de meningite viral infecta 477 pessoas na Bahia. **Ciência e Saúde**, 09 ago. 2007. Disponível em: <http://cienciaesaude.uol.com.br/ultnot/estado/2007/08/09/ult4513u295.jhtm>. Acesso em: 18 ago. 2007.

DEVINSKY, O. et al. Infecções do SNC. In: _____. **Manual do residente em neurologia**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001, cap. 20, p. 197-209.

DRAUZIOVARELLA. Imagem1_meningite2007. Altura: 200 pixel. Largura: 197 pixel. 56365 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://drauziovarella.ig.com.br/entrevistas/img/Imagem1_meningite.jpg>. Acesso em: 12 ago. 2007.

ESCOSTEGUY, C. C. et al. Vigilância epidemiológica e avaliação da assistência às meningites. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, 2004, 38(5), p. 657-663.

FCM. neuinfl1+, 2007a. Altura: 240 pixel. Largura: 360 pixel. 99040 bytes. Formato JPEG. Disponível em: < http://www.fcm.unicamp.br/deptos/anatomia/neuinfl1+.jpg>. Acesso em: 23 set. 2007.

FCM. neuinfl2++. 2007b. Altura: 347 pixel. Largura: 289 pixel. 84176 bytes. Formato JPEG. Disponível em: < http://www.fcm.unicamp.br/deptos/anatomia/neuinfl2++.jpg>. Acesso em: 23 set. 2007.

FCM. Neuroinfl1+. 2007c. Altura: 240 pixel. Largura: 360 pixel. 59844 bytes. Formato JPEG. Disponível em: < http://www.fcm.unicamp.br/deptos/anatomia/neuroinfl1+.jpg>. Acesso em: 23 set. 2007.

FCM. Neuroinfl2+. 2007d. Altura: 360 pixel. Largura: 240 pixel. 140744 bytes. Formato JPEG. Disponível em: < http://www.fcm.unicamp.br/deptos/anatomia/neuroinfl2+.jpg >. Acesso em: 23 set. 2007.

FREIRE, H. B. M. Infecções pneumocócicas: considerações atuais. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, 2002, vol. 78, n. 1, p. 3-5. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572002000100002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 14 out. 2007.

FRIGELI et al. Criptococose cerebral – Relato do caso e revisão bibliográfica. **Revista Científica da AMECS**, vol. 10, n. 1, 1. semestre 2001. Disponível em: <http://www.amecs.com.br/arquivos/revista/vol10_n1/rel_caso_1.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2007.

GEOCITIES. Cérebro, 2007. Altura: 354 pixel. Largura: 591 pixel. 45243 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://www.geocities.com/microbiologiabr/cerebro.jpg>. Acesso em: 23 set. 2007.

HSE. imag3. 2007. Altura: 283 pixel. Largura: 400 pixel. 165547 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://www.hse.rj.saude.gov.br/profissional/revista/37/imagens/imag3.jpg>. Acesso em: 23 out. 2007.

INFECTOLOGIA. 0000168. 2007. Altura: 300 pixel. Largura: 400 pixel. 230467 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://www.infectologia.org.br/images/banco_imagens/0000001-0003000/0000168.jpg>. Acesso em: 23 set. 2007.

JORNAL DE PNEUMONIA. 346_figura3. 2007. Altura: 300 pixel. Largura: 400 pixel. 230467 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://tbn0.google.com/images?q=tbn:DoT6sAuCd2iJ3M:http://www.jornaldepneumologia.com.br/imagebank/346_figura3.jpg>. Acesso em: 23 out. 2007.

LIB. Strepthroat. 2007. Altura: 473 pixel. Largura: 700 pixel. 34736 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://www.lib.uiowa.edu/Hardin/md/pictures22/strepthroat.jpg>. Acesso em: 15 out. 2007.

MACHADO, L. R.; GOMES, H. R. Processos Infecciosos do sistema nervoso. In: NITRINI, R.; BACHESCHI, L. A. **A neurologia que todo médico deve saber.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2003, cap. 10, p. 205-234.

MENINGITE tuberculosa. **Portal da Saúde do Estado do Pará.** Disponível em: <http://www.sespa.pa.gov.br/Atualiza%C3%A7%C3%A3o/Agravos/agravos_meningite_tuberculosa.htm>. Acesso em: 19 ago. 2007.

MENINGITISSUK. Neisseria. 2007. Altura: 280 pixel. Largura: 244 pixel. 41245 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://www.meningitisuk.org/uploads/Neisseria.jpg>. Acesso em: 23 set. 2007.

MILLER, J. R.; JUBELT, B. Infecções bacterianas. In: ROWLAND, L. P. **Merrit:** tratado de neurologia. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, cap. 21, p. 86-93.

MIRANZI,' S. S. C.; MORAES" S. A. ; FREITAS, I. C. M.Tendência das meningites por *Haemophilus influenzae* tipo b no Brasil, em menores de 5 anos, no período de 1983 a 2002. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.,** Uberaba, v. 39, n. 5, set./out. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822006000500010&lng=pt>. Acesso em: 01. set. 2007.

MJA. got10354_fm-1. 2007. Altura: 377 pixel. Largura: 580 pixe.l 37938 bytes. Formato JPEG. Disponível em: http://www.mja.com.au/public/issues/176_12_170602/got10354_fm-1.jpg. Acesso em: 15 out. 2007.

MORAES, J. C.; GUEDES, J. S. Epidemiologia da meningite por *Streptococcus pneumoniae* em área meropolitana, Brasil, 1960-1977. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, 1990, 24 (5), p. 348-360.

MORRIS, J. H. Sistema nervoso. In: KUMAR, V.; COTRAN, R. S.; ROBBINS, S. L. **Patologia Básica.** 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992, cap. 22, p. 572-596.

NARDY, S. M. C.; BRÓLIO, R.; BELLUOMINI, M. Aspectos epidemiológicos da meningite tuberculosa em menores de 15 anos de idade, na grande São Paulo, Brasil, 1982-1983. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, 1989, 23(2), p. 117-127.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; ANDRADE, A. L. S. S. Vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b: proteção a longo prazo. **J. Pediatr.**, Rio Janeiro, 2006, vol. 82, n. 3, supl. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572006000400013&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 06 out. 2007.

NITRINI, R. Princípios Fundamentais. In: NITRINI, R.; BACHESCHI, L. A. **A neurologia que todo médico deve saber.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2003, cap. 1, p. 5-54.

OPT. Fig%205. 2007. Altura: 301 pixel. Largura: 432 pixel. 118347 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://www.opt.pacificu.edu/ce/catalog/13036-AS/Fig%205.jpg> . Acesso em: 26 set. 2007.

OSEL. 3. 2007. Altura: 266 pixel. Largura: 401 pixel. 18417 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://www.osel.cz/soubory/252/3.jpg>. Acesso em: 26 set. 2007.

PATHOLOGY. paxit021. Altura: 502 pixel. Largura: 640 pixel. 68857 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://www.pathology.med.ohio-state.edu/paxit/deptbase/Paxit/Images/10444/PAXIT021.JPG>. Acesso em: 21 out. 2007.

PEDRO, L. G. F. dm-L1. 2004. Altura: 274 pixel. Largura: 366 pixel. 12870 bytes. Formato JPEG. Disponível em: < http://www.cives.ufrj.br/informacao/dm/dm-L1.jpg>. Acesso em: 21 out. 2007.

PELLINI, A. C. G. et al. Investigação de surto de meningite viral – município de São Joaquim da Barra (São Paulo), fevereiro a abril de 2004. **Boletim Epidemiológico Paulista,** 2004, ano 1, n. 7. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa7_mv.htm>. Acesso em: 12 ago. 2007.

PERES, L. V. C. et al. Meningite viral. **Boletim Epidemiológico Paulista,** jun. 2006, ano 3, n. 30. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa30_menviral.htm>. Acesso em: 12 ago. 2007.

POOLMAN, J. T.; VAN DER LEY, P. A.; TOMMASSEN, J. Surface structures and secreted products of Meningococci. In: CARTWRIGT, K. **Meningociccal disease**. England: John Wiley & Sons, 1995, cap. 2, p. 21-34.

REQUEJO, H. I. Z. Introdução. In: _____. **A meningite meningocócica no mundo**: dois séculos de história das epidemias. São Paulo: Edições Inteligentes, 2005a, cap. 1, p. 9-25.

REQUEJO, H. I. Z. Europa. In: _____. _____. _____, 2005b, cap. 2, p. 35-112.

REQUEJO, H. I. Z. Fatores predisponentes. In: _____. _____. _____, 2005c, cap. 7, p. 201-222.

REQUEJO, H. I. Z. Vacinas anti-meningocócicas. In: _____. _____. _____, 2005d, cap. 8, p. 230-243.

RICHMOND, P. et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. **The Journal of Infections Disease**, 2001, 183, p. 160-163.

RODRIGUES JÚNIOR, J. M. et al. É possível uma vacina gênica auxiliar no controle da tuberculose?. **J. Bras. Pneumol,** 2004, vol. 30, n. 4, p. 378-387. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132004000400013&lng=pt&nrm=iso>.

SABER. 68-000 8. 2007. Altura: 293 pixel. Largura: 435 pixel. 208925 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://www.saber.ula.ve/tropical/contenido/capitulo18/capitulo68/figuras/68-0008.jpg>. Acesso em: 28 set. 2007.

SAFADI, M. A. P.; BARROS, A . P. Vacinas meningocócicas conjugadas: eficácia e novas combinações. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, 2006, vol. 82, n. 3, supl. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572006000400005&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 29 set.. 2007.

SIMÕES, L. L. P. et al. Impacto da vacinação contra o *Haemophilus influenzae b* na redução de meningites, Goiás. **Rev. Saúde Pública**, out. 2004, vol. 38, n. 5, p. 664-670.

SISTEMA NERVOSO. Meni_01. 2007. Altura: 2954 pixel. Largura: 498 pixel. 38553 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://www.sistemanervoso.com/images/nclinica/meni_01.jpg>. Acesso em: 15 out. 2007.

SPALDING, S. M. et al . Otimização da reação de polimerase em cadeia para detecção de *Toxoplasma gondii* em sangue venoso e placenta de gestantes. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** , Rio de Janeiro, 2002, v. 38, n. 2 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442002000200006&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 15 Out 2007.

SRS. Meningitis. 2007. Altura: 278 pixel. Largura: 423 pixel. 15103 bytes. Formato JPEG. Disponível em: < http://srs.dl.ac.uk/Annual_Reports/AnRep99_00/meningitis1.jpg>. Acesso em: 21 out. 2007.

TUBERCULOSE no Paraná – situação epidemiológica no ano 2002. **Boletim Epidemiológico**, ano 5, n. 18, janeiro a junho 2003. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/Vigiepi/Boletim/Boletim_18/tuberculose.htm>. Acesso em: 19 ago. 2007.

VIEIRA,' A. C. et al. *Streptococcus pneumoniae*: estudo das cepas isoladas de liquor. **Jornal de Pediatria,** Rio de Janeiro, jan./fev. 2007, v. 83, n.1.

WALGREENS. 2578. 2006. Altura: 306 pixel. Largura: 266 pixel. 18273 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://www.walgreens.com/library/graphics/images/es/2578.jpg>. Acesso em: 21 out. 2007.

WIKIPEDIA. 2007a. Altura: 158 pixel. Largura: 200 pixel. 8863 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e4/Streptococcus_pyogenes.jpg/220px>. Acesso em: 14 out. 2007.

WIKIPEDIA. HaemophiluS_influenzae_meningitis_5003_lores. 2007b. Altura: 449 pixel. Largura: 700 pixel. 49590 bytes. Formato JPEG. Disponível em: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1a/Haemophilus_influenzae_meningitis_5003_lores.jpg>. Acesso em: 26 set. 2007.

WIKIPEDIA. 402px. 2007c. Altura: 599 pixel. Largura: 402 pixel. 55142 bytes. Formato JPEG. Disponível em: < http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/fd/Streptococcus_pneumoniae_meningitis,_gross_pathology_33_lores.jpg/402px-Streptococcus_pneumoniae_meningitis,_gross_pathology_33_lores.jpg>. Acesso em: 26 set. 2007.