



Publicação

Expediente

Download

Edições Anteriores

Maio, 2005 Ano 2 Número 17

retorna

## Meningites Bacterianas

*Telma Regina Marques Pinto Carvalhanas<sup>1</sup>*

*Maria Cristina de Cunto Brandileone<sup>2</sup>*

*Rosemeire Cobo Zanella<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória,  
Centro de Vigilância Epidemiológica-CVE/CCD/SES-SP*

*<sup>2</sup>Seção de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz*

*<sup>3</sup>Seção de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz/CCD/SES-SP*

### Introdução

As meningites bacterianas representam um importante desafio em saúde pública, tendo em vista sua expressiva morbi-mortalidade e seqüelas, principalmente nos países em desenvolvimento. No mundo, estima-se que ocorram anualmente mais de um milhão de casos e 200 mil óbitos relacionados às meningites bacterianas.

Convém salientar que as meningites bacterianas apresentam alta incidência nos primeiros dois anos de vida. Destaque-se que o conhecimento do seu perfil etiológico é de suma importância para a formulação de políticas públicas, com vistas ao adequado controle deste agravo.

Entende-se por meningites a inflamação das meninges (pia-máter, dura-máter e aracnóide), cujas membranas envolvem o cérebro e medula espinhal, ou, mais precisamente, indica infecções das leptomeninges (pia-máter e aracnóide) e do espaço subaracnóideo delimitado por ambas.

Todas as meningites são de notificação compulsória, à simples suspeita. Vale lembrar que todos os casos suspeitos, independente do agente etiológico, devem ser notificados e investigados de forma oportuna e adequada, assim como devem ser registrados no Sinan (Sistema Nacional de Agravos Notificáveis).

Considera-se caso suspeito de meningite: todo paciente com quadro de febre alta, de início súbito 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.

Neste contexto, há que se destacar a necessidade de estabelecimento de fluxos ativos entre o sistema de vigilância epidemiológica regional e local e a rede de assistência, principalmente hospitalar e laboratorial referenciada, a fim de assegurar a efetivação das medidas de prevenção e controle, dentre elas, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, assim como a identificação rápida de surtos epidêmicos.

### Etiopatogenia

Vários agentes podem causar meningites, como bactérias, vírus, parasitas e fungos. Dentre as meningites ocasionadas por bactérias, vale destacar três bactérias responsáveis por mais de 90% das meningites com agente etiológico definido, a saber: *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo).

Constituem as principais vias de infecção:

- 1- acesso direto a) em fraturas de crânio; b) em crianças com defeitos congênitos de fechamento do tubo neural (spina bifida, meningocele, meningomielocoele, meningo-encefalocoele); c) em infecções iatrogênicas, causadas por punções liquóricas com agulhas contaminadas ou sem assepsia;
- 2- por contigüidade, a partir de estruturas próximas, geralmente otites médias, mastoidites ou sinusites;
- 3- por via hematogênica algumas bactérias, como o meningococo e o pneumococo, atingem o Sistema Nervoso Central (SNC) pela corrente sanguínea;
- 4- derivações liquóricas, uso de catéteres de derivação liquórica ventrículo-peritoneal (hidrocefalia).

As meningites bacterianas têm sua etiologia baseada na faixa etária e na provável porta de entrada do agente. Esta variabilidade pode ser expressa da seguinte forma:

- **recém-nascidos até 3 meses** – meningites no período neonatal são mais freqüentes por *Escherichia coli*, encontradas na região perineal da mãe; *Streptococcus agalactiae*, comum no canal de parto; segue-se *Listeria monocytogenes.*, *Klebsiella species*, *Streptococcus pneumoniae*;
- **dos 4 meses até 3 anos** – predomina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), transmitida por secreções nasofaríngeas. A partir de 4-5 anos a resistência adquirida faz baixar a incidência, rara após os 10 anos, mas pode reaparecer em adultos por queda de resistência. Segue-se *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*;
- **dos 3 aos 10 anos** – predomina *Neisseria meningitidis* (meningococo). Em períodos endêmicos, cerca de 15 -20% da população alberga este agente; segue-se *Streptococcus pneumoniae*;
- **após os 10 anos e na idade adulta** – predomina *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo); em geral, está associado a um foco infeccioso (pneumonia lobar ou otite média ou fraturas de crânio). Segue-se *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*.

Quando a bacteremia persiste, a doença se manifesta clinicamente. Nestes casos, a apresentação clínica final é determinada pelas propriedades da bactéria, tais como a liberação de endotoxinas; pelas características do hospedeiro, isto é, seu estado imunológico e sua responsividade à endotoxina, refletindo sua propensão para a produção de determinada quantidade de citocinas pró-inflamatórias.

### Aspectos epidemiológicos

A meningite cérebro-espinhal epidêmica, designação inicial da meningite meningocócica, provavelmente surgiu como doença no início do século XIX. Durante esse século, as epidemias foram freqüentes na Europa, identificadas principalmente em acampamentos e guarnições militares.

Em 1842, surgiu a primeira epidemia de meningite cérebro-espinhal epidêmica no Brasil. O surto ocorreu entre os aquartelados da Praia Vermelha, no Rio de Janeiro, com registro de aproximadamente 20 casos. Em fevereiro de 1906, os primeiros casos em São Paulo surgiram entre imigrantes europeus. Nessa época, o tratamento era exclusivamente paliativo e não havia nenhuma medida específica de prevenção e controle.

A Doença Meningocócica (DM) é causada pela *Neisseria meningitidis* (meningococo), de

ocorrência mundial, com variações sazonais e potencial epidêmico significativo. Os meningococos, de acordo com as diferenças antigênicas dos seus polissacárides capsulares e das membranas protéicas externas, podem ser classificados em vários sorogrupos, sorotipos, subtipos e imunotipos. Afeta principalmente crianças e adultos jovens e a transmissão ocorre pela tosse e/ou espirro, através de secreções expelidas pelo trato respiratório.

Os sorogrupos principais são: A, B, C, Y e W135, sendo que o sorogrupo A tem registrado maior potencial epidêmico enquanto os meningococos B e C ocorrem predominantemente de forma endêmica, contudo também podem desencadear epidemias.

A incidência da DM em países desenvolvidos, nos últimos anos, apresenta variação de menos de 1/100.000 habitantes (França, Estados Unidos) até 4-5/100.000 (Inglaterra, País de Gales, Escócia, Espanha). A sensibilidade e o valor preditivo positivo diferem de modo acentuado entre os vários países, assim como as características das cepas isoladas.

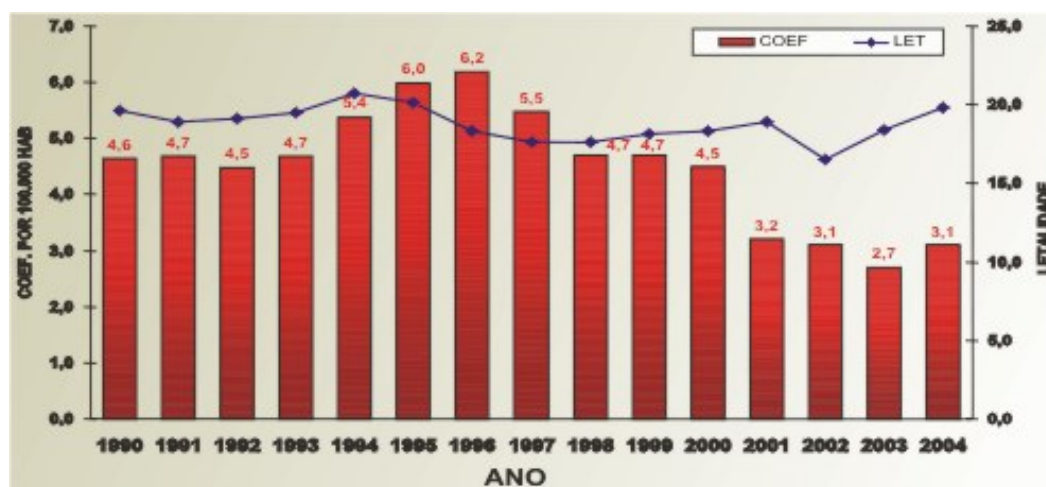
De 1996 a 2001, a maior proporção dos casos de DM nos EUA foi devido ao sorogrupo Y (39%), seguido do sorogrupo C (31%), sorogrupo B (23%) e sorogrupo W135 (2%). No Canadá e na Europa predominam os sorogrupos B e C, entretanto, relatos recentes evidenciam os sorogrupos A e W-135 no continente africano, que têm sido responsáveis por importantes epidemias na região.

No Brasil, o coeficiente médio de incidência da DM é de 3,28/100.000 habitantes (1994 a 2004) e a letalidade, no período correspondente, foi de 19,4%, segundo dados do Sinan/SVS/MS (Sistema Nacional de Agravos Notificáveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde).

No Estado de São Paulo a DM apresentou uma taxa média de incidência dos casos em torno de 4,59/100.000 habitantes nos últimos dez anos. A letalidade oscilou entre 17% e 20%, conforme demonstrado na figura 1.

### Figura 1

Doença Meningocócica: incidência e letalidade, Estado de São Paulo, 1990 a 2004

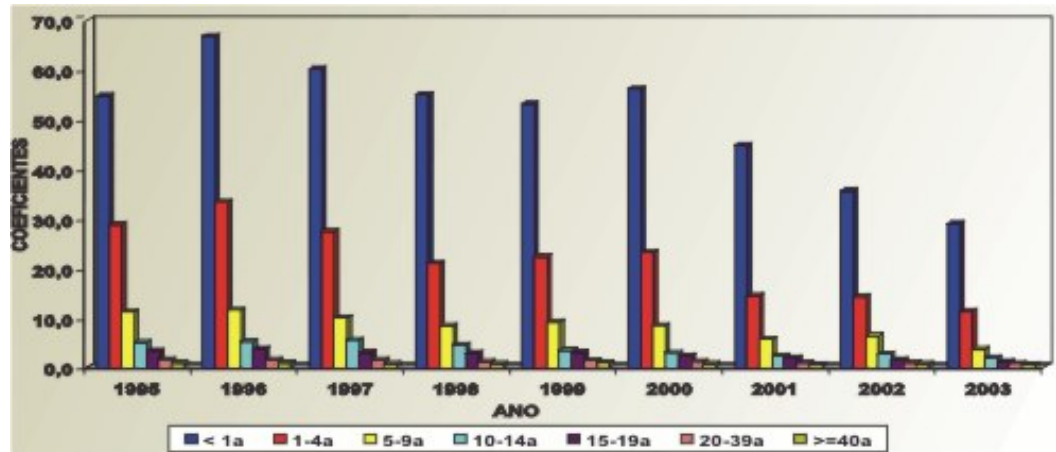


Fonte : Sinanw/D.D.T.R. / CVE  
dados em 8/4/2005

O maior risco de adoecimento situou-se em crianças menores de 4 anos de idade, com as seguintes variações nas taxas: 56,2 - 29/100.000 hab. (< 1 ano) e 23,26 - 11,42/100.000 hab. (1 - 4 anos), nos últimos dez anos. Acrescente-se que 50% dos casos de DM no Estado ocorrem nos primeiros quatro anos de vida. A partir daí, as taxas de ataque diminuem acentuadamente em relação às demais faixas etárias (figura 2).

**Figura 2**

Doença Meningocócica: coeficientes de incidência (por 100.000 hab.), segundo faixa etária, Estado de São Paulo, 1995 a 2003

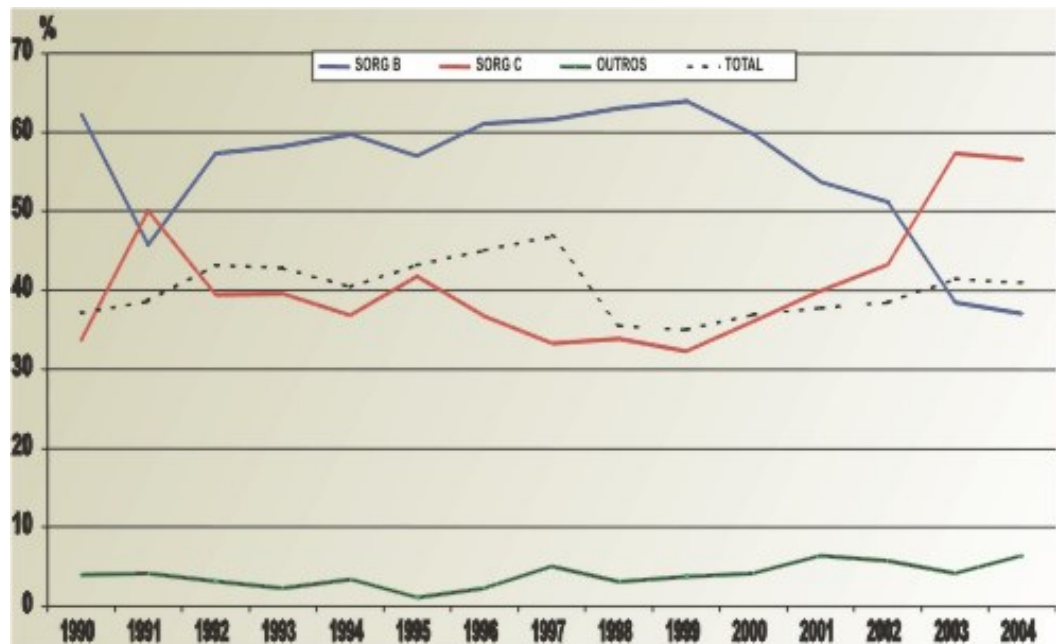


Fonte : D.D.T.RESPIRATÓRIA / CVE (Dados em 15/4/2004)

Atualmente, o percentual de sorogrupagem da DM no Estado de São Paulo é de 41%. A partir de 2003, observou-se variação positiva em relação ao percentual do sorogrupo C em comparação com o sorogrupo B, isto é, aumento da proporção do sorogrupo C. Porém, não houve aumento da incidência dos casos de DM no decorrer deste período (figura 3).

**Figura 3**

Doença Meningocócica: distribuição percentual por sorogrupo, Estado de São Paulo, 1990 a 2004



Fonte: Sinanw/DDTR /CVE  
dados em 8/4/2005

A incidência da DM, segundo sorogrupo e faixa etária, demonstrou predomínio do sorogrupo B nas faixas de < 1 ano, 1 - 4 anos e 5 - 9 anos, porém sem diferenças significativas nas demais faixas etárias.

A letalidade pelo sorogrupo B foi significativamente mais expressiva quando comparada ao

sorogrupo C.

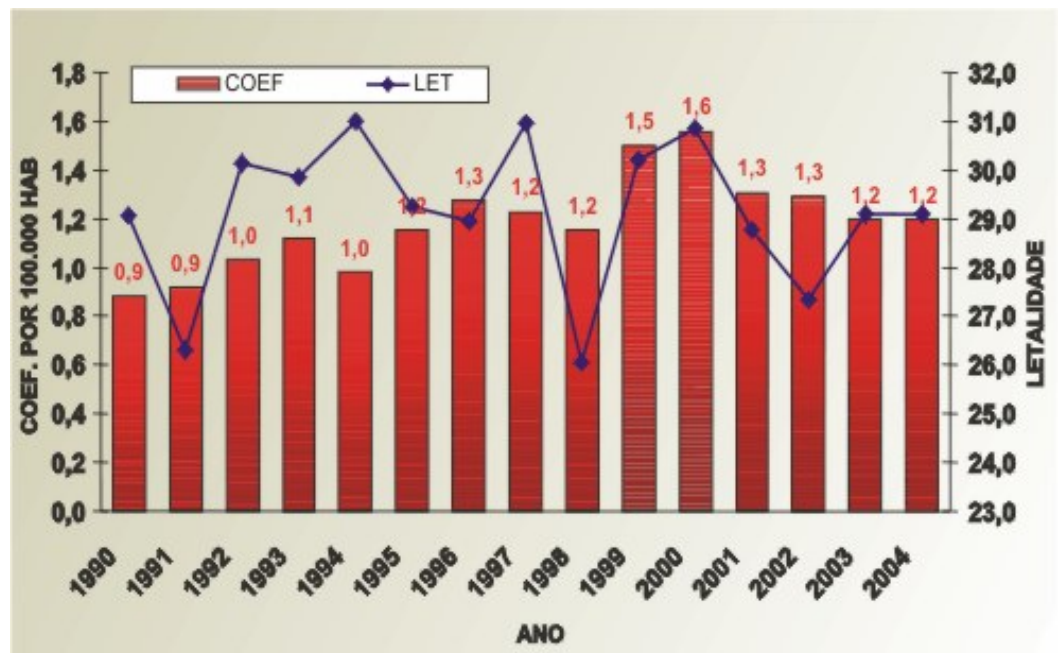
O *Streptococcus pneumoniae* é um importante patógeno em infecções respiratórias adquiridas na comunidade e continua sendo causa de morbi-mortalidade alta em todas as idades, notadamente nos menores de 2 anos, nos indivíduos com mais de 65 anos e portadores de doenças crônico-degenerativas. Os pneumococos colonizam as mucosas do trato respiratório superior do homem, disseminando-se de pessoa a pessoa por meio de aerossóis. As taxas de colonização variam entre diferentes populações e de acordo com a faixa etária.

Desde 1967, quando foi levantada a questão do aumento da resistência do pneumococo aos antimicrobianos e com as altas taxas de morbi-mortalidade global das infecções pneumocócicas, este microrganismo se tornou um dos sérios problemas em saúde pública, devido, até então, à falta de uma vacina efetiva para a população de maior risco às infecções pneumocócicas, as crianças até 5 anos de idade.

No Estado de São Paulo, a taxa de incidência das meningites por pneumococo apresentou pouca variabilidade (1,0 - 1,5/100.000 habitantes) no período de dez anos. Não se observou variação significativa em relação à letalidade, permanecendo em torno de 28% e 29% no período observado (figura 4). Quanto à faixa etária de maior risco de adoecer e letalidade observadas, concentram-se nos menores de 1 ano de idade, seguida de faixas mais extremas (idosos).

**Figura 4**

Meningites por *Streptococcus pneumoniae*: incidência e letalidade, Estado de São Paulo, 1990 a 2004



Fonte: Sinanw/DDTR /CVE  
dados em 8/4/2005

Os pneumococos podem ser classificados em mais de 90 sorotipos baseados nas diferenças químicas e imunológicas de suas cápsulas polissacarídicas. A imunidade ao pneumococo se inicia logo após a colonização da nasofaringe, porém, por induzir uma imunidade sorotipo específica, o indivíduo pode ser acometido por várias infecções pneumocócicas no decorrer da vida. As cápsulas polissacarídicas de pneumococo são, portanto, os componentes vacinais das vacinas disponíveis no mercado. Como a prevalência dos sorotipos de pneumococo varia por região geográfica e faixa etária, a vigilância laboratorial do pneumococo em uma região, contemplando os sorotipos mais prevalentes, é fundamental para introdução de medidas preventivas, assim como o monitoramento da resistência antimicrobiana como guia para o tratamento empírico.

O Projeto Sireva-Vigia (Sistema Regional de Vacinas), patrocinado pela Organização Pan-Americana de Saúde (Opas), possibilita a vigilância laboratorial do pneumococo no âmbito da América Latina. No Brasil, o Sireva foi instituído em 1993, por meio de parceria entre o Ministério da Saúde (Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS) e hospitais públicos e privados, coordenado tecnicamente pelo Instituto Adolfo Lutz de São Paulo.

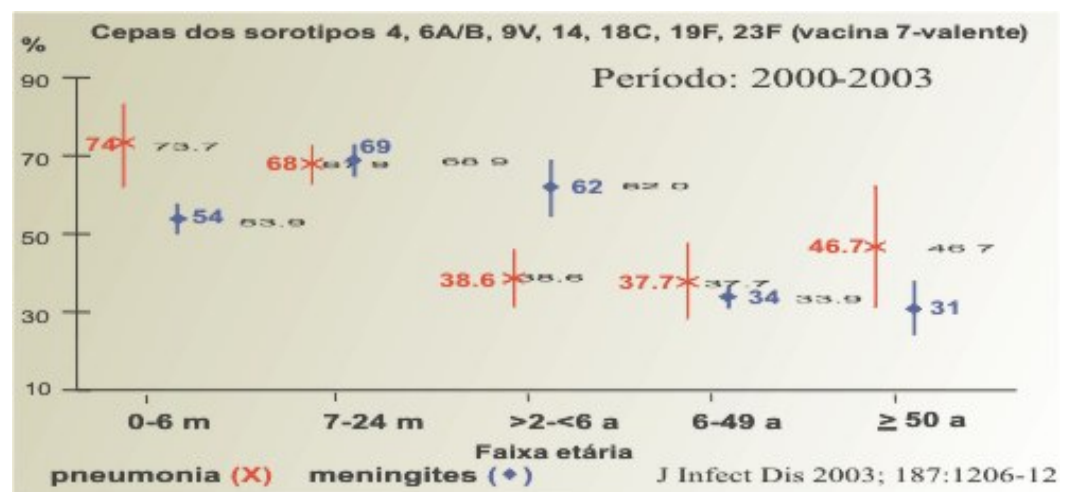
Apesar de 90 sorotipos de pneumococo, somente um número limitado destes (8-10 sorotipos) são responsáveis por 60% a 70% das infecções pneumocócicas. Logo, este fato possibilitou o desenvolvimento de vacinas conjugadas polivalentes.

Os nove sorotipos de pneumococo prevalentes no Brasil, entre as cepas invasivas (isoladas de líquidos normalmente estéreis), são o 1, 3, 5, 6 A, 6B, 14, 18C, 19F e 23F; os sorotipos prevalentes em crianças menores de 5 anos são: 1, 5, 6 A, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F.

A vacina conjugada 7-valente inclui os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, que são prevalentes como causa de doença invasiva nos países do Hemisfério Norte. Esta vacina é indicada para crianças até 5 anos, com uma cobertura potencial estimada entre 60% e 75% sobre as cepas invasivas isoladas no Brasil. Observa-se a alta prevalência de cepas dos sorotipos 1 e 5 no País, as quais não estão presentes na vacina 7-valente. A figura 5 mostra a cobertura estimada desta vacina por diagnóstico clínico e faixa etária.

**Figura 5**

Cobertura estimada da vacina pneumocócica conjugada 7-valente

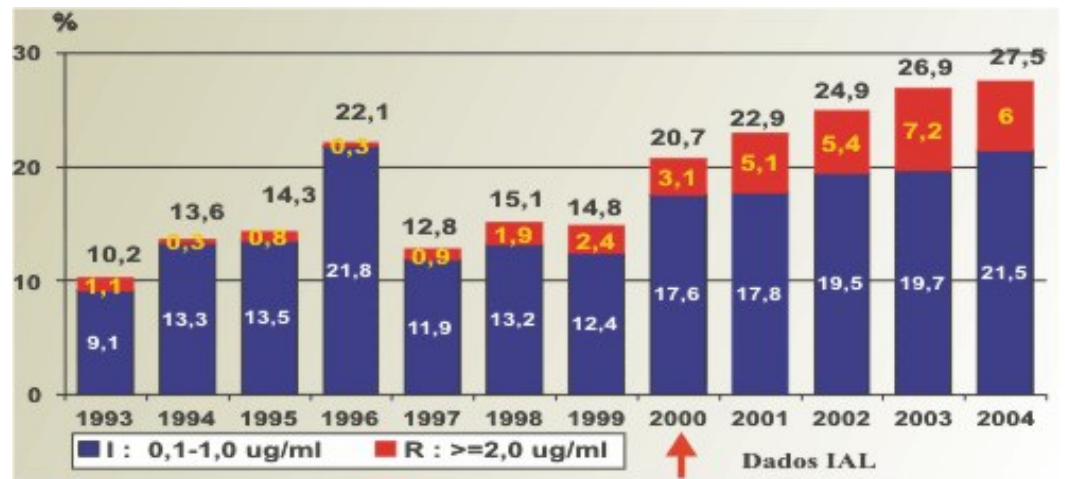


A vacina polissacarídica 23-valente inclui uma mistura de polissacarídes capsulares, não conjugados, de 23 sorotipos de pneumococo (sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F e 33F). Esta vacina, por ser polissacarídica, é indicada para crianças acima de 2 anos e adultos e utilizada no Programa Nacional de Imunização (PNI/MS) para os idosos, tendo uma cobertura estimada em 90%.

Entre as cepas invasivas de pneumococo, a resistência à penicilina no Brasil tem aumentado ano a ano, tanto nos percentuais de resistência intermediária como nos de alta resistência (figura 6). Esta resistência é mais prevalente entre as cepas isoladas de crianças até 4 anos de idade. Os sorotipos associados à resistência à penicilina são o 6A, 6B, 14, 19F, 19A e 23F; logo, a vacina conjugada 7-valente contempla os sorotipos associados à resistência, com exceção do 19A, com uma cobertura estimada em 91% das cepas associadas à resistência à penicilina. Entre as cepas isoladas de casos de meningites, resistência à cefalosporina de terceira geração encontra-se em percentual baixo, aproximadamente 2,5%.

**Figura 6**

R à PEN no Brasil: cepas invasivas



Relevante assinalar a importância deste patógeno, tendo em vista o aumento global de sua resistência à penicilina e outros antimicrobianos. A escolha terapêutica adequada deve ter como base os dados epidemiológicos em conjunção com os testes de sensibilidade, farmacocinética e farmacodinâmica das drogas.

Em muitos países, a meningite causada pelo *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) permanece como a principal causa dentre as meningites bacterianas contraídas na infância. Entretanto, taxas relativamente baixas de letalidade têm sido observadas em países desenvolvidos (3%-5%) e altas taxas de letalidade (20%-30%) são comuns na África.

Após a introdução da vacina contra Hib, houve impacto imediato nos países que a utilizaram. No entanto, embora esta vacinação tenha sido um sucesso naqueles países, apresentou baixo impacto global. Vacinas conjugadas com um número reduzido de doses e combinadas com outras vacinas ou doses fracionadas devem ser utilizadas nos países em que a carga da doença é extremamente significativa.

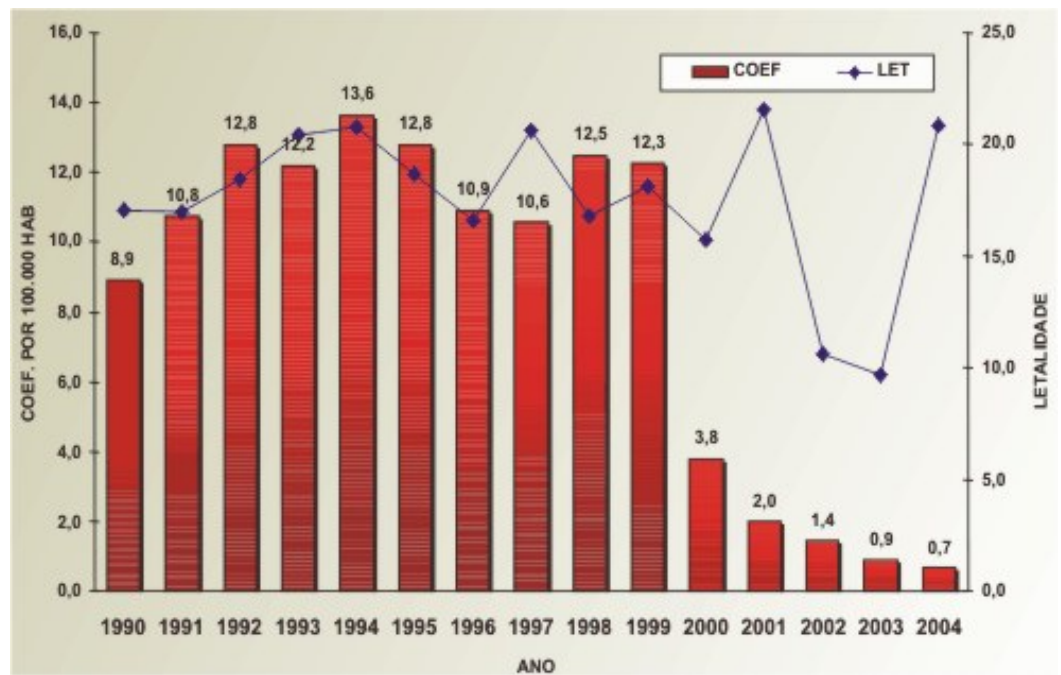
O *Haemophilus influenzae* (Hi) pode ser classificado em seis sorotipos (a, b, c, d, e, f), de acordo com as diferenças antigênicas de sua cápsula polissacarídica. O Hib representa o tipo mais invasivo, responsável pela maioria dos casos, e está relacionado às enfermidades graves, como meningite, epiglote, pneumonia, celulite, artrite séptica, osteomielite e pericardite. A transmissão do Hi ocorre através de gotículas e secreções nasofaríngeas. A faixa etária que corresponde ao maior risco situa-se entre 2 e 60 meses.

Os programas de imunização constituem a estratégia mais efetiva para a prevenção das doenças invasivas causadas pelo Hib. Em 1997, a Opa recomendou a implantação de vacinação contra Hib em toda a América Latina. O Brasil implantou-a em setembro de 1999, para menores de 2 anos, apresentando uma redução significativa dos casos de meningite por Hib nos anos subsequentes.

Em São Paulo, nos últimos anos, a taxa de incidência de meningite por Hib em menores de 5 anos de idade declinou de 12,8/100.000 habitantes para 0,7/100.000 hab., após a introdução da vacina no calendário oficial do Estado, observando-se uma redução de mais de 90% dos casos (figura 7).

### Figura 7

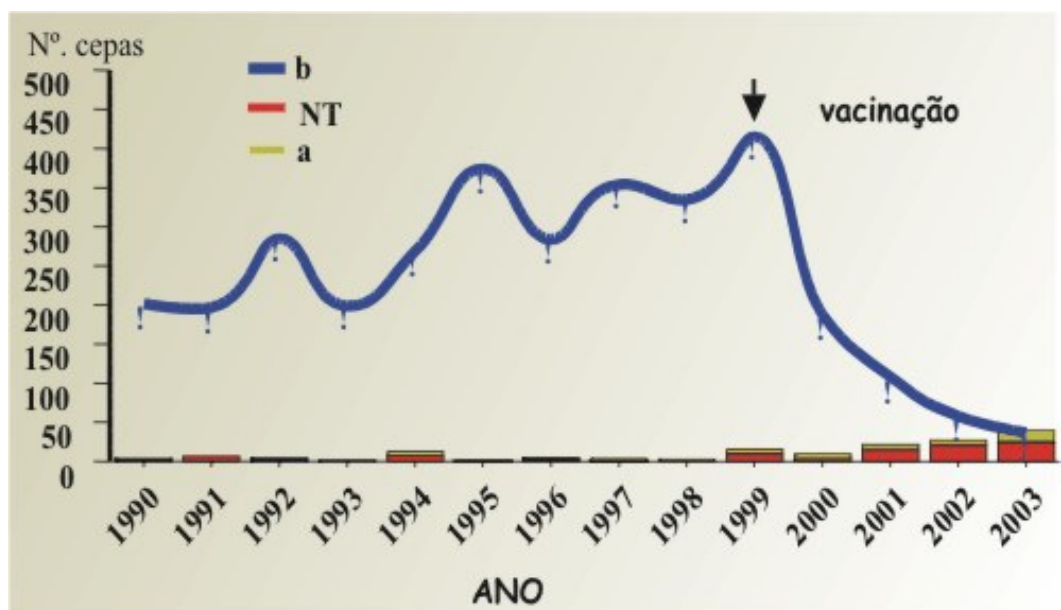
Meningites por *Haemophilus influenzae* b em menores de 5 anos de idade: incidência e letalidade, Estado de São Paulo, 1990 a 2004



Fonte: Sinanw/D.D.T.R./CVE  
dados em 8/4/2005

Dados laboratoriais do Instituto Adolfo Lutz mostram que, após a introdução da vacina de Hib no Brasil, em 1999, o percentual de isolamento de cepas do sorotipo b caiu em 88%. Em contrapartida, observou-se um aumento no isolamento de cepas do sorotipo a e cepas não-tipadas (NT) em 125% e 425%, respectivamente, comparando o período pré-vacinal (1990-1999) com o período pós-vacinal (2000-2003) (figura 8). Portanto, os dados evidenciam a importância do diagnóstico adequado e da vigilância do Hi no período pós-vacinal, para se observar o real impacto da vacina, as mudanças epidemiológicas das cepas circulantes e falhas vacinais.

**Figura 8**  
Tendência dos Sorotipos – *H. influenzae*



Fonte: IAL

Importante salientar o percentual significativo de meningites bacterianas não especificadas observadas no sistema (41,5%), isto é, meningites que não têm definido seu agente etiológico,



não permitindo uma análise mais acurada dos casos. Neste contexto, um empenho maior faz-se necessário no sentido da identificação e investigação adequadas de todos os casos suspeitos com vistas à otimização do sistema.

### **Diagnóstico clínico, laboratorial e por imagem**

As meningites bacterianas podem ser de difícil diagnóstico quando os sinais e sintomas são inespecíficos, principalmente em crianças menores. Em geral, o quadro clínico caracteriza-se por febre alta, cefaléia e rigidez de nuca, sintomas comuns, notadamente em crianças maiores e adultos. Os sintomas podem se desenvolver em dois dias ou evoluir em poucas horas. Destacam-se outros sinais e sintomas, tais como vômitos, recusa alimentar, sonolência, irritabilidade e convulsões, principalmente em recém-nascidos e lactentes.

Do ponto de vista clínico, a meningite por Hib tem um curso semelhante ao de outras meningites e pode ser de difícil distinção dos quadros de meningites por pneumococo ou meningococo.

A meningite bacteriana instala-se de forma rápida e progressiva, caracterizando-se por:

- a) síndrome infecciosa aguda: febre alta, toxemia, prostração;
- b) síndrome de hipertensão intracraniana: cefaléia holocraniana, vômitos em jato, edema de papila;
- c) síndrome meningo-radicular: face à irritação das raízes no espaço subaracnóideo, há contratura da musculatura cervical posterior, com rigidez de nuca e da musculatura dorsal.

Com base na seqüência de eventos fisiopatológicos, pacientes com doença meningocócica invasiva podem ser classificados em quatro grupos:

- (1) pacientes com meningococcemia e sem choque;
- (2) pacientes apenas com meningite;
- (3) pacientes com meningite e meningococcemia;
- (4) pacientes com meningococcemia com choque, sem meningite.

As diferenças entre a meningite e a sepsis meningocócica fulminante são bastante evidentes clinicamente. Enquanto a meningite meningocócica tem uma taxa de mortalidade relativamente baixa, a sepsis meningocócica é a forma de sepsis mais devastadora, com uma alta taxa de mortalidade e seqüelas.

Sinais clássicos de meningococcemia pura ou septicemia meningocócica ocorrem em 40% dos casos de doença invasiva. Esta forma de apresentação se inicia subitamente, com febre, mal-estar generalizado, fraqueza, hipotensão e um "rash" petequial ou purpúrico, sem sinais de meningite. O curso clínico, dentro de um quadro séptico, é seguido por instabilidade hemodinâmica, hipotensão e falência de múltiplos órgãos, levando, geralmente, ao choque e óbito.

Segundo alguns estudos, 8% a 20% dos sobreviventes sofrem de seqüelas neurológicas tardias, tais como surdez neurossensorial, retardo mental, espasticidade e/ou convulsões ou simplesmente distúrbios de concentração.

Frente à suspeita de meningite bacteriana deve-se proceder a coleta adequada de amostras biológicas (principalmente sangue e/ou líquido), a fim de permitir a identificação do agente etiológico. Recomenda-se a punção lombar, salvo contra-indicações, para obtenção do exame do líquido (quimicitológico, bacteriológico, imunológico e Reação em Cadeia de Polimerase – PCR). O exame do líquido é importante para o diagnóstico: em geral, revela-se hipertenso, com aspecto turvo ou francamente purulento. Há pleocitose: centenas ou milhares de neutrófilos por mm<sup>3</sup>; aumento de proteínas e diminuição de glicose.

Vale assinalar que a cultura bacteriológica ainda é o exame laboratorial padrão-ouro, que permite o isolamento do agente infeccioso, sua identificação e a realização dos testes de sensibilidade antimicrobiana. O isolamento bacteriano é fundamental para investigação de surtos e para a tomada de decisões em relação à profilaxia com vacinas. Para tanto, o estabelecimento de fluxo ativo entre as unidades de atendimento, laboratório hospitalar e laboratório de referência deve ser fortalecido para garantir a sustentabilidade das ações.

É muito comum que pacientes com suspeita de meningite recebam antibióticos parenterais previamente à punção lombar, o que acaba prejudicando a recuperação de bactérias nas culturas de líquido ou sangue.

Cumprе salientar que o teste laboratorial de aglutinação pelo látex, muito utilizado nos hospitais, identifica somente o Hi do sorotipo b, resultando negativo para os outros sorotipos de Hi e para as cepas NT de Hi.

A realização da tomografia computadorizada de crânio e/ou ressonância magnética, em meningite, auxilia no diagnóstico de complicações como abscessos cerebrais, hemorragias ou quando outras causas de meningismo possam ser consideradas; por exemplo, tumores de fossa posterior.

### **Tratamento , quimioprofilaxia e imunoprofilaxia**

Assim que o diagnóstico de meningite bacteriana seja estabelecido, a antibioticoterapia deve ser iniciada. Caso haja demora na punção lombar, ou esta for contra-indicada, impõe-se a terapêutica empírica.

A decisão na escolha de um agente antimicrobiano específico deve ser feita com base no conhecimento de sua sensibilidade *in vitro* e penetração no SNC, na presença de inflamação meníngea. Na maioria das vezes, o tratamento inicial é empírico, porém, baseado no conhecimento epidemiológico dos microorganismos mais comuns em cada grupo etário e nos padrões locais de resistência antimicrobiana.

Alguns cuidados devem ser tomados em relação à antibioticoterapia, a saber: a dose diária, a via de administração e a duração do tratamento devem ser mantidas desde o início até completar a duração do tratamento recomendado.

Convém destacar as medidas de suporte com vistas à correção dos distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos, que incluem o controle da pressão arterial, da diurese, frequência cardíaca, PVC (pressão venosa central), aspiração de secreções, desobstrução de vias aéreas superiores, uso de SNG (sonda nasogástrica), oxigenioterapia e fisioterapia motora e respiratória.

De maneira sucinta, abaixo apresentam-se as tabelas relacionadas ao tratamento empírico e específico das meningites bacterianas, assim como o uso de corticosteróides.

### **Terapia empírica das Meningites**

Pre-termo e neonatos de baixo peso	Ceftazidima + Vancomicina
< 3 meses	Ceftriaxone + Ampicilina
3 meses - 60 anos	Ceftriaxone
> 60 anos	Ceftriaxone + Ampicilina + Vancomicina
Trauma craniano fechado	Ceftriaxone
Pós-neurocirurgia	Ceftazidima ou Cefepima + Vancomicina

### ***Streptococcus pneumoniae***

A terapia antimicrobiana depende do perfil de resistência do pneumococo à penicilina e ao ceftriaxone. Se possível, deve-se determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) para os dois antibióticos (CLSI/NCCLS, 2005).

CIM penicilina < 0,1ug/ml: cepas sensível	1ª Penicilina G; 2ª Ceftriaxone
CIM penicilina entre 0,1 e 1,0 ug/ml: cepa resistência intermediária	1ª Ceftriaxone; 2ª Meropenem, Vancomicina
CIM penicilina >= 2,0 ug/ml: cepa resistente	1ª Vancomicina+Ceftriaxone; 2ª Meropenem
CIM ceftriaxone > 0,5ug/ml: cepa resistente (para isolados meningeanos)	Ceftriaxone + Vancomicina

Se isso não for possível, deve-se escolher o antimicrobiano com base na prevalência populacional de resistência à penicilina. Em áreas com grande ocorrência de cepas de sensibilidade intermediária, utilizar ceftriaxone.

### ***Haemophilus influenzae***

Beta-lactamase: negativa	1ª Ampicilina; 2ª Ceftriaxone, Cefpima
Beta-lactamase: positiva	1ª Ceftriaxone; 2ª Cefpima, Cloranfenicol*

***Neisseria meningitidis***

CIM penicilina < 0,1ug/ml	1 <sup>a</sup> Penicilina G ou Ampicilina; 2 <sup>a</sup> Ceftriaxone ou Cefotaxime
CIM penicilina entre 0,1 e 1,0 ug/ml	1 <sup>a</sup> Ceftriaxone; 2 <sup>a</sup> Cloranfenicol, Fluoroquinolona

**Uso de corticosteróides**

Na meningite por *Haemophilus influenzae* em crianças o uso de corticosteróides reduz a inflamação no sistema nervoso central e as seqüelas auditivas.

Diversos trabalhos sobre o uso de corticosteróides para meningites por *Streptococcus pneumoniae* obtiveram resultados conflitantes. No entanto, um estudo prospectivo multicêntrico recente demonstrou redução das seqüelas e ausência de efeitos adversos.

Não há evidência que suporte o benefício de corticosteróides na meningite por *Neisseria meningitidis*. No entanto, alguns autores os utilizam para o manejo da insuficiência adrenal. Essa indicação permanece controversa.

**Quimioprofilaxia**

Constituem as principais medidas de prevenção e controle da doença meningocócica e doença invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b o isolamento do paciente até 24 horas após início da antibioticoterapia, a quimioprofilaxia e a vacinação.

O primeiro passo para que ocorra infecção pelo Hib ou pela *N. meningitidis* é a colonização das vias respiratórias, que pode persistir por meses. O ser humano é o único reservatório destas bactérias. Portanto, quando ocorrem casos destas doenças, existe grande risco dos contatos próximos do caso índice adoecerem, sendo recomendada a instituição da quimioprofilaxia, que visa tão somente a eliminação do estado de portador. Entretanto, o efeito protetor da quimioprofilaxia é de duração limitada.

**Principais indicações da quimioprofilaxia na doença meningocócica:**

- comunicantes domiciliares;
- em instituições fechadas no mesmo alojamento (comer ou dormir no mesmo local);
- com relação íntima e prolongada (troca de secreção);
- comunicantes de creche e pré-escola (< 7 anos).

**Principais indicações da quimioprofilaxia na meningite por Hib:**

- comunicantes domiciliares somente quando, além do caso índice, houver crianças menores de 5 anos residentes no domicílio;
- em creches e pré-escolas, apenas a partir do segundo caso confirmado, quando houver

comunicantes próximos menores de 2 anos.

A droga de escolha para a quimioprofilaxia dos contatos é a Rifampicina, recomendada no seguinte esquema:

**Quimioprofilaxia na doença meningocócica — duração dois dias:**

- Adultos: 600 mg de 12 em 12 horas;
- Crianças (1 mês a 12 anos): 10 mg/kg/dose a cada 12 horas;
- Menores de 1 mês: 05 mg/kg/dose a cada 12 horas.

**Quimioprofilaxia na doença invasiva por Hib — duração (dose única) quatro dias:**

- Adultos: 600 mg/dia;
- Crianças (1 mês a 12 anos): 20 mg/kg/dia (máx. 600 mg);
- Menores de 1 mês: 10 mg/kg/dia.

Obs.: nos pacientes tratados com ceftriaxone ou ciprofloxacino não é necessária a profilaxia.

**Imunoprofilaxia**

A vacina polissacarídica contra o meningococo dos sorogrupos A, C, Y e W135 produz resposta imunológica sorogrupo-específica e independente. A vacina contra o sorogrupo A e C tem boa imunogenicidade, com eficácia clínica de 85% ou mais entre crianças maiores de 5 anos e adultos. No entanto, em lactentes e crianças menores os níveis de anticorpos da vacina polissacarídica contra meningococo dos sorogrupos A e C, bem como sua eficácia clínica, diminuem acentuadamente durante os primeiros três anos após uma única dose.

A vacina polissacarídica contra o meningococo do sorogrupo B apresenta baixa imunogenicidade, pois esse meningococo possui cápsula estruturalmente idêntica a componentes do tecido neural do feto.

À semelhança da vacina conjugada Hib (contra o *Haemophilus influenzae* tipo b), as cápsulas polissacarídicas dos meningococos (sorogrupos A, C, Y e W135) têm sido quimicamente conjugadas a proteínas de transporte. Estas vacinas conjugadas induzem uma resposta celular T-dependente, resultando em melhora da resposta imune em lactentes, com excelente memória imunológica e potencial para proteção de longa duração.

Os surtos representam um fenômeno epidemiológico fundamentalmente diferente da ocorrência endêmica da doença. Vale ressaltar que em situações de surto de Doença Meningocócica (sorogrupo C) a indicação da vacina deve ser criteriosa e oportuna. Neste contexto, um surto pode ser definido como a ocorrência de três ou mais casos, confirmados ou prováveis, num período menor ou igual a três meses, que residam na mesma área geográfica e com uma taxa de ataque igual ou maior a dez casos em 100.000 indivíduos.

Com o advento das vacinas conjugadas para o Hib, da vacina conjugada contra o meningococo C, indicadas a partir dos 2 meses de idade e capazes de induzir excelente memória imunológica, assim como da vacina pneumocócica conjugada 7 - valente, recomendada a partir de 7 meses, crescem as expectativas em torno do potencial impacto a ser observado no perfil epidemiológico global destes agravos.

**Bibliografia**

1. APPELBAUM, P.C. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: Implications for Drug

- Selection, *Clin Infect Dis* 2002;34:1613-20.
2. BASHIR, H.E., LAUNDY, M., BOOY, R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 615-620.
  3. BAQUERO, F. Pneumococcal resistance to B-lactam antibiotics: a global geographic overview. *Microb. Drug Resist.*, 1:115-120, 1995.
  4. BLACK, S., SHINEFIELD, H., FIREMAN, B., et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 19: 187-195, 2000.
  5. BRANDILEONE, M.C.C., DI FABIO, J.L., VIEIRA, V.S.D., et al. Geographic distribution of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Brazil: genetic relatedness. *Microb. Drug Resist.*, 4:209-217, 1998.
  6. BRANDILEONE, M.C.C., ANDRADE, A.L.S.S., DI FABIO, J.L., et al. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis. *J. Infect. Dis.*, 187:1206-1212, 2003.
  7. CARVALHANAS, T. R. M. P. Situação epidemiológica das meningites bacterianas no Estado de São Paulo. BEPA 2004, ano 1, nº 5. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br>. Acesso em 22/4/2005.
  8. CAUGANT, D.A. Epidémiologie de *Neisseria meningitidis*, L'analyse des clones. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités*. 1994;5:130-7.
  9. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Control and prevention of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:110.
  10. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 46(RR-5):13-21, feb, 1997.
  11. DIAZ, J.M., CATALAN, L., URRUTIA, M.T. et al. Trends of etiology of acute bacterial meningitis in Chilean children from 1989 to 1998. Impact of the anti-H. influenzae type b vaccine. *Rev Med Chil* 2001; 129:719-26.
  12. DICKINSON, F.O., PEREZ, A E., GALINDO, M.A. et al. Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Cuba. *Rev Panam Salud Publica* 2001;10:169-73.
  13. DI FABIO, J.L, CASTAÑEDA, E., AGUDELO, C.I. et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and PEN susceptibility in Latin America, SIREVA-Vigía Group, 1993 to 1999. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 20:959-977, 2001.
  14. FOCACCIA, R. Meningites bacterianas - etiologia e meningites agudas vol. 1, cap.66.1;827-843.in: Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de Infectologia*, 2ª ed., Atheneu , São Paulo, 2002.
  15. FONSECA, C., MORAES, J.C., BARATA, R.B. O livro da Meningite: uma doença sob a luz da cidade. ed rev São Paulo: Segmento Farma, 2004, 201p.
  16. IRWIN, D.J., MILLER, J.M., MILNER, P.C. et al. Community immunization programme in response to an outbreak of invasive *Neisseria meningitidis* serogroup C infection in the Trent region of England 1995-1996. *J Public Health Med* 1997;19:162-70.
  17. KACZMARSKI, E.B. Meningococcal Disease in England and Wales. 1995. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997; 7: R55-9.
  18. LEPOW, M. L., PERKINS, B. A., HUGHES, P. A. et al. Meningococcal vaccines. In: PLOTKIN, S.A., ORENSTEIN, W. A., eds. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1999, p. 711-27.
  19. MILLER, E., SALISBURY, D., RAMSAY, M.E. Planning, registration, and implementation of an immunization campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccines* 2002;20(suppl 1):558-67.
  20. PELTOLA, H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:302-17.
  21. PHLS Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK. *Commun Dis Public Health* 2002; 5(3): 187-204.
  22. SCHOLTEN, R.J., POOLMAN, J.T., VALKENBURG, H.A. et al. Phenotypic and genotypic changes in a new clone complex of *Neisseria meningitidis* causing disease in the Netherlands, 1958 - 1990. *J Infect Dis* 1994; 169: 673-6.
  23. SNAPE, M.D., POLLARD, A.J. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis*, 5(1):21-30, jan, 2005.
  24. TUNKEL, A R., HARTMAN, B.J., KAPLAN, S.L. et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.

25. UDUMAN, S.A , ADEYEMI, E., EL-KHADIR, A. et al. A. Haemophilus influenzae type b still remains a leading cause of meningitis among unvaccinated children: prospective CSF analysis study. J Trop Pediatr 2000;46:3314.
26. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of epidemic meningococcal infection: WHO practical guidelines. Geneva: WHO, 2000.
27. ZANELLA, R.C., CASAGRANDE, S.T., BRANDILEONE, M.C.C. et al. Characterization of Haemophilus influenzae Isolated from Invasive Disease in Brazil from 1990 to 1999. Microbial Drug Resistance 2002, 8 (1): 67-71.
- 

Coordenadoria de Controle de Doenças

*Bepa - Av. Dr. Arnaldo, 351 - 1º andar, s. 131  
Tels.: (11) 3066-8823 / 3066-8825  
e-mail: [bepa-agencia@saude.sp.gov.br](mailto:bepa-agencia@saude.sp.gov.br)*