

# MENINGITE BACTERIANA: UMA REVISÃO

Letícia Franco Batista<sup>1</sup>  
Sílvia Minharro Barbosa<sup>2</sup>  
Felipe Moreira Dias<sup>3</sup>

BATISTA, L. F.; BARBOSA, S. M.; DIAS, F. M. Meningite bacteriana: uma revisão. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, Umuarama, v. 26, n. 2, p. 135-145, maio/ago. 2022.

**RESUMO:** A meningite bacteriana é uma inflamação das leptomeninges que envolvem o Sistema Nervoso Central. Essa patologia, que possui diversos agentes etiológicos, apresenta-se na forma de síndrome, com quadro clínico grave. Entre as principais bactérias que causam a meningite, estão a *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. A transmissão ocorre através das vias aéreas por meio de gotículas, sendo a corrente sanguínea a principal rota para as bactérias chegarem à barreira hematoencefálica e, a partir dessa, até as meninges. Atualmente existem vários métodos de diagnóstico precisos, onde a cultura de líquido cefalorraquidiano (LCR) é o método padrão ouro. Ademais, a melhora na qualidade do tratamento com beta-lactâmicos e a maior possibilidade de prevenção, devido à elevação do número e da eficácia de vacinas, vem contribuindo para redução dos casos da doença e de sua gravidade. Porém, apesar desses avanços, ainda há um elevado número de mortalidades e sequelas causadas por essa síndrome.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome. Pneumococo. Meningococo.

## BACTERIAL MENINGITIS: A REVIEW

**ABSTRACT:** Bacterial meningitis is an inflammation of the leptomeninges that surround the Central Nervous System. This pathology, which has several etiological agents, is presented as a syndrome with a severe clinical scenario. The main bacteria causing meningitis include *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. It can be transmitted by droplets through the airways, with the bacteria using the bloodstream as the main route to reach the blood-brain barrier, and from there to the meninges. There are currently several accurate diagnostic methods, with CSF culture being the gold standard. In addition, the improvement in the quality of beta-lactam treatment and the greater possibility of prevention due to the increased number and effectiveness of vaccines have contributed to reducing the number of cases and severity of the disease. Nevertheless, despite these advances, this syndrome still presents a high number of mortalities and sequelae.

**KEYWORDS:** Syndrome. Pneumococcus. Meningococcus.

### Introdução

A meningite é uma inflamação das leptomeninges (pia-máter e aracnóide) que envolvem o cérebro e a medula espinal. Exemplos de causas infecciosas para a meningite, são bactérias, vírus, parasitas e fungos. Dando um maior enfoque na bacteriana, sabe-se que há vários gêneros de bactérias que podem causar a meningite, entre elas *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* (FOCACCIA, 2015).

A meningite bacteriana geralmente cursa com sintomas, como cefaleia, febre e vômito, sendo uma síndrome que, em geral, possui um quadro clínico grave. Essa doença pode acometer todas as faixas etárias, mas a depender da espécie de bactéria, pode ter como maior grupo de risco, crianças menores de 5 anos, adolescentes, adultos jovens, idosos e indivíduos portadores de quadros crônicos ou doenças imunossupressoras (BRASIL, 2019).

Essa doença é transmitida por meio das vias respiratórias, pode haver disseminação, por gotículas e secreções das vias aéreas superiores. A meningite bacteriana possui um alto índice de mortalidade em comparação com as

meningites virais. Sendo uma das doenças infecciosas que mais causam morte no mundo. Além de apresentar um risco constante de epidemias (BRASIL, 2019). No ano de 2013, foram registrados 6368 casos (SINAN, 2020). Já em 2017, ocorreu uma redução, sendo registrados 5304 casos no País (SINAN, 2020). Essa redução, vem ocorrendo, devido a maior popularização da vacinação no Brasil, devido ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) (DOMINGUES; TEIXEIRA, 2013).

### Metodologia

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica de artigos científicos associados à meningite bacteriana.

Para alcançar o objetivo deste estudo foi realizado pesquisa de artigos. Os sites consultados foram: Pubmed, google scholar, Science.gov, scielo, Sinan, saude.go.gov.br, portalarquivos2.saude.gov.br e bvsms.saude.gov.br. Os termos de busca que foram utilizados para a seleção dos trabalhos são: ("*bacterial meningitis*" or "*Streptococcus pneumoniae*")

DOI: [10.25110/arqsaude.v26i2.2022.8140](https://doi.org/10.25110/arqsaude.v26i2.2022.8140)

<sup>1</sup> Estudante de Medicina; Universidade Federal do Tocantins - UFT, Centro de Ciências em Saúde-CCS- Campus Araguaína - Curso de Medicina, Araguaína-TO; E-mail: [leticia.franco@mail.uft.edu.br](mailto:leticia.franco@mail.uft.edu.br). CV: <http://lattes.cnpq.br/8817496246662283>

<sup>2</sup> Médica Veterinária, Docente da Universidade Federal do Tocantins - UFT, Centro de Ciências em Saúde-CCS/FUNTROP, Campus Araguaína - Curso de Medicina. E-mail: [minharro@uft.edu.br](mailto:minharro@uft.edu.br). Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5844-5326>.

<sup>3</sup> Médico Neurologista; E-mail: [felipedias22@hotmail.com](mailto:felipedias22@hotmail.com). CV: <http://lattes.cnpq.br/3076021313542258>

or “*H. influenzae*” or “aetiology” or “*Neisseria meningitidis*” or “*S. agalactiae*”, “pneumococo” or “meningococo” or “epidemiology” or “tratament” or “antibiotic” or “lumbar puncture” or “diagnosis” or “sequelae” or “vaccine”). Os artigos foram analisados e selecionados os de interesse mediante o objetivo proposto e agrupados conforme o enfoque principal juntamente com suas conclusões ou considerações finais

## Revisão bibliográfica

### Etiologia

As bactérias Gram-negativas, assim como as positivas podem atuar como agentes causadores de meningite. Os agentes etiológicos podem variar por grupo etário, como *Streptococcus* sp, *Streptococcus agalactiae* e *E. coli*, são mais comuns em recém-nascidos; Já *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* em crianças de 3 a 10 anos; Acima dos 10 anos a *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* são as mais frequentes, e em idosos, por sua vez: as bactérias oportunistas, juntamente com a *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* são as mais prevalentes. No entanto, em todas as idades pode haver exceções entre os agentes etiológicos (FOCACCIA, 2015).

**Tabela 1:** Agentes etiológicos de meningite bacteriana variando conforme sua faixa etária de maior incidência.

Neonatos e infantes	Crianças > 10 anos e adultos	Idosos
<i>Streptococcus</i> sp <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>

Fonte: Adaptado de FOCACCIA, 2015.

As espécies *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* são patógenos predominantes, que causam meningite bacteriana na maioria das idades e regiões geográficas mundiais (OORDT-SPEETS *et al.*, 2018).

Entre os agentes causadores de meningite bacteriana, o *Streptococcus pneumoniae* é a causa mais comum em crianças e adultos (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014), possuindo noventa sorotipos, determinados pela cápsula polissacarídica (MC GILL *et al.*, 2016). Caracteriza-se morfológicamente como uma bactéria Gram-positiva, encapsulada, oval, ordenada na forma de diplococo ou em cadeia curta, conhecida como pneumococo (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014). No Brasil, em 2015, a meningite pneumocócica apresentou o segundo maior número de casos de meningite bacteriana, 17,7% (SILVA; MEZAROBBA, 2018). Em 2019, a meningite por pneumococos representou o 2º lugar na incidência de meningite bacteriana no País, sendo a região Sudeste que apresentou a maior porcentagem de casos do país, registrando 55,31%, seguido do Sul com 19,84% (SINAN, 2020).

Assim, a vacinação é uma ferramenta essencial para diminuição de casos, visto que nos Estados Unidos, a administração de vacinas pneumocócicas conjugadas, permitiu a redução de 33% na porcentagem anual de hospitalizações por meningite causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* em idosos com idade igual ou superior a 65 anos e a redução de 66% em crianças menores de 2 anos (TSAI *et al.*, 2008).

Já no caso da *Streptococcus agalactiae*, esta é uma bactéria Gram-positiva, comensal do trato gastrointestinal e geniturinário que apresenta 10 sorotipos (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014; SLOVED *et al.*, 2007). Sendo o III, o mais comum em causar meningite em neonatos. Em neonatos, a infecção geralmente ocorre durante sua passagem pelo canal vaginal no parto (MADRID *et al.*, 2017). Em um estudo que se analisou a porcentagem de patógenos que causam meningite bacteriana, observou-se a frequência de *S. agalactiae* em neonatos de forma alta na Europa e baixa no leste mediterrâneo, com 58,2% e 4,9%, respectivamente (OORDT-SPEETS *et al.*, 2018). Vem sendo estimado que o *S. agalactiae* é responsável por 147.000 natimortos e mortes em bebês no mundo, todos os anos. Em 2015, foi especulado que 114.000 crianças tiveram a doença de início tardio e 205.000 crianças tiveram a doença de início recente (SEALE *et al.*, 2017).

No caso da *Neisseria meningitidis*, essa é uma bactéria Gram-negativa e extracelular, que coloniza a superfície mucosa da orofaringe, sendo transmitida pela inalação de secreções respiratórias e gotículas de saliva. A invasão da meningite ocorre quando o meningococo invade o sangue e atravessa a barreira hematoencefálica, chegando nas meninges (CAUGANT; BRYNILDSDRUD, 2019). Essa bactéria apresenta 13 sorogrupos, sendo A, B, C, W135 e Y, os de maior importância epidemiológica (MC GILL *et al.*, 2016). A meningite meningocócica ocorre em todo o mundo, entretanto há regiões que apresentam maior incidência; o sorogrupo A atinge mais largamente na África (DAUGLA *et al.*, 2010), a Ásia Meridional, Mongólia e Indonésia (VYSE *et al.*, 2011); o sorogrupo B possui grande incidência na Inglaterra, assim como é o caso do subgrupo W135 (PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2019); o sorogrupo C apresenta um histórico de grande número de casos na Europa Ocidental (BIJLSMA *et al.*, 2014); o subgrupo Y incide mais nos Estados Unidos (COHN *et al.*, 2010) e Europa (BROKER *et al.*, 2015).

No Brasil, em 2015, a meningite bacteriana com maior número de casos foi a meningocócica, correspondendo a 25,1% dos casos, sendo o sorogrupo C o mais prevalente, com mais de 60% dos casos (SILVA; MEZAROBBA, 2018). Comparando 2018 e 2019, constatou-se uma redução das infecções meningocócicas (meningite meningocócica, meningite com meningococcemia e meningococcemia), de 1108 para 1017 casos. No ano de 2019, essa patologia evidenciou a maior incidência de meningite bacteriana do País (SINAN, 2020).

Outra bactéria importante a ser pontuada é a *Haemophilus influenzae*, que é um cocobacilo Gram-negativo, capaz de ter ambos os metabolismos aeróbico e anaeróbico e cuja transmissão ocorre através de secreções respiratórias via gotícula ou contato direto. O neonato pode ser infectado

por aspiração do líquido amniótico ou contato com secreções genitais (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012; MURPHY, 2017).

O *H. influenzae* vive uma relação comensal no trato respiratório superior, apresentando 6 sorotipos encapsulados Hia, Hib, Hic, Hid, Hie, e Hif e estirpes de (NTHi) não encapsulados (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014). Em um estudo que analisou dados de 2007-2014 do Centro Europeu de Controle de Doenças (ECDC), no qual 12 países reportaram que dos 10.624 pacientes analisados com *H. influenzae*, 56% tinham idade igual ou superior a 60 anos, enquanto 8,4% possuíam menos de 1 ano de idade. Nesse mesmo estudo, percebeu-se que as cepas NTHi geraram a maior porcentagem dos casos, totalizando 78%. No caso das cepas Hib, essas foram reportadas principalmente em adultos com idade maior ou igual a 40 anos e crianças entre 1-4 anos (WHITTAKER *et al.*, 2017).

No Brasil, de 2018 a 2019, observou-se um aumento de meningite causada por *H. influenzae* de 146 para 158 casos, sendo a região sudeste responsável pela maior incidência, com 58,23%, em 2019 (SINAN, 2020).

A incidência de meningite causada por Hib diminuiu bastante com a implementação de vacinas na década de 90. Em vários países, inclusive o Brasil, desde a introdução da vacina conjugada, o número de casos diminuiu 90% (BROUWER; TUNKEL; BEEK, 2010).

### Vias de infecção

A meningite bacteriana possui 3 rotas de infecção: contiguidade, acesso direto e hematogênica. A via por contiguidade baseia-se em um foco bacteriano nas regiões próximas do sistema nervoso central (SNC), como em otites médias crônicas, mastoidites e sinusites (FOCCACCIA, 2015; ROOS; TYLER, 2017). O acesso direto pode ocorrer em procedimentos cirúrgicos sem a devida esterilização do material a ser utilizado e em traumatismos cranianos. Já a via hematogênica (mais comum) ocorre pelo transporte da bactéria pelo sangue de áreas como orofaringe, pulmões, coração, pele, intestino, sistema geniturinário, até a região de localização do SNC e sua passagem pela barreira hematoencefálica, infectando as meninges (FOCCACCIA, 2015).

### Fisiopatologia

Inicialmente, as bactérias pneumococo e meningococo colonizam as superfícies da nasofaringe (BOGAERT; GROOT; HERMANS, 2004; HILL *et al.*, 2010) e a *E. coli* e *S. agalactiae* colonizam os tratos geniturinário ou gastrointestinal (LANDWEHR-KENZEL; HENNEKE, 2014; VILA *et al.*, 2016). No entanto, fatores de risco como tabagismo, baixa imunidade, alcoolismo e genética, conferem suscetibilidade ao avanço bacteriano para a corrente sanguínea (BROUWER *et al.*, 2009; FISHER *et al.*, 1997; WEISFELT *et al.*, 2006).

A corrente sanguínea é a principal rota para as bactérias alcançarem os vasos cerebrais e atravessarem a barreira hematoencefálica, alcançando as meninges (MOOK-KANAMORI *et al.*, 2011).

Acredita-se que o plexo coroide seja o local de entrada da bactéria, que em seguida se espalha pelo espaço

subaracnóide (DAUM *et al.*, 1978).

A translocação por meio das barreiras hematoencefálica e de líquido cefalorraquidiano ocorre pela passagem transcelular ou paracelular, dependendo da bactéria que está infectando. Desse modo, toxinas citolíticas podem levar a ruptura da barreira, possibilitando a travessia paracelular. Já a invasão transcelular baseia-se na invasão intracelular (DORAN *et al.*, 2016). Essas passagens ocorrem por meio da adesão da bactéria com as células endoteliais vasculares cerebrais através da ligação de adesinas bacterianas, proteínas localizadas em sua superfície, como a PspA na membrana da *S. pneumoniae* e a porina A e o tipo IV pili (Tfp) na membrana da *Neisseria meningitidis*, com receptores de laminina (LR) das células endoteliais (BEEK *et al.*, 2016; ORIHUELA *et al.*, 2009). No caso do meningococo, as proteínas pili: PilE e PilV também podem promover a adesão primária pela sua ligação com a proteína CD147 (BERNARD *et al.*, 2014).

A conexão do pneumococo com os receptores da célula endotelial é realizada pela ligação do receptor do fator de ativação de plaquetas (PAFR) com a fosforilcolina (PCho), localizada na superfície da *S. pneumoniae*, internalizando o pneumococo e possibilitando que esse atravesse o endotélio intracelular (BEEK *et al.*, 2016). Já o meningococo após a adesão primária, a Tfp (pili tipo IV) ativa o receptor beta 2-adrenérgico, desencadeando a organização de placas corticais. Nessas placas ocorrem o acúmulo de proteínas como P120-catenina e VE-caderina que degradam junções intercelulares endoteliais, possibilitando a transmigração paracelular da bactéria (COUREUIL *et al.*, 2010; COUREUIL *et al.*, 2014).

### Resposta imune

Quando as bactérias chegam ao líquido cefalorraquidiano, essas começam a ser replicar e a liberar seus compostos altamente imunogênicos, chamados de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) (BEEK *et al.*, 2016; DORAN *et al.*, 2016), como o ácido lipoteicoico, o peptidoglicano, o DNA e fragmentos de parede celular (KOPPE; SUTTROP; OPITZ, 2012; LIU *et al.*, 2010). Esses são reconhecidos pela imunidade inata do hospedeiro, principalmente pelos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), componentes de células apresentadoras de antígenos (DORAN *et al.*, 2016). Os PRRs que mais se destacam na detecção do pneumococo são NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2*) e receptores semelhantes a Toll (TLR2 e TLR4) (MOOK-KANAMORI *et al.*, 2011).

Células importantes para a resposta imunológica são os leucócitos e a micróglia (BARICHELLO *et al.*, 2013). A micróglia são macrófagos que residem no SNC e podem ser ativados por PAMPs ou DAMPs (*danger associated molecular patterns*), com a finalidade de produzir, espécies reativas de oxigênio, quimiocinas e citocinas, (SAIJO; GLASS, 2011; HU *et al.*, 2014). Entre as citocinas mais importantes estão TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP- $\alpha$ . Comparando a concentração de citocinas entre pacientes infectados por *S. pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*, é possível observar nenhuma diferença significativa, exceto com relação aos níveis de IFN- $\gamma$  que são

mais elevados nos pacientes com pneumococo (COUTINHO *et al.*, 2013).

### Diagnóstico (clínico e laboratorial)

#### Diagnóstico clínico:

Entre os sintomas apresentados em neonatos com meningite bacteriana estão dificuldade respiratória, hipotonia ou hipertonia, hipoglicemia, diarreia, náusea, irritabilidade, febre e convulsões. A febre não é um bom sintoma marcador de meningite por estreptococos do grupo B, visto que ela apenas ocorre em 6% dos pacientes (ANDERSEN; CHRISTENSEN; HERTEL, 2004; KAVUNCUOGLU *et al.*, 2013).

Já em crianças além da idade neonatal, entre as características clínicas mais comuns estão: febre (92%), vômitos (67%) e rigidez de nuca (60%). Os tipos de manifestação clínica são dependentes da idade (SNAEBJARNARDÓTTIR *et al.*, 2013). Crianças com menos de 1 ano poderão não apresentar sinais meníngeos. Desse modo, outros sinais e sintomas proporcionam a suspeita diagnóstica, como abaulamento de fontanela, grunidos, recusa alimentar, convulsões, irritabilidade. Já crianças  $\geq 1$  ano geralmente manifestam sinais e sintomas como, convulsões, dor de cabeça, sinais meníngeos, erupção hemorrágica, prostração, irritabilidade (FRANCO-PAREDES *et al.*, 2008; VASILOPOULOU *et al.*, 2011). Pacientes com menos de 1 ano, apresentam maiores chances de apresentarem abaulamento da fontanela e grunhidos que crianças de 1-4 anos. A recusa alimentar, geralmente pode ocorrer até os 5 anos, sendo mais comum em pacientes com menos de 1 ano (FRANCO-PAREDES *et al.*, 2008; VASILOPOULOU *et al.*, 2011).

Já em adultos, 44% dos casos de meningite bacteriana, apresentaram a tríade clássica de febre, alterações do estado mental e rigidez de nuca. Enquanto, que, em 95% dos casos, foi manifestado pelo menos dois dos quatro sintomas: febre, rigidez de nuca, dor de cabeça e estado mental alterado (BEEK *et al.*, 2004). Achados do sinal de Kernig e sinal de Brudzinski, usados para diagnóstico clínico, apresentam pouca precisão em adultos, não devendo sua ausência ser usada como descarte para a possibilidade de meningite bacteriana (BROUWER *et al.*, 2012).

#### Diagnóstico laboratorial:

Entre as formas de diagnóstico para meningite bacteriana estão cultura do líquido cefalorraquidiano (LCR), coloração de Gram, teste de aglutinação de látex e reação em cadeia da polimerase (PCR). Outros tipos de exames podem dar um suporte no diagnóstico, como a hemocultura (BROUWER; TUNKEL; BEEK, 2010). No Brasil, entre os anos de 2014-2017, o diagnóstico laboratorial por meio da cultura foi o mais utilizado, com a porcentagem variando entre 25% a 27%. O diagnóstico por PCR vem aumentando, enquanto a técnica do Látex vem diminuindo sua utilização (GOUVÊA, 2018).

Para a obtenção do líquido cefalorraquidiano, é necessária a realização da punção lombar (BROUWER *et al.*, 2012). No entanto, a punção lombar pode causar hérnia cerebral em pacientes com edema cerebral difuso, infartos cerebrais, hidrocefalia ou abscesso cerebral, devendo ser

realizado tomografia computadorizada (TC), para a detecção dessas lesões (BROUWER *et al.*, 2012; SCHUNT; GANS; BEEK, 2008). Desse modo, pacientes com sinais clínicos que indicam TC alterado, como papiledema, déficits neurológicos focais, estado imunocomprometido grave, crise convulsiva iniciada recentemente e nível de consciência (escala de coma de Glasgow inferior a 10) são indicados a realizar tomografia computadorizada craniana antes da punção lombar e iniciar o tratamento com antibióticos e 10mg de dexametasona antes do exame de imagem craniana (SCHUNT; GANS; BEEK, 2008).

O método padrão ouro para o diagnóstico de meningite bacteriana é a cultura do LCR, sendo analisado culturas aeróbicas e anaeróbicas (BROUWER; TUNKEL; BEEK, 2010). A sensibilidade e especificidade do teste de cultura, são cerca de 81,3% e 99,7%, respectivamente. Em relação a sua sensibilidade, essa pode variar conforme a etiologia bacteriana e aparenta reduzir com o uso prévio de antibióticos (WU *et al.*, 2013).

A coloração de Gram do LCR é um método de diagnóstico, cuja porcentagem de resultados positivos varia conforme a bactéria analisada, 93% em *S. pneumoniae* (WEISFELT *et al.*, 2006), 62,6% em *N. meningitidis* (KARANIKI *et al.*, 2009) e 59% em *H. influenzae* (PEDERSEN; HOWITZ; OSTERGAARD, 2010). Dependendo das condições infraestruturais do ambiente em que o teste é realizado, a especificidade da mancha Gram é quase 100% (DUNBAR *et al.*, 1998).

Alterações no líquido cefalorraquidiano com o aumento do número de leucócitos (pleocitose), hipoglicorraquia e proteína elevada são fatores que contribuem para o diagnóstico (SZTAJNBOK, 2012). Apesar da presença de pleocitose, confirmar meningite, essa necessita de outros fatores para confirmar meningite bacteriana (TAMUNE *et al.*, 2014). Na meningite bacteriana pode-se ter pleocitose com elevado número de leucócitos, entre 1000-5000 céls./mm<sup>2</sup>. A concentração de glicose no líquido cefalorraquidiano, pode ser encontrada menor que 40mg/dL. Já a concentração proteica, é geralmente elevada (TUNKEL *et al.*, 2004).

Entre as características no LCR que permitem diferenciar o diagnóstico de meningite bacteriana da viral, são as quantidades elevadas de proteínas, lactato, leucócitos e neutrófilos na meningite bacteriana, enquanto na viral os valores são menores. Entretanto, no caso da concentração de glicose no sangue e no LCR, o valor na meningite viral supera a bacteriana (GIULIERI *et al.*, 2015).

O teste de aglutinação do látex é uma forma de diagnóstico que pode detectar bactérias causadoras de meningite, em menos de 15 minutos. Esse teste é normalmente realizado em pacientes que apresentam suspeita e que fizeram o teste de coloração Gram e o exame de cultura do líquido cefalorraquidiano (LCR), cujos resultados foram negativos (TUNKEL *et al.*, 2004). Seu uso é limitado, principalmente em pacientes pré-tratados com antibióticos (NIGROVIC *et al.*, 2004).

O teste do lactato é um exame que permite detectar a presença de lactato no líquido cefalorraquidiano. Esse teste, devido à alta sensibilidade e especificidade do lactato, permite

diferenciar a meningite bacteriana da asséptica (SAKUSHIMA *et al.*, 2011). A elevação do lactato no LCR, que é produzido por bactérias anaeróbicas, ocorre devido ao aumento do consumo de glicose, causando, conseqüentemente, hipoglicorraquia (GUERRA-ROMERO *et al.*, 1992). O valor do lactato no LCR não é afetado pela concentração de lactato sanguínea, auxiliando a precisão do resultado (POSNER; PLUM, 1967).

No teste de hemocultura em pacientes com meningite pneumocócica, a contagem de leucócitos no sangue periférico geralmente é elevada, no entanto também pode ocorrer leucopenia, sendo essa última, mais associada com mortalidade (KORNELISSE *et al.*, 1995). Em pacientes com doença meningocócica, foi observado a diminuição da coagulação e trombocitopenia. Além disso, crianças de 0-4 anos apresentam níveis mais baixos de hemoglobina em relação a pacientes de outras idades (ANDERSEN *et al.*, 1997).

O teste do PCR (Polymerase Chain Reaction), é de grande auxílio para o diagnóstico de meningite bacteriana, pois permite detectar a presença do DNA bacteriano. Seu resultado é obtido rapidamente, cerca de 1 dia. Esse teste apresenta alta sensibilidade e especificidade, sendo respectivamente, 96 e 100% (BRYANT *et al.*, 2004).

**Tratamento**

Entre as formas de tratamento da meningite bacteriana estão o uso de antibióticos e outras terapias, como corticoesteroides (BARTT, 2012).

Na terapia com antibióticos, os mais utilizados são os beta-lactâmicos. Dentre esses estão a penicilina G, ampicilina, meropenem, cefepima, ceftriaxona e cefotaxima (BEEK *et al.*, 2012; DECK; WINSTON, 2017).

O tratamento empírico com antibióticos, varia conforme a faixa etária, o local de infecção e os fatores de risco. Em recém-nascidos, é usado cefotaxima associado a ampicilina. Já crianças e adultos, são medicados com ceftriaxona ou cefotaxima (cefalosporinas da 3 geração) associado à vancomicina. Pacientes acima de 50 anos são indicados a fazer uma associação entre cefalosporinas da 3 geração, ampicilina e vancomicina. Além disso, a vancomicina também deve ser adicionada ao tratamento de pacientes imunocomprometidos, juntamente com ampicilina e meropenem ou cefepima (BEEK *et al.*, 2012). Na tabela 2, é possível observar o tratamento antibacteriano, variando conforme a bactéria e o local de infecção.

**Tabela 2:** Tratamento empírico antibacteriano para Meningite Bacteriana de acordo com a bactéria e o local de infecção

Foco de infecção	Bactéria	Tratamento
Sinusite ou otite	<i>Streptococcus</i> sp <i>Haemophilus</i> sp Bacilos Gram-negativos <i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomicina + metronidazol + cefotaxima ou ceftriaxona
Nosocomial	<i>Staphylococcus</i> sp Bacilos Gram-negativos	Vancomicina + cefotaxima ou ceftriaxona

Trauma penetrante ou pós-neurocirurgia	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	Vancomicina + metronidazol + cefotaxima ou ceftriaxona
Endocardite	<i>Viridans Streptococcus</i> Enterococcus	Vancomicina + cefotaxima ou ceftriaxona

Fonte: Adaptado de Bartt, 2012.

Como terapia adjunta, estão os corticoesteroides, que reduzem a permeabilidade do sangue no LCR (SCHELD; BRODEUR, 1982), sendo usados com o intuito de reduzir a resposta inflamatória no líquido cefalorraquidiano e o edema cerebral (TAUBER; KHAYAM-BASHI; SANDE, 1985). Entre os corticoesteroides mais usados estão dexametasona, hidrocortisona e prednisolona, sendo a dexametasona, a mais comum (BROUWER *et al.*, 2015).

Em uma revisão de 25 estudos envolvendo 4.121 participantes, foi analisado que o uso de corticoesteroides, resultou na redução significativa das taxas de perda auditiva, perda auditiva severa e sequelas neurológicas de curto prazo. Ademais, nesse mesmo estudo, verificou-se que houve uma diminuição da taxa de mortalidade de pacientes com meningite causada por pneumococo, tratados com corticoesteróide. Entretanto esse mesmo efeito não foi observado em pacientes com *H. influenzae* e meningococo (BROUWER *et al.*, 2015). A dexametasona deve ser utilizada minutos antes ou depois do uso de antibióticos, para que essa tenha um melhor benefício (DAVIS, 2018).

De acordo com uma pesquisa, pacientes do sudeste asiático e da região africana da Organização Mundial de Saúde (OMS) apresentavam 3 vezes mais risco de apresentar sequelas que pacientes na Europa. Ademais foi relatado que sequelas são mais comuns em crianças com menos de 5 anos de idade e que a média de risco para seqüela é maior em pacientes que tiveram meningite pneumocócica (EDMOND *et al.*, 2010).

Em crianças, o risco de apresentar uma ou mais sequelas de longo prazo é 49,1% (CHANDRAN *et al.*, 2011). Além disso, as sequelas mais comuns na infância são déficit auditivo (10,5%), paresia e/ou espasticidade (3,5%), convulsões (4,2%) e retardo mental (4,2%) (BARAFF; LEE; SCHRIGER, 1993).

**Prevenção**

A utilização de antibióticos pode ser usada como profilaxia para pessoas com contato próximo a pacientes com meningite meningocócica e para pessoas que se expuseram à secreções do trato respiratório (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2015). O medicamento mais frequentemente usado é a rifampicina, devendo ser administrada oralmente 2 vezes ao dia com intervalo de 12/12 horas, durante 2 dias, na dose de 5 mg/Kg para crianças com < 1 mês e na dose de 10 mg/Kg para crianças ≥ 1 mês e adultos. Outros medicamentos são o ciprofloxacino e a ceftriaxona que apresentam dose única (BRASIL, 2019).

A realização do rastreamento entre as 35 – 37 semanas gestacionais, pela coleta de espécimes na vagina e no reto, e da quimioprofilaxia intraparto são estratégias para evitar a infecção

do recém-nascido na hora do parto por *S. agalactiae* grupo B. Assim, as mães com teste de cultura positiva ou com fatores de risco para a infecção desse microorganismo, como gestação pré-termo, ruptura de membranas ovulares prolongada ( $\geq 18$  horas) e febre alta intraparto, devem realizar a administração de penicilina G via intravenosa ou ampicilina, como uma alternativa. Até o momento, nenhuma vacina licenciada contra o *S. agalactiae* grupo B está disponível (CDC, 2010a).

Atualmente, a meningite bacteriana meningocócica possui vacinas para os sorogrupos A, B, C, W e Y que estão disponíveis nas formas polissacarídicas e conjugadas. As polissacarídeas podem incluir formas bivalentes (A e C), trivalentes (A, C e W) e quadrivalentes (A, C, W e Y). Já as formas conjugadas possuem os tipos monovalente, quadrivalente e combinada (C ou C e Y, *H. influenzae* b) (CRUM-CIANFLONE; SULLIVAN, 2016).

No Brasil, a vacina meningocócica C conjugada está no Calendário Nacional de Vacinação, sendo distribuída gratuitamente pelo sistema público de saúde. É indicado a aplicação de 2 doses, aos 3 e 5 meses de idade, além de 2 reforços, o 1º aos 12 meses e o 2º entre 11 e 12 anos, com a vacina meningocócica ACWY (BRASIL, 2020).

No caso das vacinas pneumocócicas, essas foram baseadas em usar proteínas transportadoras e carboidratos pouco imunogênicos (BRIDY-PAPPAS *et al.*, 2005). Em 1983, foi desenvolvida a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPSV-23). Essa vacina protege contra 23 tipos de pneumococos e é recomendada a todos idosos com mais de 65 anos e população de risco entre 5 a 64 anos. A dosagem recomendada da PPSV-23 é apenas 1 (CDC, 2010c; DANIELS; ROGERS; SHELTON, 2016). No ano de 2000, a vacina pneumocócica conjugada 7-valente (PCV-7) foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e permitiu a imunização de crianças com menos de 2 anos, o que não ocorria com a PPSV23 (DANIELS; ROGERS; SHELTON, 2016). Já a vacina pneumocócica conjugada 13-valente foi introduzida e indicada para crianças menores de 2 anos, com 3 doses e 1 reforço entre 12 a 15 meses, caso a criança tivesse menos de 6 meses de idade, havendo o espaçamento de 8 semanas entre as doses (CDC, 2010b). No Brasil, a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (Pneumo 10) faz parte do calendário básico de vacinação, sendo distribuída pela rede pública. Indica-se a aplicação dessa última, em 2 doses, nos 2 e 4 meses de idade, e um reforço aos 12 meses (BRASIL, 2020).

Outro tipo de vacina disponível para prevenir a meningite bacteriana, é a Pentavalente que em sua combinação apresenta oligossacarídeos conjugados de *Haemophilus influenzae* tipo B (BRASIL, 2014). Seu esquema vacinal é composto por 3 doses, aos 2, 4 e 6 meses de idade (BRASIL, 2020).

A meningite causada pelo *H. influenzae* tipo B (Hib) também pode ser prevenida pelo uso de rifampicina, durante 4 dias, com dose de 20 mg/Kg/dia em crianças e 600 mg/dia em adultos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2015).

### Considerações Finais

Após a revisão de diversas literaturas acerca da

Meningite Bacteriana, foi possível perceber o quão grave é essa doença, em relação aos outros tipos de meningite, sendo responsável por diversas mortes no mundo. As bactérias causadoras de meningite, podem originar-se não apenas de regiões próximas ao SNC ou com o acesso direto com esse, no caso de traumatismos cranianos, mas também de outras partes do corpo, através da via hematogênica. Células do sistema imune e mediadores inflamatórios promovem a resposta inflamatória, que visa eliminar os microrganismos invasores do organismo.

Devido a ampliação das formas de diagnóstico e da sua qualidade, os testes de meningite bacteriana se tornaram mais precisos, reduzindo resultados falsos.

Apesar dos diversos tipos de tratamento para a meningite bacteriana, com antibióticos e terapias adjuntas, e dos diversos tipos de vacinas, essa doença ainda possui grande incidência no Brasil e no Mundo.

### Referências

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **Red Book: 2012 report of the committee on infectious diseases**. 29. ed.: Elk Grove Village, 2012.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **Red Book: 2015 report of the committee on infectious diseases**. 30. ed.: Elk Grove Village, 2015.
- ANDERSEN, J.; CHRISTENSEN, R.; HERTEL, J. Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to *Streptococcus agalactiae* in Copenhagen County, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. **Acta Paediatrica**, v. 93, n. 10, p. 1334-1339, nov. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15499954/>. Acesso em: 12 jul. 2020.
- ANDERSEN, J. *et al.* Acute meningococcal meningitis: analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. **Journal of Infection**, v. 34, n. 3, p. 227-235, maio 1997. Disponível em: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(97\)94255-9/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(97)94255-9/fulltext). Acesso em: 18 jul. 2020.
- BARAFF, L. J.; LEE, S. I.; SCHRIGER, D. L. Outcomes of bacterial meningitis in children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 12, n. 5, p. 389-394, maio 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8327300/>. Acesso em: 19 maio 2020.
- BARICHELLO, T. *et al.* Pathophysiology of Bacterial Infection of the Central Nervous System and its Putative Role in the Pathogenesis of Behavioral Changes. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, n. 1, p. 81-87, fev. 2013. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462013000100015&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462013000100015&script=sci_arttext&tlng=pt). Acesso em: 25 jul. 2020.
- BARTT, R. Acute Bacterial and Viral Meningitis. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, v. 18, n. 6, p.

1255-1270, dez. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221840/>. Acesso em: 15 jul. 2020.

BEEK, D. van de. *et al.* Advances in treatment of bacterial meningitis. **The Lancet**, v. 380, n. 9854, p. 1693-1702, nov. 2012. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61186-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61186-6/fulltext). Acesso em: 13 jul. 2020.

BEEK, D. van de. *et al.* Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. **New England Journal Of Medicine**, v. 351, n. 18, p. 1849-1859, 28 out. 2004. Disponível em: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040845?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%200pubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040845?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed). Acesso em: 12 jul. 2020.

BEEK, D. van de. *et al.* Community-acquired bacterial meningitis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 16074, 3 nov. 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201674>. Acesso em: 15 maio 2020.

BERNARD, S. C. *et al.* Pathogenic *Neisseria meningitidis* utilizes CD147 for vascular colonization. **Nature Medicine**, v. 20, n. 7, p. 725-731, 1 jun. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24880614/>. Acesso em: 20 maio 2020.

BIJLSMA, M. W *et al.* Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960–2012: an analysis of national surveillance data. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 9, p. 805-812, set. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309914708060>. Acesso em: 13 maio 2020.

BOGAERT, D; GROOT, R de; HERMANS, Pwm. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 4, n. 3, p. 144-154, mar. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14998500/>. Acesso em: 23 maio 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO/2020/PNI/MS. 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/files/imunizacao/calendario/Calendario.Nacional.Vacinacao.2020.atualizado.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1ed. Brasília: 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. Brasília: 2014.

BRIDY-PAPPAS, A. E. *et al.* *Streptococcus pneumoniae*: description of the pathogen, disease epidemiology, treatment, and prevention. **Pharmacotherapy**, v. 25, n. 9, p. 1193-1212, 2 ago. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16164394/>. Acesso em: 17 maio 2020.

BRÖKER, M. *et al.* Meningococcal serogroup Y disease in Europe: continuation of high importance in some european regions in 2013. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 11, n. 9, p. 2281-2286, 2 jun. 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1051276>. Acesso em: 11 maio 2020.

BROUWER, M. C. *et al.* Corticosteroids for acute bacterial meningitis. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, v. 9, n. 004405, 12 set. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362566/>. Acesso em: 22 maio 2020.

BROUWER, M. C. *et al.* Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. **The Lancet**, v. 380, n. 9854, p. 1684-1692, nov. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141617/>. Acesso em: 20 maio 2020.

BROUWER, M. C. *et al.* Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 9, n. 1, p. 31-44, jan. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19036641/>. Acesso em: 27 maio 2020.

BROUWER, M. C.; TUNKEL, A. R.; BEEK, D. van de. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 3, p. 467-492, jul. 2010. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/23/3/467.short>. Acesso em: 20 maio 2020.

BRYANT, P. A. *et al.* Prospective Study of a Real-Time PCR That Is Highly Sensitive, Specific, and Clinically Useful for Diagnosis of Meningococcal Disease in Children. **Journal Of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 7, p. 2919-2925, 1 jul. 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC446275/>. Acesso em: 27 jul. 2020.

CAUGANT, D. A.; BRYNILDSDRUD, O. B. *Neisseria meningitidis*: using genomics to understand diversity, evolution and pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 2, p. 84-96, 8 nov. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705134/>. Acesso em: 13 maio 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Prevention of Perinatal **group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC, 2010**. v. 59, n. RR-10, p. 1-32, 19 nov. 2010a. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5910a1.htm>. Acesso em: 19 ago. 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children --- Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**. v. 59, n. RR-11, p. 1-18, 2010b. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5911a1.htm#Tab8>.

Acesso em: 10 jul. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23)**. v. 59, n. 34, p. 1102-1106, 2010c. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5934a3.htm>. Acesso em: 10 jun. 2020.

CHANDRAN, A. *et al.* Long-term Sequelae of Childhood Bacterial Meningitis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 30, n. 1, p. 3-6, jan. 2011. Disponível em: [https://journals.lww.com/pidj/Abstract/2011/01000/Long\\_term\\_Sequelae\\_of\\_Childhood\\_Bacterial.4.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Abstract/2011/01000/Long_term_Sequelae_of_Childhood_Bacterial.4.aspx). Acesso em: 16 jul. 2020.

COHN, A. C. *et al.* Changes in Neisseria meningitidis Disease Epidemiology in the United States, 1998–2007: implications for prevention of meningococcal disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 2, p. 184-191, 15 jan. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001736/>. Acesso em: 11 maio 2020.

COUREUIL, M. *et al.* Invasive meningococcal disease: a disease of the endothelial cells. **Trends In Molecular Medicine**, v. 20, n. 10, p. 571-578, out. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178566/>. Acesso em: 25 jul. 2020.

COUREUIL, M. *et al.* Meningococcus Hijacks a  $\beta$ 2-Adrenoceptor/ $\beta$ -Arrestin Pathway to Cross Brain Microvasculature Endothelium. **Cell**, v. 143, n. 7, p. 1149-1160, dez. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21183077/>. Acesso em: 25 jul. 2020.

COUTINHO, L. G. *et al.* Cerebrospinal-fluid cytokine and chemokine profile in patients with pneumococcal and meningococcal meningitis. **Bmc Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, 17 jul. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23865742/>. Acesso em: 19 maio 2020.

CRUM-CIANFLONE, N.; SULLIVAN, E. Meningococcal Vaccinations. **Infectious Diseases And Therapy**, v. 5, n. 2, p. 89-112, 16 abr. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4929086/>. Acesso em: 29 maio 2020.

DANIELS, C. C.; ROGERS, P. D.; SHELTON, C. M. A Review of Pneumococcal Vaccines: current polysaccharide vaccine recommendations and future protein antigens. **The Journal Of Pediatric Pharmacology And Therapeutics**, v. 21, n. 1, p. 27-35, jan. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26997927/>. Acesso em: 30 maio 2020.

DAUGLA, Dm *et al.* Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA–TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. **The Lancet**, v. 383, n. 9911, p. 40-47, jan. 2014. Disponível

em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673613616128>. Acesso em: 11 maio 2020.

DAUM, Robert S. *et al.* Ventricular involvement in experimental Hemophilus influenzae meningitis. **The Journal Of Pediatrics**, v. 93, n. 6, p. 927-930, dez. 1978. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002234767881213X>. Acesso em: 22 maio 2020.

DAVIS, L. E. Acute Bacterial Meningitis. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology, Albuquerque**, v. 24, n. 5, p. 1264-1283, out. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30273239/>. Acesso em: 30 maio 2020.

DECK, D. H.; WINSTON, L. G. ANTIBIÓTICOS  $\beta$ -LACTÂMICOS E OUTROS ANTIBIÓTICOS ATIVOS NA PAREDE E MEMBRANA CELULAR. In: KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13 ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p. 769-787.

DOMINGUES, C. M. A. S.; TEIXEIRA, A. M. da S. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do programa nacional de imunizações. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 1, p. 9-27, mar. 2013. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742013000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en). Acesso em: 04 jul. 2020.

DORAN, K. S. *et al.* Host–pathogen interactions in bacterial meningitis. **Acta Neuropathologica**, v. 131, n. 2, p. 185-209, 7 jan. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26744349/>. Acesso em: 15 maio 2020.

DUNBAR, S. A. *et al.* Microscopic Examination and Broth Culture of Cerebrospinal Fluid in Diagnosis of Meningitis. **J Clin Microbiol. A**, v. 36, n. 6 p. 1617-1620. jun. 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC104888/>. Acesso em: 20 jul. 2020.

EDMOND, K. *et al.* Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 5, p. 317-328, maio 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309910700487>. Acesso em: 24 maio 2020.

FISCHER, Marc *et al.* Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 16, n. 10, p. 979-983, out. 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9380476/>. Acesso em: 16 maio 2020.

FOCACCIA, R. MENINGITE BACTERIANA: meningites agudas In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 5 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015. p. 1283-1298.

FRANCO-PAREDES, C. *et al.* Epidemiology and

- outcomes of bacterial meningitis in Mexican children: 10-year experience (1993-2003). **International Journal Of Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 380-386, jul. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068385/>. Acesso em: 14 maio 2020.
- GIULIERI, S. et al. CSF lactate for accurate diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. **European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 34, n. 10, p. 2049-2055, 19 ago. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26282789/>. Acesso em: 09 jul. 2020.
- GOUVÊA, M. da C. **Caracterização Epidemiológica E Diagnóstico Da Doença Meningocócica No Brasil, 2014 – 2017**. 2018. 17 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – Faces, Centro Universitário de Brasília – Uniceub, Brasília, 2018. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/13069>. Acesso em: 16 maio 2020.
- GUERRA-ROMERO, L. et al. Lactate and Glucose Concentrations in Brain Interstitial Fluid, Cerebrospinal Fluid, and Serum during Experimental Pneumococcal Meningitis. **Journal Of Infectious Diseases**, v. 166, n. 3, p. 546-550, 1 set. 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1500738/>. Acesso em: 24 jul. 2020.
- HILL, D. J. et al. Cellular and molecular biology of Neisseria meningitidis colonization and invasive disease. **Clinical Science**, v. 118, n. 9, p. 547-564, 9 fev. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132098/>. Acesso em: 05 jul. 2020.
- HU, X. et al. Neurobiology of microglial action in CNS injuries: receptor-mediated signaling mechanisms and functional roles. **Progress In Neurobiology**, v. 119-120, p. 60-84, ago. 2014. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/24923657>. Acesso em: 25 maio 2020.
- KARANIKA, M. et al. Diagnostic Clinical and Laboratory Findings in Response to Predetermining Bacterial Pathogen: data from the meningitis registry. **Plos One**, v. 4, n. 7, p. 1-2, 29 jul. 2009. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0006426>. Acesso em: 21 maio 2020.
- KAVUNCUOĞLU, S. et al. Neonatal bacterial meningitis in Turkey: epidemiology, risk factors, and prognosis. **The Journal Of Infection In Developing Countries**, v. 7, n. 02, p. 073-081, 15 fev. 2013. Disponível em: <https://jicd.org/index.php/journal/article/view/23416652>. Acesso em: 17 jul. 2020.
- KOPPE, U.; SUTTORP, N.; OPITZ, B. Recognition of Streptococcus pneumoniae by the innate immune system. **Cellular Microbiology**, v. 14, n. 4, p. 460-466, 8 fev. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22212419/>. Acesso em: 18 jul. 2020.
- KORNELISSE, R. F. et al. Pneumococcal Meningitis in Children: prognostic indicators and outcome. **Clinical Infectious Diseases**, v. 21, n. 6, p. 1390-1397, 1 dez. 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8749621/>. Acesso em: 12 jul. 2020.
- LANDWEHR-KENZEL, S.; HENNEKE, P. Interaction of Streptococcus agalactiae and Cellular Innate Immunity in Colonization and Disease. **Frontiers In Immunology**, v. 5, n. 519, 29 out. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400631/>. Acesso em: 14 jul. 2020.
- LIU, X. et al. NOD2 mediates inflammatory responses of primary murine glia to Streptococcus pneumoniae. **Glia**, v. 58, n. 7, p. 839-847, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2967038/>. Acesso em: 07 jul. 2020.
- MADRID, L. et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: systematic review and meta-analyses. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 2, p. 160-172, 6 nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29117326/>. Acesso em: 06 jul. 2020.
- MCGILL, F. et al. Acute bacterial meningitis in adults. **The Lancet**, v. 388, n. 10063, p. 3036-3047, 17 dez. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27265346/>. Acesso em: 11 maio 2020.
- MCINTYRE, P. B. et al. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. **The Lancet**, v. 380, n. 9854, p. 1703-1711, nov. 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612611878>. Acesso em: 31 maio 2020.
- MOOK-KANAMORI, B. B. et al. Pathogenesis and Pathophysiology of Pneumococcal Meningitis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 3, p. 557-591, 1 jul. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21734248/>. Acesso em: 15 jul. 2020.
- MURPHY, T. F. HAEMOPHILUS AND MORAXELLA INFECTIONS In: KASPER, D. L.; FAUCI, A. S. **Harrison's Infectious Diseases**. 3ed. McGraw-Hill Education, 2017. p. 484-489.
- MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- NIGROVIC, L. E. et al. Cerebrospinal Latex Agglutination Fails To Contribute To The Microbiologic Diagnosis Of Pretreated Children With Meningitis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 23, n. 8, p. 786-788, ago. 2004. Disponível em: [https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2004/08000/CEREBROSPINAL\\_LATEX\\_AGGUTINATION\\_FAILS\\_TO.20.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2004/08000/CEREBROSPINAL_LATEX_AGGUTINATION_FAILS_TO.20.aspx). Acesso em: 26 maio 2020.
- NIGROVIC, L. E. et al. Effect of Antibiotic Pretreatment on Cerebrospinal Fluid Profiles of Children With Bacterial

Meningitis. **Pediatrics**, v. 122, n. 4, p. 726-730, out. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18829794/>. Acesso em: 27 jul. 2020.

OORDT-SPEETS, A. M. *et al.* Global etiology of bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. **Plos One**, v. 13, n. 6, 11 jun. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29889859/>. Acesso em: 15 maio 2020.

ORIHUELA, C. J. *et al.* Laminin receptor initiates bacterial contact with the blood brain barrier in experimental meningitis models. **Journal Of Clinical Investigation**, v. 119, n. 6, p. 1638-1646, 1 jun. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19436113/>. Acesso em: 15 jul. 2020.

PEDERSEN, T. I.; HOWITZ, M.; ØSTERGAARD, C. Clinical characteristics of Haemophilus influenzae meningitis in Denmark in the post-vaccination era. **Clinical Microbiology And Infection**, v. 16, n. 5, p. 439-446, maio 2010. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)63315-2/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)63315-2/fulltext). Acesso em: 27 jul. 2020.

POSNER, J. B.; PLUM, F. Independence of Blood and Cerebrospinal Fluid Lactate. **Archives Of Neurology**, v. 16, n. 5, p. 492-496, 1 maio 1967. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/567280>. Acesso em: 14 jul. 2020.

PUBLIC HEALTH ENGLAND. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2018 to 2019. **Health Protection Report**, v. 13, n. 38, dez. 2019. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-disease-laboratory-confirmed-cases-in-england-in-2018-to-2019>. Acesso em: 16 maio 2020.

ROOS, K. L.; TYLER, K. L. Meningitis, Encephalitis, Brain Abscess, and Empyema. *In*: KASPER, D. L.; FAUCI, A. S. **HARRISON'S Infectious Diseases**. 3 ed. McGraw-Hill Education, 2017. p. 334-360.

SAIJO, K.; GLASS, C. K. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 11, p. 775-787, 25 out. 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri3086>. Acesso em: 10 jul. 2020.

SAKUSHIMA, K. *et al.* Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. **Journal Of Infection**, v. 62, n. 4, p. 255-262, abr. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21382412/>. Acesso em: 20 maio 2020.

SCHELD, W. M.; BRODEUR, J. P. Effect of methylprednisolone on entry of ampicillin and gentamicin into cerebrospinal fluid in experimental pneumococcal

and Escherichia coli meningitis. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 23, n. 1, p. 108-112, 1 jan. 1983. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC184626/>. Acesso em: 25 maio 2020.

SCHUT, E. S.; GANS, J. de; BEEK, D. Van de. Community-acquired bacterial meningitis in adults. **Practical Neurology**, v. 8, n. 1, p. 8-23, 1 jan. 2008. Disponível em: <https://pn.bmj.com/content/8/1/8>. Acesso em: 23 maio 2020.

SEALE, A. C. *et al.* Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 2, p. 200-219, 6 nov. 2017. Disponível em: [https://academic.oup.com/cid/article/65/suppl\\_2/S200/4589594](https://academic.oup.com/cid/article/65/suppl_2/S200/4589594). Acesso em: 03 jul. 2020.

SILVA, H. C. G. e; MEZZAROBBA, N. Meningite No Brasil Em 2015: O Panorama Da Atualidade. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 47, n. 1, p. 34-46, jan.-mar. 2018. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/227>. Acesso em: 13 maio 2020.

SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). Meningite – Casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/meninbr.def>. Acesso em: 7 jun 2020.

SLOTVED, Hans-Christian. Serotype IX, a Proposed New *Streptococcus agalactiae* Serotype. **Journal Of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 9, p. 2929-2936, 18 jul. 2007. Disponível em: <https://jcm.asm.org/content/45/9/2929.short>. Acesso em: 10 maio 2020.

SNAEBJARNARDÓTTIR, K. *et al.* Bacterial meningitis in children in Iceland, 1975–2010: a nationwide epidemiological study. **Scandinavian Journal Of Infectious Diseases**, v. 45, n. 11, p. 819-824, 23 ago. 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365548.2013.817680>. Acesso em: 22 maio 2020.

SZTAJNBOK, D. C. das N. Meningite Bacteriana Aguda. **Revista de Pediatria Soperj**, v. 13, n. 2, p. 72-76, dez. 2012. Disponível em: [http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=622](http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=622). Acesso em: 26 maio 2020.

TAMUNE, H. *et al.* Cerebrospinal fluid/blood glucose ratio as an indicator for bacterial meningitis. **The American Journal Of Emergency Medicine**, v. 32, n. 3, p. 263-266, mar. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24361137/>. Acesso em: 21 maio 2020.

TAUBER, M. G.; KHAYAM-BASHI, H.; SANDE, M. A. Effects of Ampicillin and Corticosteroids on Brain Water Content, Cerebrospinal Fluid Pressure, and Cerebrospinal Fluid Lactate Levels in Experimental Pneumococcal Meningitis. **Journal Of Infectious Diseases**, v. 151, n. 3, p. 528-534, 1 mar. 1985. Disponível em: <https://pubmed.ncbi>

nlm.nih.gov/3973406/. Acesso em: 25 maio 2020.

TUNKEL, A. R. *et al.* Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n. 9, p. 1267-1284, 1 nov. 2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/39/9/1267/402080>. Acesso em: 25 maio 2020.

TSAI, C. J. *et al.* Changing Epidemiology of Pneumococcal Meningitis after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 11, p. 1664-1672, jun. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4822508/>. Acesso em: 03 jul. 2020.

VASILOPOULOU, A. V. *et al.* Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: data from a greek meningitis registry. **Bmc Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, 10 ago. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3166933/>. Acesso em: 25 maio 2020.

VILA, J. *et al.* Escherichia coli: an old friend with new tidings. **Fems Microbiology Reviews**, v. 40, n. 4, p. 437-463, 8 mar. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28201713/>. Acesso em: 20 jul. 2020.

VYSE, A. *et al.* Meningococcal disease in Asia: an under-recognized public health burden. **Epidemiology And Infection**, v. 139, n. 7, p. 967-985, 15 abr. 2011. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/meningococcal-disease-in-asia-an-underrecognized-public-health-burden/7A2C09>. Acesso em: 12 maio 2020.

WEISFELT, M. *et al.* Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 2, p. 123-129, fev. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16426988/>. Acesso em: 14 jul. 2020.

WHITTAKER, R. *et al.* Epidemiology of Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 2007–2014. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 3, p. 396-404, mar. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5382729/>. Acesso em: 12 maio 2020.

WU, H. M. *et al.* Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae meningitis diagnosis. **Bmc Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 1-10, 22 jan. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3558362/>. Acesso em: 23 maio 2020.

Recebido em: 20/09/2020

Aceito em: 06/10/2011