



ARTIGO DE REVISÃO

Meningites bacterianas - diagnóstico e conduta***Bacterial meningitis – diagnosis and treatment***Sonia M. de Faria¹, Calil K. Farhat²**Resumo**

Objetivo: Apresentar conceitos atuais sobre diagnóstico e tratamento de meningites bacterianas considerando agentes etiológicos, fisiopatologia, opções antimicrobianas, antiinflamatórias e suportivas.

Métodos: Revisão bibliográfica utilizando o banco de dados MEDLINE abrangendo artigos publicados nos últimos 10 anos. Um artigo clássico anteriormente publicado e capítulos de livros-texto de doenças infecciosas foram também incluídos.

Resultados: A antibioticoterapia empírica inicial é efetuada com base na etiologia provável de acordo com a idade. Na análise microbiológica do líquido cefalorraquidiano, a bacterioscopia pelo gram pode revelar a bactéria em 50%-80% dos casos, e a cultura em aproximadamente 85%. Os testes que detectam antígenos auxiliam no diagnóstico, mas apresentam baixa sensibilidade. Na etiologia das meningites neonatais continua predominando a *E. coli*, o *Streptococcus B* e a *Listeria monocytogenes*. Após esse período, a incidência de meningites por *Haemophilus influenzae b* tem declinado significativamente desde a introdução das vacinas conjugadas, enquanto o *S. pneumoniae* e a *N. meningitidis* seguem sendo freqüentes patógenos. Atualmente, as cefalosporinas de 3ª geração, ceftriaxona ou cefotaxima, constituem-se na antibioticoterapia de eleição, sendo utilizadas em associação com ampicilina até os dois meses de idade e após como monoterapia. A dexametasona tem mostrado eficácia na redução da resposta inflamatória e das seqüelas, principalmente seqüelas auditivas. Na terapêutica de suporte, não há vantagens com a restrição hídrica.

Conclusões: O diagnóstico precoce seguido de imediato início da terapêutica são fundamentais para o bom prognóstico. Os novos conhecimentos sobre fisiopatologia, o surgimento de novos antibióticos e a crescente resistência bacteriana têm provocado mudanças no tratamento.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1): S46-S56: meningite bacteriana, meningite meningocócica, meningite pneumocócica, meningite por Haemophilus.

Abstract

Objective: To present new concepts on diagnosis and treatment of bacterial meningitis regarding etiologic agents, pathophysiology and options about antimicrobial, antiinflammatory and supportive therapy.

Methods: Bibliographic review from MEDLINE data including articles published during the last ten years. One classic article published before this period and chapters of textbooks on infectious diseases were also included.

Results: Initial empirical antibiotic therapy is chosen according to probable etiologic agents for the age group. In the CSF microbiological analysis, the gram stains can reveal bacteria in 50% to 80% of the cases and the culture in nearly 85%. The tests for detection of bacterial antigens are useful for the diagnosis but they present low sensitivity. The most common agents during the neonatal period continue to be *E. coli*, *Streptococcus B* and *L. monocytogenes*. Beyond this period, the incidence of meningitis by *Haemophilus influenzae b* had a significant decrease after the introduction of conjugate vaccines. However, *S. pneumoniae* and *N. meningitidis* continue to be frequent agents. Currently, the third-generation cephalosporins, ceftriaxone or cefotaxime, are the antibiotic therapy of choice. They are used with ampicillin up to two months of life and alone beyond this age. Dexamethasone has showed to be effective in reducing the inflammatory response and the sequelae, mainly the auditory sequelae. The fluid restriction doesn't offer advantages in the supportive care.

Conclusions: Early diagnosis and prompt treatment are related to good outcome. The new insights on pathophysiology, the new antibiotics and the increasing bacterial resistance have determined changes in treatment.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1): S46-S56: meningitis bacterial, meningitis meningococcal, meningitis, pneumococcal meningitis, Haemophilus.

Introdução

As meningites bacterianas caracterizam-se por um processo inflamatório do espaço subaracnóideo e das membranas leptomeníngeas (aracnóide e pia-mater) que envolvem o encéfalo e a medula espinhal¹. Embora reconhecida nos escritos de Hipócrates, a primeira descri-

1. Professora Assistente do Depto. de Pediatria da Univ. Federal de Santa Catarina. Mestre em Pediatria pela Univ. Federal de São Paulo.

2. Professor Titular de Pediatria da Univ. Federal de São Paulo –Escola Paulista de Medicina. Professor Titular de Moléstias Infecciosas da Faculdade de Medicina de Marília-São Paulo. Presidente da Sociedade Latino-Americana de Infectologia Pediátrica.

ção clínica e patológica de meningite bacteriana data do início do século XIX. Durante mais de um século na era pré-antibióticos, as observações clínicas caracterizavam a doença pelo seu potencial endêmico e epidêmico, pela incidência predominante em crianças e pelo seu curso invariavelmente fatal².

Historicamente, nenhuma intervenção teve impacto tão significativo na evolução clínica das meningites bacterianas quanto o uso de agentes antimicrobianos. O sucesso inicial do emprego de sulfonamidas e penicilinas no tratamento da doença³, seguido do cloranfenicol, dos agentes b-lactâmicos, monobactâmicos, carbapenens e quinolonas, tem possibilitado a cura microbiológica da maioria das infecções do sistema nervoso central (SNC)².

Entretanto, a despeito do uso de novos e potentes antibióticos e de medidas avançadas de suporte utilizadas nas unidades de terapia intensiva, as meningites bacterianas ainda representam importante causa de morbidade e mortalidade infantil. O crescente desenvolvimento de resistência bacteriana nos últimos anos tem contribuído para dificultar o manejo da doença⁴. Por outro lado, a busca de modalidades terapêuticas adjuvantes com a finalidade de melhorar o prognóstico das meningites tem dado origem a diversos estudos sobre a resposta inflamatória meníngea induzida pelas bactérias e/ou seus produtos⁵⁻⁸. Com base nesses estudos, muitos achados clínicos e seqüelas da doença, que durante muito tempo foram atribuídos à ação dos produtos tóxicos bacterianos, são agora considerados consequência da resposta inflamatória do hospedeiro. Infelizmente, até o momento, pouco sucesso clínico tem se obtido com a utilização de medidas que visam à regulação ou modulação da resposta inflamatória meníngea.

As meningites bacterianas, portanto, continuam sendo universalmente um grave problema de saúde pública. No controle da doença, a medida mais eficaz desde o advento dos antibióticos foi introduzida no final da década de 80 e não está relacionada à terapêutica, mas à prevenção, mais especificamente, ao uso das vacinas conjugadas contra o *Haemophilus influenzae* b (Hib). A eficácia de tal medida é inquestionável e pode ser avaliada pela redução significativa do número de casos de meningite por esse agente nos países em que as vacinas passaram a ser utilizadas rotineiramente^{1,4,9}. Espera-se que, num futuro próximo, medidas similares venham a ser utilizadas com êxito na prevenção das meningites determinadas por outras bactérias, como o meningococo e o pneumococo.

Etiopidemiologia

Qualquer bactéria pode produzir meningite num indivíduo susceptível. *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* (meningococo) e *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) são agentes responsáveis por aproximadamente 95% dos casos de meningite bacteriana após os dois meses de idade, com incidência predominante dos

dois últimos nos locais onde a vacina contra Hib é usada de rotina¹. Nos Estados Unidos (EUA), em 1986, o principal agente das meningites bacterianas em crianças era o *Haemophilus* b, responsável por aproximadamente 45% dos casos. Após a drástica redução (aproximadamente 95%) na incidência das meningites por Hib determinada pelo uso da vacina, o principal agente etiológico de meningite bacteriana atualmente nos EUA é o pneumococo^{9,10}. No Brasil, é observado um predomínio do meningococo como agente etiológico das meningites bacterianas em geral; no entanto, o *Haemophilus* b permanece como importante agente nas crianças menores de cinco anos de idade¹¹, já que a vacina contra o Hib ainda não é utilizada rotineiramente no nosso meio.

No período neonatal, os patógenos mais envolvidos na gênese das meningites são *Streptococcus* do grupo B (*Streptococcus agalactiae*), *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*, raríssima entre nós, cuja incidência varia de acordo com a área geográfica e socioeconômica estudada. Na América Latina, a *Escheria coli* e outros coliformes são os principais agentes etiológicos das meningites neonatais, enquanto nos países da Europa e da América do Norte, o *Streptococcus* B é o agente predominante¹².

A faixa etária de um a três meses é considerada como uma categoria especial, que pode ser definida quanto à etiologia como de transição, pois podem ser encontrados os patógenos do período neonatal, assim como aqueles que habitualmente incidem em crianças após esse período, ou seja, Hib, meningococo e pneumococo¹³. Em nosso meio essa faixa se restringe ao período de um a dois meses.

O *Haemophilus influenzae* é um cocobacilo gram-negativo pequeno e pleomórfico. Apresenta-se sob a forma capsular com seis tipos antigênicos distintos (a-f), e não capsular. As formas invasivas de doença, incluindo meningites, são em geral determinadas por cepas capsulares do tipo b, enquanto as cepas não capsulares estão habitualmente envolvidas na etiologia de infecções respiratórias, como otite média, sinusite e bronquite. A infecção pelo Hib é mais freqüente em crianças com idade entre três meses e três anos, sendo rara após os cinco anos. Crianças em creches ou vivendo em situações de aglomerados humanos, assim como aquelas não amamentadas com leite materno, apresentam maior risco de infecção pelo Hib. Anemia falciforme e outras asplênias, infecção pelo HIV e outras situações de imunodeficiência são consideradas condições predisponentes à doença¹⁴.

A *Neisseria meningitidis* é um diplococo gram-negativo com múltiplos sorogrupos causadores de doença invasiva: A, B, C, X, Y, Z, W135 e L. Os sorogrupos B e C são os responsáveis pela maioria dos casos de doença meningocócica, com maior prevalência, em geral, do sorogrupo B. O sorogrupo A tem sido associado a epidemias da doença. A doença meningocócica pode ocorrer em qualquer idade; sendo, no entanto, mais freqüente em crianças menores de cinco anos de idade. Indivíduos com deficiência dos componentes da cadeia terminal do sistema

de complemento (C5-9), deficiência de properdina e aqueles com asplenia anatômica ou funcional têm maior risco de desenvolver doença invasiva e recorrente pelo meningococo¹⁴.

O *Streptococcus pneumoniae* apresenta-se na coloração pelo gram como diplococo gram-positivo. Noventa sorotipos de pneumococo são identificados, sendo que alguns prevalecem em adultos e outros são mais prevalentes em crianças. Os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18 C, 19F e 23F (Sistema de sorotipagem dinamarquês) são os que causam com maior frequência infecções invasivas em crianças nos EUA¹⁴, embora não sejam necessariamente os mesmos sorotipos prevalentes no Brasil¹⁵. As infecções pneumocócicas podem ocorrer em qualquer idade, sendo mais frequentes em crianças de baixa idade (lactentes menores de seis meses) e em idosos. Algumas condições são consideradas predisponentes à infecção por esse agente, ex.: asplenia anatômica ou funcional (incluindo anemia falciforme), imunodeficiência congênita ou adquirida, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, transplante de órgãos, diabetes mellitus, doença pulmonar crônica, insuficiência cardíaca congestiva e pacientes com fístula líquórica, que tendem a apresentar meningite recorrente por pneumococo¹⁴. Em relação a esse agente, a grande preocupação atual é com a crescente resistência bacteriana desenvolvida nos últimos anos, inicialmente, à penicilina e, em seguida, a outros antibióticos, inclusive às cefalosporinas de 3ª geração. A prevalência de infecções causadas por pneumococo não susceptível à penicilina tem aumentado assustadoramente nos EUA nos últimos cinco anos, com proporções que variam de 0 (zero) a 41% nos isolados em crianças. Dentre esses não susceptíveis à penicilina, 5 a 21% são resistentes (MIC $\geq 2 \mu\text{g/ml}$)¹⁵. No Brasil, os estudos sobre sensibilidade do pneumococo à penicilina têm mostrado um percentual em torno de 20% de cepas com resistência intermediária (MIC variável de 0,1 a 1,0 $\mu\text{g/ml}$) e um percentual relativamente baixo (<2%) de cepas altamente resistentes^{15,17,18}.

Fisiopatologia

Meningite bacteriana no recém-nascido em geral associa-se à sepsse, sendo considerada condição predisponente à sepsse e meningite, à imaturidade fisiológica do sistema de defesa do hospedeiro nesse período da vida, sobretudo daqueles nascidos prematuramente. A fonte dos patógenos é habitualmente a mãe ou o ambiente pós-natal. As vias de infecção são transplacentária (ex.: *L. monocytogenes*), vertical durante o parto (ex.: *E. coli* e *Streptococcus B*) ou horizontal após o nascimento (ex.: infecções estafilocócicas adquiridas em berçários)¹².

Após o período neonatal, as meningites bacterianas determinadas por Hib, meningococo e pneumococo têm início, em geral, com a colonização da mucosa do nasofaringe^{6,13}. Eventualmente, a meningite pode ser conse-

quência da invasão bacteriana a partir de um foco de infecção contíguo ao SNC, por exemplo, mastoidite, sinusite e, raramente, otite média, já que nessa situação a meningite comumente é resultado de bacteremia¹.

A colonização da mucosa do nasofaringe determina um estado transitório de portador assintomático do agente infeccioso. Em raras ocasiões, as bactérias invadem a corrente sanguínea após vencerem as defesas locais do hospedeiro, representadas no nasofaringe pela atividade ciliar do epitélio respiratório e pela presença local de IgA secretória. No processo de invasão da mucosa, as bactérias inicialmente secretam enzimas específicas (IgA proteases), que clivam e inativam a molécula de IgA local e, posteriormente, agridem as células epiteliais do aparelho respiratório, determinando a perda da atividade ciliar desse epitélio. Em seguida, ligam-se seletivamente às células epiteliais não ciliadas, sendo essa ligação dependente de estruturas presentes nas bactérias (fímbrias) e de receptores presentes na superfície das células do hospedeiro^{7,8}.

Após a invasão da mucosa do nasofaringe, as bactérias entram no espaço intravascular e necessitam vencer outras barreiras do hospedeiro antes de penetrar no SNC. No sangue, a linha de defesa mais importante é a atividade bactericida da via clássica do sistema complemento associada à atividade fagocitária dos neutrófilos. A habilidade da bactéria de sobreviver na circulação está diretamente associada a sua cápsula de polissacáride, com propriedades antifagocitárias capazes de evitar as defesas do hospedeiro nesse compartimento^{7,8}. Os anticorpos séricos também têm atuação como elementos de defesa do hospedeiro. Como exemplo, citam-se os anticorpos dirigidos à cápsula de polissacáride. Como a cápsula bacteriana constitui-se num antígeno célula T-independente, a resposta imunológica a ele dirigida não é adequada em crianças menores de dois anos de idade, o que pode contribuir para a maior incidência de meningites bacterianas nesse grupo etário¹⁹.

O mecanismo de invasão do espaço subaracnóideo (ESA) pelas bactérias, assim como o sítio exato onde as mesmas penetram no SNC, não são ainda bem conhecidos. Alguns estudos têm sugerido que elas entram no SNC via plexo coróide. É possível que as células do plexo coróide e as capilares cerebrais possuam receptores para aderência das bactérias, de forma que as mesmas possam ser transportadas para o ESA. Elementos da bactéria, como as fímbrias, aparecem como importante fator de virulência na penetração do patógeno no SNC. Quando no ESA, as bactérias encontram condições extremamente favoráveis à sua replicação, uma vez que esse espaço é habitualmente desprovido de qualquer mecanismo de defesa capaz de controlar a infecção^{7,8}.

Com a replicação das bactérias no ESA, as mesmas liberam componentes subcapsulares ativos, sendo os mais conhecidos e estudados o lipopolissacáride (endotoxina) das bactérias gram-negativas e os elementos da parede celular das bactérias gram-positivas (peptidoglican e ácido

teicóico). Essas substâncias, uma vez liberadas, estimulam as células cerebrais equivalentes aos macrófagos (astrócitos e células da microglia) e o endotélio capilar cerebral a produzirem citocinas, como Fator de Necrose Tumoral (FNT) e interleucina 1 (IL-1), considerados os mediadores que desencadeiam a resposta inflamatória meníngea²⁰. Ambos, (FNT e IL-1) estimulam a adesão dos neutrófilos às células endoteliais e sua conseqüente passagem para o ESA. Na aderência dos neutrófilos ao endotélio, participam um grupo de glicoproteínas, as denominadas moléculas de adesão, presentes tanto nos neutrófilos quanto no endotélio, que são ativadas pela IL-1 e FNT. Na evolução da resposta inflamatória, outros mediadores são em seguida liberados: outras interleucinas (IL-6, IL-8), fator ativador de plaquetas, metabólitos do ácido araquidônico e proteínas derivadas dos macrófagos^{7,8}.

A resposta inflamatória induzida pelas bactérias determina lesão do endotélio com alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo a passagem de proteínas séricas para o ESA e o conseqüente aparecimento de edema tipo vasogênico. Na gênese do edema cerebral

também participam os neutrófilos juntamente com as bactérias, através da liberação de substâncias tóxicas no ESA (edema citotóxico) e na produção de exsudato inflamatório, que altera a dinâmica do líquido cefalorraquidiano (LCR), originando edema do tipo intersticial. As diferentes formas de edema cerebral são responsáveis por aumento da pressão intracraniana (PIC), que resulta em diminuição da pressão de perfusão cerebral (PPC), com conseqüente hipoxemia e metabolismo anaeróbio. Este último, por sua vez, determina aumento da concentração de lactato e consumo de glicose (hipoglicorraquia)⁶⁻⁸.

À medida que a infecção progride, a auto-regulação vascular do SNC é perdida, tornando o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) diretamente dependente da pressão arterial sistêmica, de maneira que, a hipotensão sistêmica ocasiona redução do FSC e isquemia tecidual. Em adição, vasculite e fenômenos trombóticos também presentes nas meningites bacterianas podem levar a áreas de infarto isquêmico, reduzindo ainda mais o FSC. A interação de todos esses eventos pode culminar em dano cerebral focal ou difuso e irreversível⁶⁻⁸ (Figura 1).

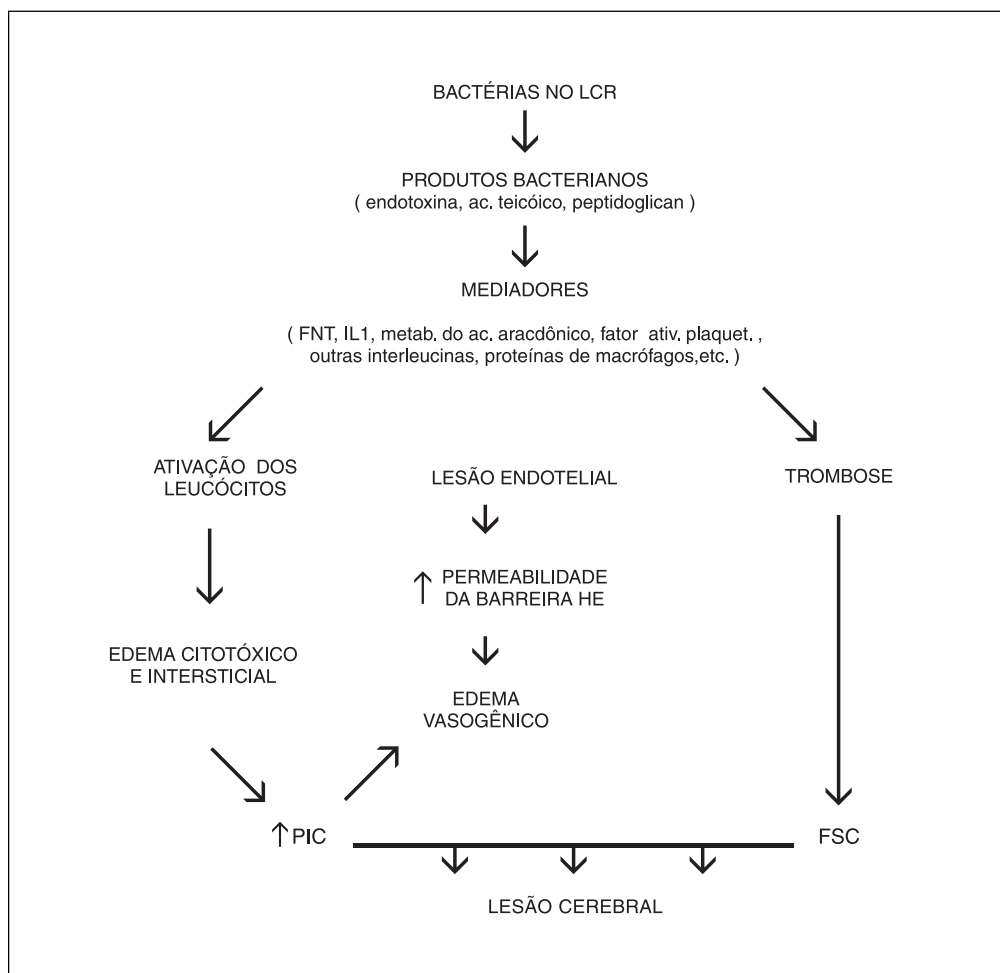


Figura 1 - Meningite Bacteriana - Fisiopatologia

Fonte: Modificado de Saéz-Llorens X & McCracken Jr GH¹³

Diagnóstico

Clínico

O diagnóstico precoce e conseqüente instituição imediata de terapêutica são condições imprescindíveis para reduzir a morbidade e mortalidade determinadas por meningite bacteriana. A suspeita diagnóstica é feita na presença de sinais e sintomas clínicos que, em geral, traduzem a inflamação meníngea e suas conseqüências e que variam de acordo com a faixa etária acometida.

As crianças maiores (pré-escolares e escolares) costumam manifestar a doença com a clássica tríade: cefaléia, vômitos e febre, de início agudo ou insidioso, acompanhada freqüentemente de fotofobia e queda do estado geral (sonolência, letargia). Ao exame físico em geral estão presentes os sinais de irritação meníngea: rigidez de nuca, sinal de Brudzinski (flexão involuntária dos membros inferiores quando o pescoço é fletido) e sinal de Kernig (ao flexionar a perna em ângulo de 90 graus com o quadril, torna-se impossível estendê-la a mais de 135 graus). Em lactentes os sintomas costumam ser inespecíficos, chamando atenção para o diagnóstico irritabilidade, apatia e recusa alimentar associados à febre. Os sinais de irritação meníngea não são freqüentes nessa faixa etária e podem aparecer apenas em fase mais tardia da doença. Por outro lado, o aumento da pressão intracraniana, que é a regra em meningite bacteriana e manifesta-se por cefaléia na criança maior, em lactentes traduz-se por abaulamento da fontanela anterior e diástese de suturas. Em recém-nascidos, os sinais e sintomas de meningite são indistinguíveis de sepse e outras enfermidades que ocorrem no período neonatal, sendo freqüentes instabilidade térmica (hipo/hipertermia), dificuldade respiratória, letargia, recusa alimentar, icterícia, vômitos, não sendo comumente observados sinais meníngeos^{1,13,21-23}.

Alterações da consciência que variam desde obnubilação até o coma podem estar presentes nas meningites em qualquer faixa etária, assim como sinais neurológicos focais que, quando manifestos no momento do diagnóstico, podem indicar pior prognóstico da doença. As convulsões são relatadas em até 20 a 30% das crianças com meningite bacteriana na admissão e nos primeiros dias de hospitalização, mas não costumam estar relacionadas com prognóstico, desde que restritas ao período inicial da doença^{1,22}.

Dentre as manifestações sistêmicas associadas às meningites bacterianas, citam-se artralgias, mialgias, petéquias ou púrpura e choque, que podem ocorrer com qualquer agente infeccioso, sendo porém significativamente mais freqüentes com meningococo¹. A doença meningocócica pode se manifestar basicamente de três formas: a) meningite; b) meningococemia; c) meningite e meningococemia associadas. Os casos típicos de meningite isoladamente são clinicamente indistinguíveis das meningites de outra etiologia bacteriana. A meningococemia caracteriza-se pela presença de lesões de pele, petequias e/ou purpúricas, que podem ser precedidas por exantema

do tipo máculo-papular. As lesões localizam-se principalmente nas extremidades dos membros e nas regiões da pele submetidas a pressões. As petéquias, que são inicialmente superficiais, podem coalescer e atingir planos mais profundos, transformando-se em sufusões hemorrágicas e equimoses. Na meningococemia fulminante a doença tem evolução extremamente rápida e se associa a sinais de choque (alteração da consciência, taquicardia, taquipnéia, diminuição da amplitude de pulso, enchimento capilar lento, hipotensão arterial e oligúria) e coagulação intravascular disseminada (CIVD). Nessa forma, o LCR inicialmente costuma ser normal^{14,24}.

Laboratorial

Uma vez que existam sinais e sintomas sugestivos de meningite, a realização de punção lombar com coleta de LCR é medida imperativa para estabelecer o diagnóstico da doença. As contra-indicações à punção lombar em crianças são raras, devendo ser evitada apenas quando existe: importante comprometimento cardiorespiratório, principalmente em neonatos; suspeita de hipertensão intracraniana, com sinais focais e/ou papiledema; infecção no local da punção²¹. Nos casos suspeitos de hipertensão intracraniana, a tomografia computadorizada de crânio está indicada⁴; devendo, no entanto, ser ressaltado que não há indicação para realização rotineira de exames diagnósticos por imagem nas meningites bacterianas.

O LCR coletado deve ser examinado imediatamente, com análise citológica, bioquímica e bacteriológica. O LCR normal em crianças maiores de três meses de idade tem aspecto límpido, número de leucócitos até 5/mm³ e destes, praticamente 100% linfomononucleares. A presença de polimorfonuclear no LCR, mesmo com número normal de células, chama atenção para anormalidade. A dosagem normal de proteínas no LCR não excede 40mg/dl e a glicorraquia normal corresponde a um coeficiente >0,6 em relação à glicose sanguínea. Os valores normais do LCR no período neonatal exibem amplas variações, dificultando bastante a sua interpretação. Durante a primeira semana de vida, o LCR normal contém em média 8 leucócitos/mm³, mas valores até 32 leucócitos/mm³ têm sido observados em recém-nascidos normais (não infectados). Aproximadamente 60% dos leucócitos são polimorfonucleares. A concentração média de proteínas no LCR em recém-nascidos a termo é de 90mg/dl (20-170 mg/dl), e, nos prematuros, a média é 115 mg/dl (65-150 mg/dl). Quanto à glicose, corresponde em média a 75% a 80% da glicemia, sofrendo também amplas variações^{13,21}.

O LCR inflamatório das meningites bacterianas após o período neonatal tem geralmente aspecto turvo, aumento importante do número de células às custas de leucócitos polimorfonucleares, cujo número absoluto costuma ser superior a 1000/mm³, podendo eventualmente apresentar valores inferiores, inclusive inferiores a 100/mm³, como observados na doença meningocócica, ou numa fase muito inicial da meningite. As proteínas apresentam valores

elevados (em geral > 100mg/dl) e a glicorraquia é baixa, com valores habitualmente < 40 mg/dl; devendo-se, no entanto, sempre que possível, estabelecer correlação com a glicemia, já que as infecções costumam cursar com hiperglicemia na sua fase inicial, o que pode ocasionar valores mais elevados de glicose no LCR^{1,4,22}.

A análise bacteriológica inclui a bacterioscopia pelo método do gram, cultura e, se possível, a realização de teste para detecção de antígeno (Látex ou contra-imunoelectroforese). Nas meningites bacterianas virgens de tratamento, o método do gram, quando realizado por pessoal tecnicamente habilitado, revela a bactéria em 50% a 80% dos casos, e a cultura, em torno de 85%⁴. Toda amostra de LCR coletada, mesmo com aspecto aparentemente normal, deve ser cultivada. Na tentativa de se isolar o agente, deve-se também coletar sangue para hemocultura antes de iniciar terapêutica antimicrobiana.

De maneira geral, no Brasil, ainda é significativo o número de casos nos quais não se identifica o agente etiológico. Isso reflete tanto as deficiências técnicas e humanas dos nossos laboratórios, quanto o uso indiscriminado de antibióticos no nosso meio, de forma que, quando se faz o diagnóstico de meningite, muitos pacientes já estão em uso de antibióticos.

Os testes de detecção de antígenos das bactérias habitualmente envolvidas na etiologia das meningites auxiliam no diagnóstico. Têm a vantagem de ser testes rápidos e de não se alterarem com o uso prévio de antibióticos. A especificidade desses testes é boa, mas a sensibilidade é limitada, ou seja, resultados negativos não excluem meningite bacteriana. Novos testes, como PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), estão em investigação e podem, no futuro, constituir-se em testes de melhor sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de meningite⁴.

Diferencial

Uma das dificuldades encontradas na prática clínica com frequência é estabelecer com precisão o diagnóstico

diferencial entre meningite bacteriana e viral (meningite asséptica), particularmente naqueles casos em que os testes para identificação da bactéria são negativos. Um percentual significativo de meningites virais, principalmente aquelas determinadas por enterovírus, pode na sua fase inicial cursar com predomínio de polimorfonucleares e mimetizar meningite bacteriana, apesar de nesses casos a concentração de glicose no LCR manter-se normal, e a de proteínas, próxima do normal (pode haver discreto aumento)²⁵. Alguns testes inespecíficos, como a dosagem de lactato e a dosagem de proteína C-reativa, têm sido utilizados em estudos clínicos e experimentais com a finalidade de diferenciar meningite bacteriana de meningite asséptica; no entanto, a utilidade do uso clínico rotineiro dos mesmos ainda é questionável²². Na prática, frente a um LCR de etiologia duvidosa, deve prevalecer o bom senso e a soberania da clínica. Nos casos suspeitos de meningite viral em que existe predomínio de polimorfonucleares recomenda-se manter a criança em observação apenas com tratamento sintomático, e, se necessário, dependendo da evolução clínica, repetir a punção lombar 12 a 24 horas após a primeira, que deverá então mostrar o predomínio de mononucleares. Se o LCR é duvidoso quanto à etiologia, e o estado geral da criança está comprometido, deve-se instituir antibioticoterapia, podendo, nesses casos, outros exames inespecíficos, como hemograma, sugerirem etiologia bacteriana. A Tabela 1 mostra, de maneira geral, as principais diferenças entre meningite bacteriana e meningite asséptica, relacionadas aos achados do LCR, devendo-se sempre considerar que, em função de fatores previamente discutidos, a bacterioscopia negativa, assim como a cultura, não invalidam o diagnóstico de meningite bacteriana.

Tratamento

Antibioticoterapia

O sucesso do tratamento antimicrobiano em meningites implica na seleção de antibióticos que sejam eficazes

Tabela 1 - Características do LCR em meningites bacterianas e meningites assépticas

LCR	Meningite bacteriana	Meningite asséptica
Nº leucócitos	↑ (em geral > 1000/mm ³) Predomínio de neutrófilos	↑ (10-2000/mm ³) Predomínio de linfócitos
Glicose	↓ (< 40 mg/dl)	Normal (> 45mg/dl)
Relação glicose LCR/sangue	< 0.3	> 0.6
Proteínas	↑ (em geral > 100mg/dl)	Normal ou discreto ↑
Gram (Bacterioscopia)	bactéria em geral presente nos casos não tratados	Ausência de bactérias
Cultura	Positiva	Negativa

Fonte: modificado de Phillips EJ, Simor AE⁴

contra os patógenos prováveis, que tenham boa penetração no SNC, que atinjam concentrações bactericidas adequadas no LCR e, preferencialmente, que apresentem baixa toxicidade para o paciente. Outro fator decisivo para o sucesso terapêutico é a instituição da antibioticoterapia o mais precocemente possível, tão logo tenha se efetuado o diagnóstico, ou seja, antes do isolamento da bactéria. Dessa forma, a escolha inicial do(s) antibiótico(s) é feita geralmente de maneira empírica, tendo como base a incidência bacteriana provável de acordo com a idade e eventualmente outras características do hospedeiro, levando-se também em conta a suscetibilidade das bactérias aos antibióticos no meio (local) onde os mesmos serão utilizados.

Durante muitos anos, a associação de ampicilina com aminoglicosídeo no período neonatal e ampicilina com cloranfenicol após os dois meses de idade foram os esquemas antimicrobianos de eleição para o tratamento empírico inicial das meningites bacterianas. Com o desenvolvimento de novas cefalosporinas e outros antibióticos com excelente atividade bactericida no SNC e com o crescente aparecimento de cepas bacterianas resistentes aos esquemas convencionais, a antibioticoterapia para meningites tem sofrido alterações nos últimos anos. Dentre as novas opções terapêuticas, as cefalosporinas de 3ª geração, particularmente cefotaxima e ceftriaxona, já acumulam uma experiência bem sucedida de aproximadamente uma década no tratamento das meningites bacterianas em crianças. Isso faz com que se constituam atualmente nas drogas antimicrobianas de escolha para o tratamento dessa enfermidade em pediatria^{1,26-28}.

As cefalosporinas de 3ª geração, cefotaxima e ceftriaxona, são antibióticos com excelente atividade contra as bactérias que freqüentemente causam meningite na criança, esterilizam rapidamente o LCR e apresentam poucos efeitos adversos^{13,29}. Há poucas diferenças entre ambas no que diz respeito à atividade bactericida no LCR, mostrando serem drogas seguras e eficazes para meningites³⁰. A escolha de uma ou outra baseia-se em geral na experiência com o uso das mesmas, apresentando a ceftriaxona vantagem, ao nosso ver, sobre a cefotaxima devido a sua meia-vida mais prolongada, que lhe permite ser administrada em dose única diária. Nas meningites do recém-nascido dá-se preferência à cefotaxima pela maior experiência com o seu uso no período neonatal e pelo fato da mesma não ter excreção biliar, via pela qual a ceftriaxona é eliminada. A excreção biliar da ceftriaxona pode suprimir a flora bacteriana intestinal, como também deslocar a bilirrubina dos locais de ligação à albumina com conseqüente precipitação ou agravamento de quadros de icterícia neonatal^{1,13,20}.

Considerando a etiologia das meningites bacterianas de acordo com a faixa etária, recomenda-se atualmente como esquema terapêutico inicial para o período de zero a dois meses de idade a associação de cefalosporina de 3ª geração com ampicilina, tendo a última a finalidade de

ampliar a cobertura antimicrobiana para *Listeria monocytogenes* e enterococos (bastante raros entre nós), que podem, embora com menor freqüência que a *E. coli* e o *Streptococcus B*, incidir nesse grupo etário^{4,23,27,28}. Em recém-nascidos pré-termo com longa internação em berçário e que desenvolvem meningite mais tardiamente deve-se ampliar a cobertura para estafilococos, sobretudo naqueles com catéter de longa permanência²³. Nesses casos, vancomicina deve ser adicionada ao esquema inicial. Após os dois meses de idade, quando os agentes etiológicos mais prováveis são o Hib, o pneumococo e o meningococo, recomenda-se atualmente monoterapia com cefalosporina de 3ª geração^{1,23,27,28}. Em qualquer faixa etária, quando não há disponibilidade de cefalosporina de 3ª para uso clínico, os esquemas convencionais seguem como alternativa terapêutica. Todo esquema terapêutico empírico inicial deve ser reavaliado e, se necessário, alterado, quando os resultados de cultura e testes de sensibilidade antimicrobianos estiverem disponíveis, o que ocorre em média 48 a 72 horas após início do tratamento.

O tempo de antibioticoterapia é variável com o agente causal e com a resposta clínica. No período neonatal a antibioticoterapia é indicada por, pelo menos, 14 dias após a esterilização do LCR, com um mínimo de 21 dias de tratamento para enterobactérias e 14 dias para o *Streptococcus B* e *Listeria*. Após o período neonatal, nas meningites meningocócicas cinco a sete dias são, em geral, suficientes para o tratamento, enquanto para o Hib e o pneumococo são necessários, em média, sete a 10 dias^{1,27,28}. Se a melhora clínica ocorre dentro de 24 horas da introdução da terapêutica, não há necessidade de repetir a punção lombar durante o curso do tratamento ou após o seu término. Caso contrário, ou seja, se não ocorre melhora ou é mais lenta que o esperado, o exame deve ser repetido. Em recém-nascidos, em que os achados clínicos podem não refletir complicações neurológicas, a punção lombar deve ser repetida 24 a 36 horas após o início e no final do tratamento²³.

As alterações na antibioticoterapia para meningite bacteriana, nos últimos anos, também têm ocorrido em função da emergência de cepas resistentes de bactérias envolvidas na gênese da doença. Em relação ao Hib, há relatos de que, dependendo do local, 10% a 40% das cepas isoladas produzem b-lactamase e conseqüentemente são resistentes à ampicilina. Algumas cepas de Hib também têm apresentado resistência ao cloranfenicol. Quanto ao meningococo, os relatos de resistência à penicilina ainda são escassos, embora já tenha sido documentada resistência *in vitro* na Espanha e em algumas áreas da África¹³. O problema mais sério de resistência bacteriana diz respeito ao pneumococo³¹, o que tem motivado a recomendação de associar vancomicina à cefotaxima ou ceftriaxona ao tratamento inicial, quando a etiologia pneumocócica é praticamente comprovada (bacterioscopia compatível e/ou teste de antígeno positivo) ou possível. Essa recomendação, do comitê de doenças infecciosas da Academia

Americana de Pediatria, considera que se após o resultado do teste de sensibilidade antimicrobiana, constatar-se que o pneumococo é sensível à penicilina, ou resistente à penicilina mas sensível à cefalosporina de 3ª, o uso desta deve ser continuado normalmente e o da vancomicina suspenso. No caso do pneumococo ser resistente à penicilina e à cefalosporina de 3ª, mantém-se o esquema inicial (não suspender o uso da cefalosporina de 3ª)^{14,16}. Essa recomendação nos parece válida para os locais onde o pneumococo resistente é reconhecidamente um problema. Em nosso meio, apesar de a incidência de pneumococos resistentes à penicilina ser elevada, eles são ainda bastante sensíveis à ceftriaxona; portanto, não nos parece sensato adotar tal conduta, principalmente se levarmos em conta que o uso abusivo de vancomicina pode contribuir para o desenvolvimento de resistência. A nossa recomendação continua sendo terapêutica inicial com cefalosporina de 3ª geração, devendo a mesma ser reavaliada nos casos de etiologia pneumocócica, em 24 a 48 horas após o seu início, caso o paciente não apresente melhora ou piore a sua condição clínica. Nesses casos, a punção lombar deve ser repetida e, se o LCR mantiver bacterioscopia positiva com os demais parâmetros inflamatórios inalterados, a adição de vancomicina ao esquema deve então ser considerada.

Outros antibióticos têm sido utilizados no tratamento das meningites em crianças, principalmente nos casos de resistência ao esquema terapêutico habitual. Como exemplo, citamos a) Cefazidime, uma cefalosporina de 3ª geração com eficácia comprovada nas meningites por

Pseudomonas aeruginosa^{1,27}; b) aztreonam, um monobactâmico ativo contra bactérias gram-negativas, com espectro, similar aos aminoglicosídeos^{1,29}; c) meropenem, um carbapenem de amplo espectro, similar ao imipenem, porém com menor potencial epileptogênico, com atuação inclusive sobre *Listeria* e sobre pneumococos resistentes^{29,32}, embora a experiência sobre os últimos seja ainda limitada; d) cefepima, uma cefalosporina de 4ª geração com atuação sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas, com maior atividade contra cepas de *Enterobacter* e *Pseudomonas aeruginosa*³³. Em estudos clínicos randomizados, os resultados obtidos com meropenem e cefepima no tratamento de meningites em crianças foram similares aos obtidos com cefotaxima^{33,34}. Novos antimicrobianos continuam em estudos para tratamento de meningites e, dentre esses, cita-se uma nova fluoroquinolona de largo espectro (trovafloxacin) para a qual não se dispõe ainda de resultados de estudos clínicos e cujo uso não está autorizado em pediatria³¹. Os antibióticos utilizados na terapêutica das meningites em pediatria e as respectivas doses e intervalos de aplicação encontram-se na Tabela 2.

Tratamento adjuvante

À medida que a fisiopatologia das meningites bacterianas vem se tornando melhor conhecida, a evolução clínica e as seqüelas da doença passaram a ser relacionadas com a resposta inflamatória do hospedeiro. Desde então, buscam-se modalidades terapêuticas com objetivo de reduzir a resposta inflamatória meníngea. Dentre estas, a

Tabela 2 – Dosagem de antibióticos (mg/kg/dia) via endovenosa para tratamento de meningites em pediatria de acordo com a idade

Antibiótico	Recém-nascido*		
	0 a 7 dias	8 a 28 dias	> 28 dias
Amicacina	15-20 ÷ 12/12h	20-30 ÷ 8/8h	15-22,5 ÷ 8/8h(máx:1,5g)
Ampicilina	100-150 ÷ 12/12h	150-200 ÷ 8/8ou6/6h	300 ÷ 4/4h(máx:12g)
Aztreonam	90 ÷ 8/8h	120 ÷ 6/6h	120 ÷ 6/6h(máx: 8g)
Cefotaxima	100 ÷ 12/12h	150-200 ÷ 8/8ou6/6h	200-300 ÷ 8/8ou6/6h (máx: 8-10g)
Ceftriaxona	— †	—	80-100 ÷ 12/12ou24/ 24h (máx: 4g)
Ceftazidima	60 ÷ 12/12h	90 ÷ 8/8h	125-150 ÷ 8/8h (máx: 6g)
Cefepima	—	—	150 ÷ ÷ 8/8h (máx4g)
Cloranfenicol	25 1x ao dia	50 ÷ 12/12h	100 ÷ 6/6h (máx: 4g)
Gentamicina	5 ÷ 12/12h	7,5 ÷ 8/8h	7,5 ÷ 8/8h
Meropenem	—	—	120 ÷ 8/8h
Penicilina G	100.000-150.000U ÷ 12/12h	150.000-200.000U ÷ 12/12ou8 /8h	250.000-400.000U ÷ 4/4h
Vancomicina	30-45 ÷ 8/8ou12/12h	45-60 ÷ 8/8h	60 ÷ 6/6h

* As doses recomendadas para recém-nascidos são para aqueles com peso >2000g. Recém-nascidos com peso mais baixo requerem doses menores e intervalos mais longos;

† significa que não há experiência clínica suficiente para recomendar estas drogas no período neonatal.

Fonte: modificado de Klein JO²⁷

mais amplamente utilizada tem sido a terapêutica com dexametasona. Quando administrada imediatamente antes do antibiótico, a dexametasona inibe a resposta inflamatória desencadeada pela rápida lise bacteriana induzida pelo antibiótico, reduz a liberação de citocinas e conseqüentemente diminui a pressão intracraniana, o edema cerebral e, em última análise, reduz as seqüelas neurológicas das meningites^{8,13}.

O emprego de corticosteróides na terapêutica das meningites ainda é alvo de controvérsias⁴. De maneira geral, o seu uso é recomendado considerando os benefícios evidenciados em estudos experimentais e clínicos. Num estudo recente de meta-análise em que foram envolvidos 11 estudos clínicos randomizados e controlados publicados entre 1988 e 1996, evidenciou-se significativa redução nas seqüelas auditivas determinadas por Hib com o uso de dexametasona quando comparada com placebo, independentemente do tempo de administração da mesma em relação ao antibiótico. Nesse mesmo estudo, para o pneumococo, o efeito protetor da dexametasona para seqüela auditiva foi observado apenas quando a dexametasona foi administrada antes do antibiótico. O estudo sugere proteção para outras seqüelas neurológicas, embora, neste aspecto, não tenha sido verificada significância estatística. Os resultados em relação às seqüelas foram semelhantes em estudos que utilizaram dois ou quatro dias de tratamento, mas os efeitos adversos gastrointestinais do corticóide foram mais freqüentes quando o tempo de uso foi mais prolongado (quatro dias)³⁵.

Em nosso meio, temos recomendado a corticoterapia com dexametasona nas meningites bacterianas, observando os seguintes critérios¹⁴: a) para melhor eficácia, a dexametasona deve ser administrada imediatamente antes da primeira dose de antibiótico; b) a dose recomendada é de 0,6mg/kg/dia dividida de 6/6 horas ou 0,8mg/kg/dia dividida de 12/12 horas, durante dois dias; c) a dexametasona só deve ser utilizada quando existirem evidências clínico-laboratoriais compatíveis com meningite bacteriana, não devendo ser utilizada em meningites assépticas; d) a dexametasona não é recomendada nas meningites bacterianas que ocorrem antes de seis semanas de vida, pois não há estudos clínicos que suportem o seu uso nesse grupo etário.

Tratamento de suporte

As medidas de suporte e o controle das complicações são tão importantes quanto a antibioticoterapia no tratamento das meningites. O tratamento do choque e da hipertensão intracraniana, o controle das convulsões e a manutenção da homeostase hidroeletrólítica são medidas essenciais para um bom prognóstico.

As medidas gerais incluem rigorosa monitorização dos sinais vitais, nível de consciência, diurese e avaliação neurológica seqüencial, sobretudo nas primeiras 24-48 horas de tratamento. Pacientes que apresentem, à admis-

são ou durante a evolução, instabilidade hemodinâmica ou choque, alterações respiratórias e alterações da consciência devem ser manuseados, sempre que possível, em unidades de terapia intensiva. São pacientes que requerem com freqüência assistência ventilatória, reposição volêmica com monitorização e drogas vasoativas. Até que se complete 24 horas de antibioticoterapia, os pacientes internados com meningite bacteriana devem permanecer em unidades de isolamento¹⁴.

Até recentemente, restrição hídrica em torno de 2/3 das necessidades basais era preconizada rotineiramente nas meningites bacterianas pela preocupação com o desenvolvimento da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético -HAD (SSIHAD), que continua sendo uma complicação da doença, embora não tão freqüente. Para o diagnóstico de SSIHAD os seguintes critérios devem estar presentes: a) hiponatremia acompanhada de hipoosmolaridade sérica (< 270-280 mOsm/L); b) osmolaridade urinária superior à osmolaridade sérica; c) ausência de evidência clínica de depleção de volume (turgor da pele e pressão arterial normais); d) natriurese contínua; e) funções renal e supra-renal normais. Se estivermos diante deste quadro, a restrição de volume está indicada³⁶. Caso contrário, recomenda-se hidratação endovenosa inicial para os pacientes hemodinamicamente estáveis com requerimento básico de água e sódio e, no caso de ocorrerem perdas extras, elas devem ser acrescidas ao esquema de hidratação. Estudos clínicos não mostram qualquer benefício na evolução clínica das meningites com a restrição hídrica³⁷. Em estudo experimental observou-se aumento nas concentrações de lactato e redução nas de glicose no LCR de animais com meningite submetidos à restrição hídrica, sugerindo um impacto negativo de tal conduta no fluxo sanguíneo e no metabolismo cerebral³⁸.

Recomenda-se também a introdução de um suporte nutricional adequado o mais precocemente possível, considerando as alterações hormonais e do metabolismo dos diversos nutrientes induzidas pela liberação dos mediadores inflamatórios. Como resultado tem-se um balanço nitrogenado negativo³⁶. Se o paciente não recebe nessa fase adequado aporte protéico, instala-se um processo de desnutrição aguda ou agrava-se uma desnutrição pré-existente. Portanto, nos pacientes em condições de receber dieta via oral a mesma deve ser introduzida precocemente e, naqueles com alteração da consciência, a dieta deve ser administrada via sonda, de preferência do tipo nasojejunal.

Além da monitorização clínica, pode também ser necessária e útil a avaliação laboratorial. Esta inclui rotineiramente hemograma e glicemia, além do LCR e hemocultura, na admissão do paciente, e outros exames, como eletrólitos séricos, osmolaridade sérica e urinária, uréia, creatinina, gasometria arterial e coagulograma, dependendo da apresentação clínica inicial ou da evolução da doença.

Prognóstico e Sequelas

O prognóstico das meningites bacterianas depende de muitos fatores, dentre os quais incluem-se idade do paciente, agente etiológico, precocidade do diagnóstico, condições clínicas associadas, intensidade da resposta inflamatória, antibioticoterapia adequada e tempo necessário para esterilizar o LCR^{1,13}.

As taxas de mortalidade variam em média de 15% a 20% nas meningites neonatais. Após o período neonatal, nas meningites pneumocócicas, a taxa média situa-se em torno de 10%²³, podendo atingir valores tão elevados quanto 40%⁴. Nas meningites meningocócicas, as taxas situam-se em geral entre 5% e 10% e, naquelas produzidas pelo Hib, entre 3% e 6%²³ (em nosso meio 10% a 15%). Nos países subdesenvolvidos, particularmente nas áreas onde os recursos propedêuticos e terapêuticos são precários, as taxas de mortalidade tendem a ser mais elevadas.

As seqüelas neurológicas ocorrem em 30% a 50% dos sobreviventes de meningites bacterianas e variam com o agente causal, ocorrendo em aproximadamente 10% das meningites meningocócicas, 15% das determinadas pelo Hib e em 25% a 30% das meningites pneumocócicas²³. As seqüelas mais freqüentes pós-meningite são deficiências auditivas, distúrbios da linguagem, retardo mental, anormalidades motoras, convulsões, distúrbios do comportamento, déficits visuais, baixos quocientes de inteligência e hidrocefalia. A surdez neurosensorial constitui a seqüela neurológica mais comum, sendo relatada em diversos estudos com taxas variáveis de 3% a 40%¹³.

Prevenção

Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia com rifampicina (quatro doses de 10mg/kg/dose via oral administradas de 12/12 horas, máximo de 600mg/dose para adultos e mínima de 5mg/kg/dose para recém-nascidos) é recomendada para todos os contatos íntimos (domiciliares e creches) de pacientes com doença meningocócica. O pessoal da área da saúde só deve receber quimioprofilaxia nos casos de contato direto com as secreções salivares do paciente (ex.: respiração boca a boca e intubação). Os casos índices, quando não tratados com ceftriaxona ou cefotaxima, devem, antes da alta hospitalar, receber quimioprofilaxia com rifampicina. Embora não recomendada rotineiramente, a ceftriaxona constitui-se uma opção à rifampicina nas situações em que o uso da mesma não está indicado (ex.: gestantes). A ceftriaxona é, nesses casos, administrada em dose única por via intramuscular (dose de 125 mg para crianças menores de 12 anos e 250mg para as maiores e adultos)¹⁴. Outras drogas, como ciprofloxacina¹⁴ e azitromicina³⁹, administradas em dose única oral de 500mg, têm sido estudadas em adultos e têm mostrado eficácia na erradicação do meningococo do nasofaringe.

A quimioprofilaxia para meningites determinadas pelo Hib é recomendada para todos os contatos domiciliares do caso índice somente quando, pelo menos, um destes tem

idade inferior a quatro anos. Em creches, a eficácia e os benefícios da quimioprofilaxia para infecções invasivas pelo Hib são questionáveis, sendo recomendada para as crianças que freqüentam a creche e seus supervisores apenas quando dois ou mais casos da doença ocorrem num intervalo menor que 60 dias. A rifampicina para profilaxia das infecções pelo Hib é recomendada na dose de 20 mg/kg (máximo de 600mg) administrada via oral, em dose única diária, durante quatro dias. Se o caso índice foi tratado com ampicilina ou cloranfenicol, o mesmo deve receber rifampicina antes da alta hospitalar. Crianças previamente vacinadas contra o Hib, quando em contato íntimo com o caso índice, também devem receber quimioprofilaxia¹⁴.

Vacinas

Os benefícios das vacinas conjugadas contra Hib na prevenção das meningites determinadas por esse agente já foram por demais discutidos. A vacina contra Hib deve ser recomendada rotineiramente para crianças com idade entre dois meses e cinco anos e provavelmente, em breve, será inserida no calendário vacinal do Programa Nacional de Imunização (PNI).

Em relação ao meningococo, não dispomos até o momento de uma vacina eficaz para o sorogrupo B, prevalente no nosso meio. Uma vacina quadrivalente contra os sorogrupos A, C, Y e W135 está disponível e é indicada para crianças maiores de dois anos de idade com alto risco para infecção meningocócica (asplenia e deficiência de complemento). Essa vacina também tem sido indicada em situações de surtos e epidemias pelos sorogrupos A ou C, não tendo indicação para uso rotineiro¹⁴.

A vacina antipneumococo atualmente disponível é uma vacina 23-valente, que contém 23 sorotipos de pneumococos. É uma vacina que não é indicada rotineiramente em crianças devido a sua baixa imunogenicidade naquelas com menos de dois anos de idade e ao rápido declínio de anticorpos que se observa após a vacinação. A vacina é indicada para crianças maiores de dois anos e com maior risco de desenvolver infecções graves por pneumococo. Estudos com vacinas conjugadas contra pneumococo estão sendo realizados e têm trazido resultados animadores, podendo nos próximos anos constituir-se numa medida eficaz na prevenção dessa infecção. O maior problema em relação ao desenvolvimento dessas vacinas conjugadas é o grande número de sorotipos conhecidos de pneumococo e a necessidade de conjugá-los um a um à proteína carreadora, antes de incorporá-los à vacina. A vacina 23-valente contém a maior parte dos sorotipos de pneumococos mais prevalentes em todo o mundo, mas as vacinas conjugadas só poderão conter alguns sorotipos, devido a problemas de volume. Esse fato tem gerado muita discussão sobre quais os sorotipos que devem ser incluídos nas vacinas conjugadas, uma vez que existem diferenças epidemiológicas quanto à prevalência dos sorotipos de acordo com a idade e a população estudada⁴⁰.

Referências bibliográficas

1. Feigin RD, Pearlman E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.400-29.
2. Quagliarello VJ, Scheld WM. New perspectives on bacterial meningitis. Clin Infect Dis 1993; 17: 603-8.
3. Radetsky M. Duration of treatment in bacterial meningitis: a historical inquiry. Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 2-9.
4. Phillips EJ, Simor AE. Bacterial meningitis in children and adults. Postgrad Med 1998; 103: 102-17.
5. Sande MA, Täuber MG, Scheld WM, McCracken GH Jr. Pathophysiology of bacterial meningitis: Summary of the workshop. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 929-33.
6. Sáez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa MM, Mertsola J, McCracken GH Jr. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications. J Pediatr 1990; 116: 671-84.
7. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of meningitis. Infect Dis Clin North Am 1990; 4: 555-81.
8. Quagliarello VJ, Scheld WM. Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology, and progress. N Engl J Med 1992; 327: 864-72.
9. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 1997; 337: 970-6.
10. Phillips CF. Epidemiology of bacterial meningitis. Pediatr Ann 1994; 23: 67-8.
11. Amaral JFF, editor. Infecções neurológicas. Anais do XI Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica; 4 a 9 de julho de 1998; Fortaleza, Ceará. Revista Cearense de Pediatria 1998; 1: 27-34.
12. Faria SM, Farhat CK. Meningites bacterianas no período neonatal. In: Veronesi R; Focaccia R, editores. Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu, 1997. p.822-8.
13. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in neonates and children. Infect Dis Clin North Am 1990; 4:623-44.
14. American Academy of Pediatrics. In: Peter G, ed. 1997. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24^a ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997.
15. Berezin EN, Carvalho ES, Casagrande S, Brandileone MC, Mimica IM, Farhat CK. *Streptococcus pneumoniae* non-susceptible strains in invasive infections in São Paulo, Brazil. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 1051-3.
16. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. Pediatrics 1997; 99: 289-99.
17. Sessegolo JF, Levin AS, Levy CE, Asensi M, Facklam RR, Teixeira LM. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Brazil from 1988 to 1992. J Clin Microbiol 1994; 32: 906-11.
18. Levin ASS, Teixeira LM, Sessegolo JF, Barone AA. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobials in São Paulo, Brazil: clinical features and serotypes. Rev Inst Med Trop (São Paulo) 1996; 38: 187-92.
19. Mäkelä PH. Serum antibodies and bacterial meningitis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991; 85 suppl.1: 19-22.
20. Faria SM. Dosagem de citocinas (Fator de necrose tumoral alfa e interleucina-1 beta) no líquido cefalorraquiano em crianças com meningite [Tese de mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1996.
21. Klein JO, Feigin RD, McCracken GH Jr. Report of the Task Force on diagnosis and management of meningitis. Pediatrics 1986; 78: 959-82.
22. Kacica MA, Lepow ML. Meningitis: clinical presentation and workup. Pediatr Ann 1994; 23: 69-75.
23. Wubbel L, McCracken GH Jr. Management of bacterial meningitis: 1998. Pediatr Rev 1998; 19: 78-84.
24. Meira DA. Doença meningocócica. In: Veronesi R, Focaccia R, editores. Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu, 1997. p.623-32.
25. Glimäker M. Enteroviral meningitis. Diagnostic methods and aspects on the distinction from bacterial meningitis. Scand J Infect Dis 1992; 85 suppl.: 1-64.
26. Faria SM, Farhat CK. Meningites bacterianas purulentas. Aspectos atuais do tratamento. Ped Mod 1993; 24: 743-60.
27. Klein JO. Antimicrobial treatment and prevention of meningitis. Pediatr Ann 1994; 23: 76-81.
28. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. N Engl J Med 1997; 336: 708-16.
29. Farrar HC, James LP, Schultz GE. Antimicrobial therapy for infections of the central nervous system. Seminars in Pediatr Infect Dis 1998; 4: 314-21.
30. Scholz H, Hofmann T, Noack R, Edwards DJ, Stoeckel K. Prospective comparison of ceftriaxone and cefotaxime for the short-term treatment of bacterial meningitis in children. Chemotherapy 1998; 44: 142-147.
31. Bradley JS, Scheld WM. The challenge of Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. Clin Infect Dis 1997; 24 suppl 2: 213-21.
32. Klugman KP, Dagan R. Carbapenem treatment of meningitis. Scand J Infect Dis 1995; 96 (suppl): 45-48.
33. Sáez-Llorens X, Castaño E, Garcia R, Báez C, Pérez M, Tejeira F, McCracken GH Jr. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for the treatment of bacterial meningitis in infants and children. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 937-40.
34. Klugman K, Dagan R, meropenem meningitis study group. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1140-46.
35. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Perez CMO. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. JAMA 1997; 278: 925-31.
36. Brown LW, Feigin RD. Bacterial meningitis: fluid balance and therapy. Pediatr Ann 1994; 23: 93-8.
37. Shinghi SC, Singhi PD, Sriniva B, Narakesri HP, Ganguli NK, Saly R, Walia BNS. Fluid restriction does not improve the outcome of acute meningitis. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 495-503.
38. Täuber MG, Sande E, Fournier MA, Tureen JH, Sande MA. Fluid administration, brain edema, and cerebrospinal fluid lactate and glucose concentrations in experimental *Escherichia coli* meningitis. J Infect Dis 1993; 473-6.
39. Girgis N, Sultan Y, Frenk RW Jr, El-Gendy A, Farid Z, Mateczun A. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 816-9.
40. Bricks LF. Vacina anti-pneumocócica: eficácia em diferentes grupos de risco e recentes avanços no desenvolvimento de uma vacina mais imunogênica – atualização. J pediatr (Rio J.) 1994; 70: 75-81.

Endereço para correspondência:

Dra. Sônia Maria de Faria
Rua Santo Inácio de Loyola, 64/501
CEP 88015-290 – Florianópolis - SC
Fone: (048) 324.0594 - Fax: (048) 228.1822
E-mail: sonia@matrix.com.br