

Cervi**Introdução**

As infecções agudas do sistema nervoso central (SNC) continuam a ser das mais temidas na criança por ser responsável por mortes e seqüelas neurológicas. O risco de ocorrência em surtos e casos secundários pela contagiosidade somado aos elevados índices morbi-mortalidade continuam desafiadores para assistência médica, apesar dos avanços terapêuticos com novos antibióticos e novas medidas de suporte avançado ao paciente crítico tenham reduzido a letalidade a 5%, a implementação dessas medidas de impacto dependem do diagnóstico e tratamento precoce.

Outras medidas de impacto são a prevenção primária através da vacinação, ainda que tenham sido defazadas em relação aos países desenvolvidos, que estão tendo forte impacto na atualidade em nosso meio alterando a epidemiologia da doença como para o *Haemophilus influenzae* tipo B (HiB), cuja vacina conjugada introduzida no calendário vacinal em 1999 em nosso meio. O impacto esperado para *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) e *Neisseria meningitidis* (meningococo), pela introdução da vacina 10 valente pneumocócica e sorogrupo C meningocócica ainda está sendo avaliado, porque faltam ativa notificação e resultados laboratoriais de isolamento do agente para monitoramento e identificação de cepas (sorotipos pneumococo-90 com 23 mais prevalentes e sorogrupo de meningococo-18 com 6 mais prevalentes) que circulam em nosso país. O conhecimento de isolados mais prevalentes ajudam na decisão de impacto que é indicar vacinas apropriadas em de surtos e epidemias.

Outro gargalo é o monitoramento de resultados de resistência bacteriana, fato é que os médicos fazem uma abordagem terapêutica baseada em protocolos derivados de dados de outros países e regiões com espectro de resistência bacteriana diferentes. sem conhecer a realidade nacional ou regional. Uma criteriosa avaliação na abordagem inicial com coleta adequada de culturas de líquor e terapia empírica sempre baseada nos padrões de sensibilidade das cepas no local onde ocorre a doença, com objetivo de tornar a prática médica acessível em consonância a grande variabilidade de nosso Brasil continental.

1. Conceito de Meningite:

Meningite é um processo inflamatório do espaço sub-aracnóide, isto é, do líquido cefalorraquidiano e das membranas leptomeníngeas que envolvem o encéfalo e a medula espinhal, podendo atingir outras estruturas do sistema nervoso central, podendo também chamado de meningoencefalites. Mais temidas são de etiologia bacteriana e mais frequentes são as de etiologia virais, que em alguns textos antigos chamada de meningites “assépticas”.

Na verdade, são diagnóstico diferencial geral, os processos inflamatórios como infiltração SNC em leucemias e linfomas, nos tumores de SNC, nas doenças auto-imunes, na vasculite de Kawasaki, em mal-formações SNC, na presença de corpo estranho, irritação química (contraste, antibióticos), sendo genericamente chamados como meningites assépticas.

As meningites sépticas de causas infecciosas são mais comuns e os agentes patogênicos mais freqüente são os vírus e bactérias, mas pode ser causada também por parasitas e fungos.

Podemos listar os agentes etiológicos nas Meningites Infecciosas:

Vírus: enterovírus (echo , coxsackie , poliovírus), arbovírus , vírus da caxumba, do grupo Herpes (simplex , tipo 6, CMV, EBV, varicela-zoster), sarampo, rubéola, parvovírus, rotavírus, HIV-1 e alguns vírus de em trato respiratório.

Bactérias: pneumococo, meningococo, hemófilo, micobactéria, leptospira, treponema, borrélia , nocardia , bartonela .

Fungos: cryptococos, cândidas, blatomices e outros.

Parasitas: cisticerco, ameba, toxoplasma, trypanosoma, plasmodium, esquistossoma , strongilóide ,

Pós-vacinal: sarampo, caxumba, pólio, raiva, febre amarela e ADEM-doenças desmielinizantes agudas.

Para a faixa etária pediátrica é de maior importância clínica e epidemiológica as **meningites infecciosas adquirida na comunidade**, entre as quais , nessa revisão serão enfocadas as **etiologias virais e bacterianas** em nosso meio , pela contagiosidade, pelo risco de surtos e epidemias , pois as demais etiologias infecciosas das meningites tem dados epidemiológicos e quadro clínico com outras características e cujas manifestações em outros órgãos ou sistemas que podem sugerir investigar a invasão do sistema nervoso central pelo mesmo agente patogênico.

2. Definição de Meningite Infecciosa:

As meningites são uma síndrome infecciosa cujo quadro clínico clássico, modificado para lactentes, idosos e imunocomprometido, inclui um ou mais sinais de hipertensão intracraniana e/ou síndrome radicular e alterações no quimiocitológico do líquor com:

2.1.: Celularidade aumentada:

recém-nascidos – acima de 15 células

menores de um ano – acima de 10 células

com 1 ano ou mais – acima de 4 células

2.2.: Bioquímica alterada:

Proteína =Normal em recém-nascidos: 50-120 mg /dl e em adultos :15-40 mg / dl

Na punção lombar: 15-40 mg /dl; Na suboccipital :10-25 mg/dl; Na ventricular: < 5 mg /dl

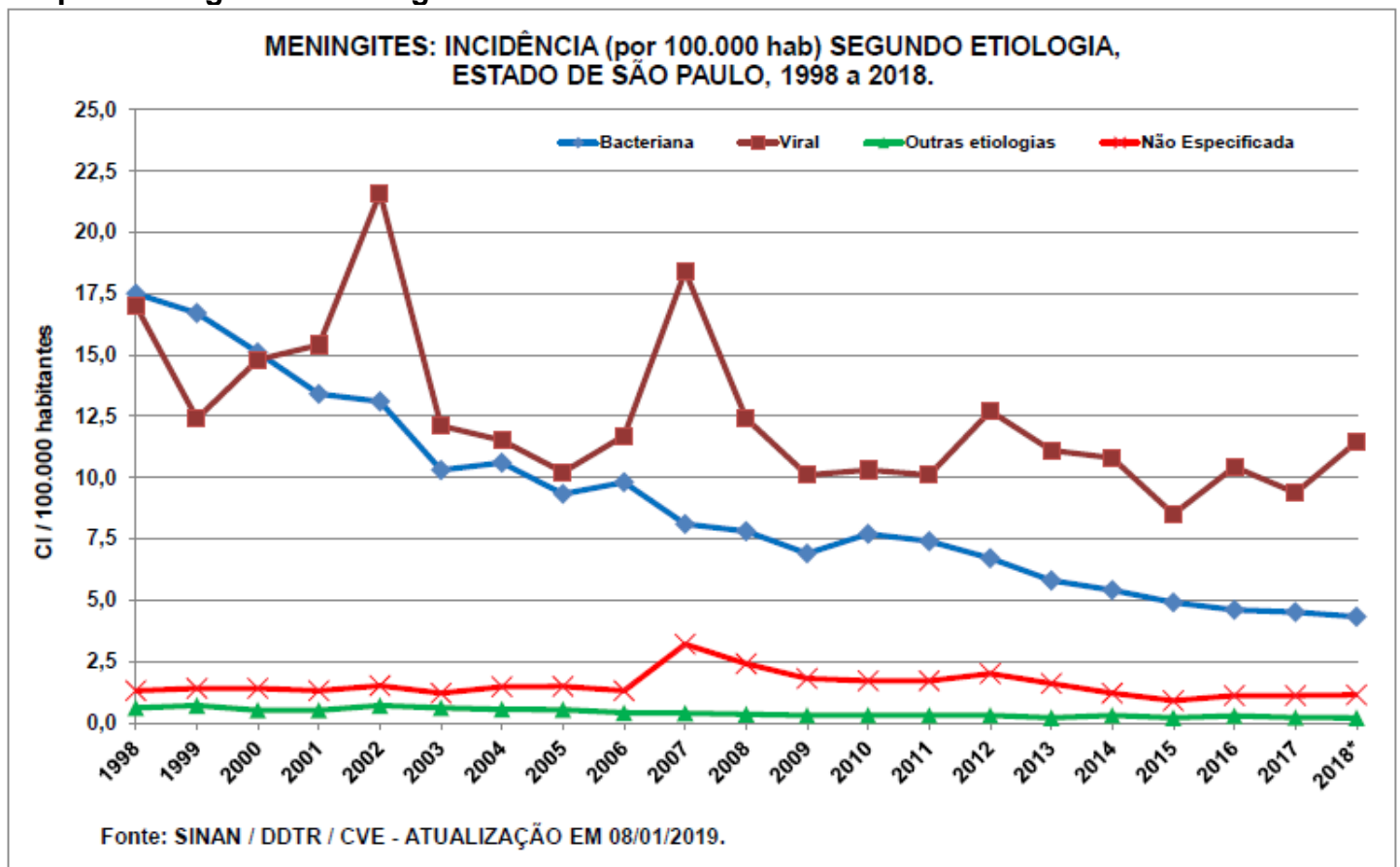
Proteínas aumentadas: > 40 mg / dl punção lombar; > 25 mg / dl punção suboccipital

Glicorraquia diminuída: abaixo de 2/3 do valor da glicemia

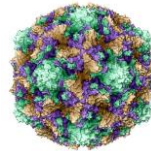
Observações:

- (a) para cada 500 hemácias / mm³ presentes no líquido, subtrair 1 célula (leucócito);
- (b) para cada 100 hemácia subtrai 1 a 1,5 mg /ml de proteína
- (c) não é freqüente, mas podem ocorrer casos sem aumento da celularidade com microrganismos presentes no líquido como caso de meningococemia fulminante, meningites de repetição pneumococo, paciente imunocomprometido.
- (d) tem patologias com aumento da celularidade líquórica como tumores, lúpus eritematoso;
- (e) a glicorraquia baixa raramente ocorre em meningites virais, sugerindo bactérias, incluindo BK e fungos.
- (f) para cada hora entre a colheita do líquido e seu processamento há consumo de glicose de 3 a 4 mg/dl de glicose;
- (g) quando a glicemia não foi colhida concomitantemente ao líquido: glicorraquia diminuída níveis < 50 mg /dl ;

3. Epidemiologia das meningites infecciosas:



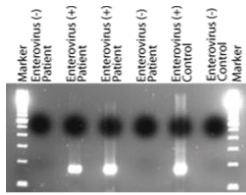
Meningites virais



85% Enterovírus

Echovírus 3, 4, 6, 9, 11, 75, 21e 3

Coxsackievírus dos grupos A e B 1, 2



PCR Amplification of Enterovirus

Multicenter Beta Trial of the GeneXpert Enterovirus Assay,
FDA ap sen/esp=97/100%

Vírus RNA

Enterovírus
Arbovírus
Vírus do sarampo
Vírus da caxumba
Vírus da coriomeningite
HIV-1

Vírus DNA

Adenovírus
Herpes simples tipo 1/2
Varicela zoster
Epstein Barr
Citomegalovírus

3.1. Geral:

As meningites agudas adquiridas em comunidade são consideradas um problema de saúde pública no Brasil e são doenças de notificação compulsória (portaria 4052 /GM/MS de dezembro de 1998) segundo normas padronizadas pelo sistema de informações de agravos de notificação (SINAN), sendo de importância avaliar seqüências históricas de indicadores de freqüência de doença e óbitos, para com dados de tendências propor medidas de impacto quanto ao diagnóstico, tratamento e prevenção.

Do ponto de vista epidemiológico geral as meningites apresentam uma variação de incidência sazonal, com aumento da etiologia bacteriana no outono e inverno, período em que a baixa umidade do ar e baixas temperaturas, bem como maiores aglomerações e aumento de infecções virais respiratórias favorecem a transmissão e colonização, que pode maior também no convívio com fumantes. Essas condições predispõe a invasão bacteriana observada principalmente para doença e meningite meningocócica e pneumocócica.

Enquanto as etiologias virais ocorrem mais no final do verão e estação de chuvas, onde ocorre a transmissão pessoa-pessoa dos enterovírus, vírus que corresponde a aproximadamente 85% de todos os casos de meningite viral ou e por muitos ainda considerada uma meningite "asséptica", porque em 50 a 80% dos casos não se identifica o vírus, porque não se dispõe na rotina de técnicas para diagnóstico da etiologia viral, apenas em hospitais de referência.

A fonte do agente infeccioso adquirido em comunidade, em geral, é sempre o homem, doente ou portador, condição que varia muito dependendo do período, grupo etário e o agente etiológico., tanto para hemófilos, neisseria e pneumococo

Nos casos de meningite adquirida em comunidade, os agentes virais e bacterianos se transmitem do caso índice ou um portador assintomático veiculados em gotículas de secreções nasais e orais, de forma direta, na maioria das vezes, ou através de objetos recém manuseados, contaminam as mucosas ocular, nasal e oral de um outro caso secundário, e assim, sucessivamente. Podem ocorrer surtos epidêmicos em comunidades fechadas como creches, salas de aulas de pré-escolas e escolas, bem como e alojamentos e abrigos em que pessoas se aglomeram em áreas comuns por períodos do dia ou da noite. Existe uma correspondência direta entre incidência da meningite e o número de habitantes no domicílio e indireta com a renda mensal ou condição sócio-econômica.

A distribuição por faixa etária das meningites infecciosas adquiridas em comunidade tem relação com a suscetibilidade e a imunidade do hospedeiro aos agentes, sendo assim, dois terços dos casos ocorrem de 1 mês à 15 anos, com 50% de ocorrências em crianças menores de cinco anos, sendo maior o risco da etiologia bacteriana adquirida na comunidade na faixa abaixo dos dois anos, onde há variações quantitativas e qualitativas da resposta inflamatória e imunológica em relação às crianças maiores.

3.2.: Meningococo.:

Destacamos dados epidemiológicos da doença meningocócica que se apresenta com epidemias graves, isto é, de grande magnitude em número de casos com letalidade em torno de 10%, dependendo do sorogrupos de *Neisserias meningitidis* envolvidos na transmissão, cuja efetividade das medidas de controle dependem do diagnóstico e notificação

precoce. Na década de 70 houve uma explosiva epidemia atingindo taxas de incidência de 180 casos por 100 mil habitantes, com um predomínio do sorogrupo A e C. Contudo, ao longo da década de 80, o sorogrupo B (SP, RJ e Sul) passou a ser mais endêmico em todo país, sendo que a partir de 1990 houve elevação das taxas em várias regiões, seguida de surtos de 1993-97 de coeficientes de até 11 casos/100mil hab. na região sudeste, onde ora predominava o sorogrupo C, passível de controle de bloqueio com vacina com polissacarídeo subtipo específica) e ora sorogrupo B, (onde foi usada vacina BC Cubana- derivado proteico membrana do B), com resultados pouco efetivos em várias regiões do Brasil). Nesse período a preocupação girou em torno da elevação na taxa de letalidade que chegou a 20 %, quando se procurou avaliar se por virulência de cepa ou por falhas na atenção médica, surgindo protocolos para atendimento sistematizado. Só em 2010 foi incorporada no calendário vacinal a vacina contra sorogrupo C para crianças como esquema básico e em 2017 um reforço para escolares de 9-11 anos.

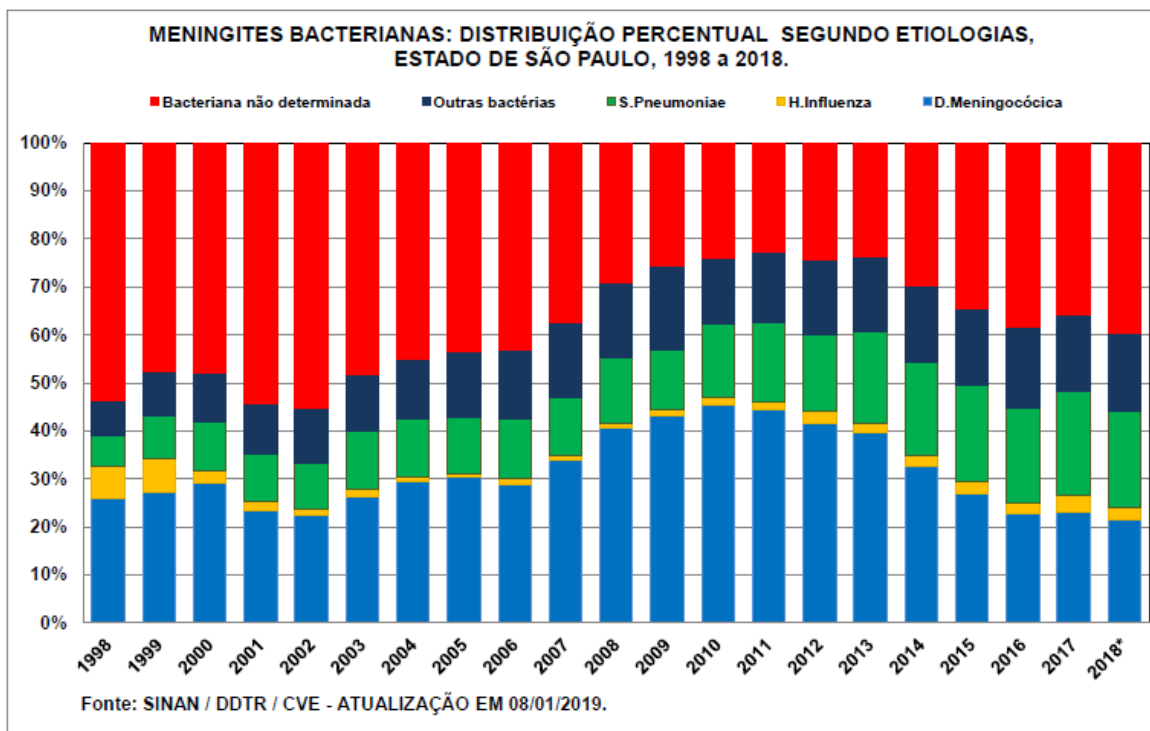
3.3.: Hemófilos.:

No Brasil, antes de 1999, ano da introdução no calendário na rede básica de saúde com vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) no calendário de rotina, era esta a bactéria mais freqüente como agente de meningites bacterianas em crianças menores de 5 anos, seguido pela *Neisseria meningitidis* dependendo do período sazonal e das variações epidêmicas ou pelo *Streptococcus pneumoniae*, que é o agente mais frequente em qualquer idade mas de forma endêmica, cursa forma esparsa não epidêmica, em geral e em todas as faixas de idade.

Nas regiões do Brasil onde a vacina contra Hib está no calendário vacinal há anos, já se nota o impacto na redução de mais de 90% número de casos de meningite por Hib e os casos que tem ocorrido são em crianças com vacinação incompleta ou com idade em torno de 5 anos que não receberam vacina, mas observou-se com anos de uso da vacina e com a cobertura de todos menores de cinco anos, uma redução maior do número de casos, com atribuição à diminuição dos portadores assintomáticos Hib na nasofaringe. .

3.4.:Pneumococo.:

A meningite causada pelo *Streptococcus pneumoniae* continua sendo a etiologia com maior morbidade de 20 à 30% e maior letalidade de 20%, chegando em lactentes e idosos a níveis de 20 à 30%. Os portadores de anemia Falciforme, anemia prevalente em nosso país, tem maior risco de meningite e doença invasiva por pneumococo. Dos mais de 90 sorotipo de pneumococo, 23 desses sorotipos são responsáveis por 85% das doença invasiva que são 14, 6, 19, 18, 23, 4, 9, 3 e 1 (+ os que constituem a vacina 23 valente polissacarídea). Na metade do século passado surgiram os primeiros pneumococos resistentes à penicilina, por alteração na PBP -proteínas da parede bacteriana ligantes à penicilina –(não resistência por beta-lactamases) sendo desencadeado um movimento da sociedades médicas, nos EUA e Europa, de uso criterioso de antibióticos em Infecções respiratórias agudas de vias aéreas superiores, reduzindo os sido descritos níveis de até 30% de resistência intermediária (quando pode ser necessária doses maiores nas IVAS e complicações), mas em Meningites esse resistência já era considerada “alta resistência”-pela baixa penetração beta-lactamico na meninge fora inflamação. Várias países e até Brasil, reduziu para níveis toleráveis nesse século, os níveis de resistência, mas ainda os sorotipos 14, 23 e 6 mais associados à resistência.



4. Etiopatogênica por Faixa Etária :

4.1 Neonatos :

Em neonatos, menores de 1 mês, em um quarto das sepses bacterianas tem uma simultânea infecção meningea chegando a cifras de 1 caso / 1000 nascidos vivos. Os agentes são os que colonizam o trato genital materno e a contaminação e infecção pode se dar intra-útero ou intra-parto, mas pode ser adquirido do ambiente pós-parto.

Em geral o *Streptococcus agalactiae* -grupo B e *Escherichia coli* são responsáveis por dois terços dos casos de meningite neonatal, seguido por outros bacilos entéricos como *Klebsiella sp* , *Proteus sp* , *Citrobacter sp* , *Serratia sp* , *Enterobacter sp* , *Pseudomonas aeruginosa*; os agentes Gram positivos como *Listeria monocytogenes* é menos freqüente em nosso meio, enquanto *Staphylococcus aureus* coagulase negativo podem estar presentes, bem como pneumococo.

Ainda no período neonatal temos que lembrar das infecções maternas de transmissão vertical que podem ser adquiridas no final da gestação e parto que se desenvolvem nos primeiros dias e meses, na ausência de defeitos congênitos como citomegalovírus, enterovirose e vírus herpes simples e VH6, bem como sífilis , toxoplasmose e infecção pelo HIV-1 que podem ter como sintomas meningites e meningoencefalites, onde reações sorológicas no líquido e reações de amplificação genômica -PCR e no sangue podem ajudar no diagnóstico.

4.2. Lactentes:

Para os lactentes devemos lembrar de uma faixa de transição, do 1º ao 3º mês, onde tanto os agentes do período neonatal e como os agentes adquiridos em comunidade devem ser lembrados, para condutas mais ou menos dirigidas na investigação da etiologia e na terapia empírica inicial.

Para lactentes, de forma geral , dos dois meses até cinco anos devemos considerar os agentes adquiridos em comunidade, levando-se em consideração que há um maior risco de infecções bacterianas (hemófilos , meningococo e pneumococo) pela suscetibilidade e imunidade às bactérias cujos fatores de virulência que são comuns, como cápsula polissacarídica as tornam adaptadas a invasão tanto hematogênica com bacteremia e invasão da barreira hematoencefálica com infecção do espaço subaracnóideo. Menos freqüente são derivados de invasão direta através de otites e sinusites, pós-traumatismos fechados com “quebra de barreira” e até fraturas ósseas, favorecendo os pneumococos.

Assim as bactérias que tem cápsula são os agentes mais freqüentes, mas devemos lembrar que o lactente pode apresentar quadros virais com meningite ou meningoencefalites. Os vírus podem atingir o sistema nervoso central tanto por via hematogênica quanto por nervos e ainda pouco se sabe de como se dá a resposta inflamatória, que é mais leve , mas as lesões encefálicas podem ser até mais graves quando o vírus lesa diretamente células cerebrais ou mediado pela resposta imunocelular (imunidade celular citotóxica). Para essa faixa lembramos dos enterovírus (echo e coxsackie), vírus com meningites virais em geral de bom prognóstico, exceto em encefalites que são formas raras; da caxumba e varicela-zoster, VH6-7, EBV, CMV além arbovírus reemergentes nesse século, pelo aquecimento global e urbanização desordenada. Não esquecer das reações vacinais às vacinas de vírus vivo, muito raras, mas podem ter formas de doença desmielinizantes, mielites, cerebelites como a vacina tríplice viral e febre amarela- agora para alívio DOSE ÚNICA. Pela quadro endêmico, a tuberculose cerebral, que ocorre pela disseminação do *mycobacterium* dando formas graves de meningites de quadro subagudo seguem sendo graves e sabemos que BCG precoce pode ajudar apenas qdo a primeira infecção ocorre no primeiro ano de vida, com maior chance de disseminação, que a proteção que vacina oferece. Ainda devemos lembrar que bactérias Gram negativas com *salmonelas* (por invasão), e *shigelas* (por toxinas) que devem ser lembradas em lactentes com história de diarreia ou contato com surtos de diarreia em creches e enfermarias.

4.3. Escolares e Adultos:

Para escolares e adultos a etiologia mais freqüente é meningocócica pelo potencial de síndrome séptica com choque, choque que pode estar associado ou não a meningite onde a letalidade se eleva, quadro grave decorrente da infecção por Gram negativo -fator de virulência de membrana que LPS-lipopolissacarídeo). O pneumococo nessa faixa de idade pode chegar a atingir o sistema nervoso central por via direta de infecções localizadas em seios da face e otites, quando o quadro tem pródomo mais arrastado e atípico pelo uso de antimicrobiano para foco primário, assim podem evoluir com abscessos cerebrais e subdurais forma sub-aguda, lembrando meningotuberculose.

4.4.: Imunocomprometidos:

Nos imunocomprometidos e idosos, como nos lactentes, a bacteremia sustentada é que leva as síndromes invasivas, quer por Gram positivos quer por Gram negativos, mas nesses hospedeiros devemos sempre pesquisar vírus, fungos e micobactérias, pela falta de resposta a colonização e pela disseminação silenciosa sem uma resposta inflamatória e imunológica que de sinais clínicos característicos para suspeita precoce. Recomenda-se exame de imagem antes da punção líquórica!

4.5.: Pacientes com fístulas ou derivações líquóricas :

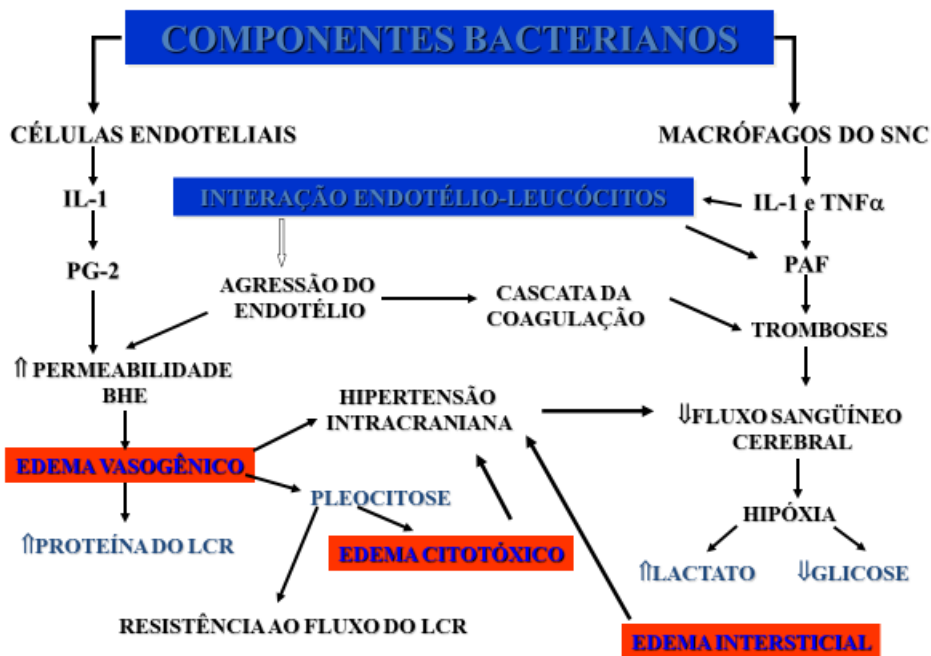
Nas fístulas líquóricas congênitas ou adquiridas por traumatismos fechados o agente mais freqüente é o pneumococo, enquanto nos traumas abertos shunts por derivações ventrículo peritoniais os agentes mais freqüentes são os *Staphylococcus epidermidis* e *aureus*, podendo ser Gram negativo quando há procedimento em abdômen, com válvulas ventrículo-peritoniais-DVP- ou chamadas derivações. Aí a colonização se dá por biofilme e a troca do sistema de cateteres é imperiosa para tratamento que é prolongado e caro, além de hoje ser uma causa frequente de internações em unidades de infectologia.

5. Fisiopatologia :

A bactéria coloniza e penetra o epitélio nasofaríngeo, e através aderência a células não ciliadas por fímbrias , quebra de junções celulares e de anticorpos por proteases de IgA ; multiplicam-se na corrente sangüínea pela falta de atividade bactericida do soro , isto é , falta de IgG específica e complemento que opsonizam a cápsula e ativem a fagocitose ; com níveis persistentes de bacteremia dá-se a ligação das bactérias microvasculatura cerebral através do plexo coróide tanto por separação de junções celulares como por pinocitose ; a bactéria no líquido cefalorraquidiano continua a se multiplicar ,pois a concentração de anticorpos IgG e complemento é pelo menos um quinto da sérica; e os componentes da cápsula bacteriana interagindo com endotélio vascular induzem a resposta inflamatória por liberação de fatores pró-inflamatórios (citocinas como IL1, IL6 e TNF- α) com migração de neutrófilos para o espaço subaracnoideo ;



Com processo inflamatório instalado ocorre vasodilatação dos vasos cerebrais com edema vasogênico e intersticial, elevação de proteínas no líquido, alteração do transporte de glicose na barreira, com queda nos níveis glicorraquia e sofrimento celular por baixo aporte de nutrientes como glicose e oxigênio; os neurônios passam ao metabolismo anaeróbio com produção de lactato e o controle do fluxo vascular cerebral altera-se tanto pela vasodilatação e agregação plaquetária, ação do óxido nítrico endotelial levando a microtrombozes ; com o fluxo arterial alterado pela hipertensão que se instala pelo edema também celular (citotóxico), é necessário manter a pressão arterial aumentada a mais que pressão intracraniana para manter a adequada perfusão cerebral; com sofrimento em áreas cerebrais ocorrem lesões celulares e teciduais que levam a seqüelas irreversíveis.- Vide figura FISIOPATOLOGIA ABAIXO



Dentro desse **quadro fisiopatológico** lembramos que os hospedeiros imunocomprometidos terão respostas alteradas podendo retardar o diagnóstico precoce aumentando a letalidade mesmo com tratamento específico e hospedeiros que tem quebrada sua defesa local com fraturas, fístulas e derivações onde há colonização e invasão por agentes menos frequentes a infecção meningea, e de difícil controle se não forem corrigidas as alterações anatômicas podendo haver recorrência.

6. Quadro clínico:

6.1. Geral:

Formas graves de quadro agudo com sinais e sintomas de síndrome séptica com febre abrupta que costuma ser alta e mantida, às vezes não cedendo a antitérmicos, podendo ser acompanhadas de petéquias e em horas evolui para padrão de choque com retardo do enchimento capilar (> 3 segundos), pele fria com discreta cianose, alterações de níveis de consciência com agitação e coma, podendo apresentar lesões cutâneas como petéquias e sufusões, sem apresentar sinais de infecção do sistema nervoso e sem alteração líquórica, ou apenas a cultura positiva, constituem os quadros fulminantes com alta letalidade. O prognóstico é grave, ainda que seja suspeitado o diagnóstico, pois evolução depende do pronto atendimento, de medidas de suporte imediatas como acesso com veias calibrosas para reposição de volume com expansões com soro fisiológico, oxigênio por cateter, máscara e até intubação e ainda, o transporte adequado para serviço com unidades para pacientes críticos. O início ou não de terapia específica depende do tempo de transporte para unidade referência e disponibilidade de com paramédicos ou médicos. Estas formas graves ocorrem mais em infecções por Gram negativos como meningococos.

Formas clínicas clássica de crianças maiores e adultos com a tríade síndrome infecciosa (febre, mal-estar, mialgia, anorexia); síndrome de hipertensão endocraniana (cefaléia intensa, fotofobia, náuseas e vômitos, confusão mental, vertigens, transtornos do equilíbrio) e síndrome radicular (posição meníngea com rigidez de nuca, sinais de Kernig, Brudzinski) só aparecem três sinais e sintomas em 50% adultos e 70% crianças.

Formas de evolução progressiva com síndrome infecciosa com sinais e sintomas inespecíficos por vários dias febre e irritabilidade, sem foco infeccioso que evoluem com vômitos, alterações do sono e vigília, podendo abrir a suspeita com convulsão, quadro mais freqüente em lactentes (abaulamento de fontanela em 25%), idosos e imunocomprometidos.

As manifestações neonatos e lactentes pequenos: são inespecíficas, inclusive febre só ocorre em 50% dos casos, podendo ser hipotermia, letargia e dificuldade de amamentação com ou sem vômitos. Um terço apresenta intensa irritabilidade, choro, com alterações do nível de consciência e hipotônia muscular com depressão de reflexos inatos. As convulsões ocorrem em 40% dos recém-nascidos e abaulamento de fontanela em um terço.

6.2.: Sinais neurológicos:

As convulsões generalizadas nas primeiras 24 horas do diagnóstico estão presentes em 30% dos casos cuja etiologia é pneumococo, 28% hemófilos e 6% meningococo e tendem a ser de melhor prognóstico quando não são recorrentes.

As convulsões focais indicam maior reação inflamatória e quando precoces (< 24 hs) podem significar diagnóstico mais tardio e quando convulsões focais tardias (>3 dias) tem pior prognóstico, significando complicações locais como trombose, cerebrite e efusão subdural.

O papiledema é raro em meningites bacterianas agudas e, mais raro em crianças, portanto quando observado indica hipertensão endocraniana (portanto que o diagnóstico da meningite está sendo tardio) e sugere a investigação de outras possibilidades diagnósticas como abscesso cerebral e extradural , empiema subdural , trombose de seio venoso e outras causas de hipertensão . Nesse caso antes da punção líquórica deve ser feito exame de imagem com tomografia computadorizada.

A ataxia correlaciona a alterações vestibulares ou cerebelares, e pode ser vista em encefalites virais como achado isolado.

Sinais neurológicos focais com hemiparesias, quadriparesias, alterações de campo visual indicam cerebrites, trombose e coleções e indicam exames de imagem. Alterações de motilidade ocular podem ser transitórias e são frequentes do terceiro ou sexto par, que é o mais associado a hipertensão intracraniana.

Lembrar que quadro subagudos com muitos sinais focais deve-se lembrar de Tuberculose com acometimento central.

6.3.: Focos infecciosos a distância .:

Em um quarto dos casos de meningite tem-se a possibilidade de focos que devem ser cuidadosamente pesquisados ou associados, como otites, sinusites, diarreia entre outros.

7. Diagnóstico Laboratorial:

O diagnóstico de meningite é sempre uma somatória de dados clínicos , epidemiológicos e laboratoriais, exceto nas possibilidades de haver febre sem sinais localizatórios, na ocorrência da primeira convulsão febril de um lactente, ou ainda em neonatos, idosos e imunocomprometidos com quadro mal definido onde a investigação líquórica é imperiosa e deve ser realizada no sentido de excluir acometimento do sistema nervoso central .

A punção líquórica é o exame eletivo com uma rotina mínima necessária, com paciente em decúbito lateral nos espaços L3-L4 ou L4-L5 ou L5-S1.

Poucas são as contra-indicações para punção lombar quando paciente se encontra com alterações cardio-circulatórias e há risco de parada ou apnéia, sinais neurológicos focais ou alteração grave dois níveis de consciência , plaquetopenia com risco de hemorragia , mas isso não atrasa o início do tratamento específico que deve se iniciar enquanto aguarda-se exames de imagem, portanto **NADA DEVE ATRASAR O INÍCIO DO TRATAMENTO ESPECÍFICO** . Lembrar que a punção suboccipital requer maior técnica e experiência sendo difícil em crianças.

O mais importante diagnóstico diferencial das meningites adquiridas em comunidade continua sendo a etiologia viral e bacteriana, então os dados líquóricos ajudam quando interpretados junto com dados clínicos e epidemiológicos podem indicar a observação intra-hospitalar sem antibióticos e com nova punção em 12 à 24 hs se necessária ou aguardar cultura do Líquor (ausência de crescimento em 24 hs) para alta com repouso e cuidados em casa.

Material	Exame	Recipiente / Vol .	Laboratório
	Citológico Bioquímica Bacterioscopia	2-3 ml tubo estéril	Até 3 hs ambiente se > 3 hs à 4° C
Líquor	Látex / CIE	1-2 ml tubo estéril	Idem acima /5 dias
	Cultura	5 –10gts em agar chocolate ou 0,5 ml tubo estéril	colocar estufa á 37° C com saturação CO ² semear em 1h
Sangue	cultura	10-20% do caldo	colocar estufa

Os exames são importantes e muitos são rápidos :

- Aspecto macroscópico: turvo ou límpido (imediato)
- Esfregaço para bacilosopia direta pelo Gram (em 10 minutos)
- Bioquímica : glicose , proteína e cloreto (em 30 minutos)
- Cultura : ágar chocolate para bactérias ou outros meios (em 24 hs crescimento)

TODA BACTÉRIA ISOLADA DEVE SER ENCAMINHADA PARA LABORATÓRIOS DE REFERÊNCIA REGIONAIS PARA VIGILÂNCIA DE CEPAS OS SUBTIPOS E OS PADRÕES DE SENSIBILIDADE

e) Aglutinação pelo Látex : kits tubos de anticorpos específicos para meningococo A, B (E.coli K1),C ; Hib , Pneumococo (em 15 segundos)

f) Hemocultura : subcultura em placas em 24 hs mesmo que não turve, com antibiograma em disco em 48 –72 hs .

g) Líquor em tubo estéril 2 ml à 4° C : para reação quando pensar em vírus de PCR para vírus ;isolamento em cultura de células tem que congelado ,que pode ser importante em surtos ou casos de encefalites ou para Sorologias específicas para outros diagnósticos

Tabela 2: Parâmetros laboratoriais diferenciais entre Meningites Bacterianas e Vírais

	BACTERIANA	VIRAL / “Asséptica”
Aspecto	turvo	límpido
Celularidade	> 500 cel / mm ³	< 500 cel / mm ³
Predomínio •	Neutrófilos >%	linfócitos > %
Glicorraquia	< 2/3 glicemia	sem alt. pouco <
Proteínorraquia	> 40 mg / dl	normal ou pouco >
Lactato	>3,8	<2,0
Baciloscopia ••	Gram	
Látex / CIE	aglutina	não aglutina
Hemocultura	++	PCR genoma viral
Hemograma GB	> 15 000 cel/mm ³	<15000cel/mm ³
Neutrófilos	desvio à esquerda	desvio à direita
	Bastonetes	Segmentados
Proteína C reativa		
Líquor	++++	- / +

- As vezes no início da meningite viral com poucas células pode ter mais neutrófilos , o inverso também pode ocorrer no início da meningite bacteriana com poucas células pode haver predomínio de linfócitos .
- Deve ser realizada por pessoas experientes pois as bactérias pode modificar para cocos , bacilos agrupar e mesmo os corantes podem fazer grumos e dificultar a interpretação.

Os parâmetros líquóricos iniciais tem correlação com gravidade, assim quando na punção inicial houver poucas células e muita bactéria, glicorraquia com acentuada redução e proteínorraquia elevada, podemos interpretar como valor de pior prognóstico, isto é, com maior risco de seqüelas.

8. Tratamento :

8.1.Geral de Suporte :

Diante de um caso suspeito de meningite deve-se avaliar a gravidade do estado do paciente em local de atendimento isolado e o médico e outros profissionais devem colocar máscara de proteção e quando for realizar procedimentos colocar também óculos de proteção. O paciente sempre será internado, de preferência em serviço de referência, com unidades de isolamento e retaguarda para pacientes críticos. Na evolução do tratamento pode necessitar atendimento de especialistas (neurologistas e neurocirurgiões), bem como exames de imagem que só são indicados para diagnosticar complicações.

Indicativos de caso grave são os sinais e sintomas :

- alterações do nível de consciência
- presença de púrpuras e sufusões hemorrágicas
- sinais de choque como taquicardia, pulso fin , má perfusão periférica, respiração acidótica
- mais de 12 horas de início dos sintomas
- toxemia
- hipotensão e oligúria

Devido ao consumo aumentado de oxigênio é fundamental desobstruir vias aéreas e usar cateter nasal com O² (2l / min) .

Proceder à cateterização de veia e expandir com soro fisiológico 20 ml /kg po hora até que diminua a freqüência cardíaca e urine (> 1ml / kg / h), portanto pode-se repetir 2-3 vezes e , depois , passar para colóides (albumina 20% = 2,5 ml / kg /2hs ou plasma = 10-20 ml / kg /2hs). Objetivo é manter volemia na fase do choque em que há vasodilatação. Depois

passar para soro de manutenção, de acordo com grau de perdas, para manter o paciente hidratado e pressão arterial mantida > 60 mm Hg, pois temos que manter perfusão cerebral (50 a 70 mmHg).

A correção de distúrbios metabólicos (Na e K) e ácido-base é fundamental para manter função cardíaca e sua resposta a drogas. Sem gasometria pode-se passar 3 meq / kg / 2hs .: Na^2HCO^3 a 8,4% cada ml = 1 meq (diluir para 1,5%)

pela gasometria : $\text{HCO}^3 = (\text{PaCO}^2 / 2 - \text{HCO}^3\text{atual}) \times \text{peso} \times 0,3 = X \text{ mEq HCO}^3 / \text{h}$

Se o débito urinário for < 1 ml / kg / h e sinais de choque iniciar aminas vasoativas , se a pressão ainda está mantida Dobutamina 5µg / kg / min (1-3 gota/kg/min diluir 1ml /125 ml SG a 5%) infundindo de modo contínuo até 15 µg/kg/min.

Dopamina : 4 µg/kg/min

Todo paciente com coma deve ser sondado por via nasogástrica e , se necessário, vesical e ser aquecido .

Avaliar sucessivamente a escala Glasglow e se criança estiver em coma com <10 com decorticação ou descerebração está com hipertensão intracraniana (manter pressão intracraniana < 20 mm/Hg) considerar exame de imagem , hiperventilação (manter PCO^2 25 a 30 mm Hg e PO^2 >80 mm Hg) e uso de manitol a 20% na dose de 0,25 –1 g/kg/ev lentamente cada 30 minutos e repetir pela avaliação clínica .

Para casos de menor gravidade deve-se colocar o doente e local de isolamento deve-se fazer a hidratação com soro conforme grau de hidratação nas composições de acordo com as perdas pela febre e vômitos, além da falta de ingestão. Na meningite bacteriana há uma hipertensão intracraniana de maior ou menos grau, que leva a mecanismos de compensação que é uma tendência de retenção hídrica por elevação de vasopressina, para manter a pressão arterial sistêmica, com isso há uma contínua eliminação de sódio e hiperosmolaridade urinária (pode ser medida com urodensimêtro). Em alguns casos pode chegar, a hiponatremia diluicional e hiposmolaridade plasmática que caracterizam a SSIHA que é, a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, na qual deve-se infundir o volume necessário de acordo com as perdas .

8.2.: Convulsões :

Sempre que ocorrem convulsões avaliar fatores responsáveis desencadeantes, como distúrbios hidroeletrólíticos e cardiorrespiratórios gerais e locais como coleção subdural, empiema e abscessos, pois além de tratar as crises devemos tratar a causa.

Nas crises prolongadas e repetidas para interromper usa-se diazepam. Para manutenção difenil-hidantoína. Na persistência utilizar o fenobarbital, de preferência sódico.

➤ diazepam: 0,25 a 0,5 mg/kg/endovenoso, lentamente . Pode ser repetido após 10 minutos.

➤ difenil-hidantoína: 15-25 mg /kg/endovenoso, diluídos em soro fisiológico , em crianças 25 mg/minuto em adultos 50 mg/minuto. Após 12 horas pode repetir 10 mg/kg/dia em duas doses e 30 mg/dia em adultos. Cuidado com flebite, utilizar veias mais calibrosas.

➤ fenobarbital sódico (sol. Aquosa) 15-20 mg /kg/endovenos , lentamente. Após 12 hs iniciar doses de manutenção 5 mg/kg em crianças e 200 mg/dia em adultos, que pode ser feita por via intra-muscular com sol.oleosa ou via oral.

➤ Em unidades intensivas pode ser utilizado midazolam (dormonid) 0,15 mg/kg endovenosa em infusão contínua 1 µg/kg/minuto , aumentar a cada 15 minutos até controle e reduzir , nas mesmas quantidades até suspensão total.

8.3.: Tratamento específico :

Indica-se uso da dexametasona com o objetivo de reduzir a liberação de citocinas (transcrição RNAm para TNF), modulando a resposta inflamatória que se acentua com a lise bacteriana causada pelo antibiótico , lembrada pela piora clínica após o início do tratamento. A dexametasona é administrada preferencialmente 20-30 minutos antes da antibioticoterapia, nas doses de 0,6 mg / kg / dia, em 2-4 doses/dia endovenosa, durante 4 dias ou esquemas encurtados de 2 dias. Para adultos e crianças maiores de 14 anos a dose é de 4 mg endovenosa de 6/6/hs ou 12/12hs por 2 ou 4 dias conforme evolução do quadro clínico. Os estudos clássicos mostraram benefício em relação as seqüelas auditivas nas meningites por Hi , mas de forma geral , ainda que sem significado estatístico , há uma redução geral de seqüelas e óbitos para todas etiologias em crianças de 2 meses a12 anos, com esquemas de antibióticos do nosso meio .

Os resultados do estudo da morbi-mortalidade em Meningite Bacteriana por avaliação retrospectiva da experiência clínica de casos atendidos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-USP, no período 1991- 96 , comparando uso dexasametasona (doses 0,6 mg/kg 4x/d /4dias) sob o mesmo esquema de antibióticos empíricos (de 2 meses à 5 anos ampicilina 400 mg /kg/d + cloranfenicol 100mg/kg/d e em >5anos Ampicilina 400mg/kg/d), passando monoterapia após isolamento, mostram algum benefício com dexametasona.

Dexametasona INDICAÇÃO

Crianças de 2 meses - 12 anos

• **Início:** cerca de 30 minutos antes da primeira dose do antibiótico

Dose

0,6 mg/kg/d EV em 4 doses /dia por 2 dias na atualidade

Dexamethasone 10 mg (4 times daily, 4 days) before or with first dose of antibiotic in:

1. Adults with bacterial meningitis
2. Adults with suspected bacterial meningitis

No dexamethasone:

1. Pre-treatment with parenteral antibiotics
2. Hypersensitivity to steroids
3. Recent head injury
4. CSF shunt

No dexamethasone, but consider low dose corticosteroids if:

1. Adults with septic shock with bacterial meningitis
2. Adults with septic shock and suspected bacterial meningitis

Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010*

REVISÃO of 24 trials -4041 participantes com MB encontrou que o corticóide dexametasona leva a redução da perda auditiva e outras sequelas neurológicas em participantes de países desenvolvidos . Dexametasona aumentou a Taxa de febre recorrente mas não associou a outros efeitos adversos.

Os princípios da terapia antimicrobiana para tratamento da meningite bacteriana tem como base a necessidade de atividade bactericida no líquido contra agente infecciosos :

- ✎ Considerar a permeabilidade da barreira hemato-encefálica
- ✎ Característica dos antibióticos (tamanho molecular pequeno , < grau de ligação com proteínas , < grau de ionização no pH fisiológico , > solubilidade em lipídeos)
- ✎ Fatores que reduzem a atividade do antibiótico (< pH do líquido , > concentração de proteína, > temperatura)
- ✎ A concentração inibitória mínima no líquido (ainda pouco conhecida)
- ✎ A sensibilidade e resistência dos agentes mais prevalentes em cada região (colhendo culturas do líquido e do sangue de forma adequada para isolamento do agente e testar sensibilidade)

As penicilinas são o antibiótico com mais larga experiência clínica, pelo baixo custo e pela segurança dos efeitos colaterais mesmo em altas doses como as usadas para tratar as meningites. A penicilina passou a ser associada e ou substituída pelo cloranfenicol pelo surgimento de hemófilos resistentes (40% a ampicilina) e depois pela cefalosporina de terceira geração (20% resistência ao cloranfenicol) , que hoje com o advento da vacina conjugada vem perdendo importância nos locais com alta cobertura vacinal . Apesar do meningococo ser sensível à penicilina e ainda entre nós ser importante causa de meningite endêmica (sorogrupo B e C) é o pneumococo resistente à penicilina que tem sido apontado como motivo para modificarmos o espectro de cobertura antimicrobiana nas meningites.

A sensibilidade do pneumococo vem se modificando em todo mundo pela pressão seletiva que é feita pelo uso de antibióticos inadequadamente para resfriados e outros quadros virais que não previnem as complicações nem diminuem os retornos médico , quando se amplia o espectro de antibióticos para tratarmos otites e sinusites sem critério e quando por pressão da família o médico prescreve antes de fazer um diagnóstico é a conclusão de grupos de especialistas e é possível e preciso reverter esse quadro, como vem ocorrido em alguns países. Diferente do hemófilo que tem betalactamase contra penicilina, o pneumococo não produz betalactamase, a resistência à penicilina é por alterações nas proteínas da parede que liga a penicilina e aumentando as doses de penicilina (até maiores que as preconizadas) há eficácia clínica , principalmente se a concentração no sítio de infecção for alcançada .

Os últimos dados do Brasil realizados por laboratórios de referência de 300 cepas de pneumococo isolados (líquido 67% e sangue 22%) tem em diferenças em relação aos isolados de crianças < 6 anos 21% de resistência , sendo 19,2% intermediária e 1,8% alta , enquanto para maiores de seis anos só 8% de resistência , sendo 7% intermediária e 1% alta . Outra observação importante é que 95% de resistência está com sorotipo 14 , 6B e 23F , sendo que o 14 teve elevação de 4 para 13 % de resistência.

Pela importância da meningite o início da terapia empírica de devemos considerar a faixa de idade do hospedeiro com agentes mais frequentes, o perfil epidemiológico de resistência do período naquele local (consulte a vigilância e a comissão de infecção do hospital) , história prévia de paciente em uso de antibióticos e internações.

Tabela 3 : Antibióticos na Meningite Bacteriana

Terapia empírica MB presumida até isolamento do agente		
Idade	Agente	Antibiótico
Neonato Vertical	S. agalatie , E coli , K. pneu., Lysteria	Ampicilina + Cefotaxima
1 - 2 meses	vertical + S. pneum. Neisseria , HIB	Ampicilina + Cefotaxima ou ceftriaxona
3 m à 5 anos	S.pneum, Neisseria HIB	Ceftriaxona Ampicina se sensível ou Penicilina cristalina
5 à 50 anos	S. pneum.,Neisseria	
> 50 anos	S. pneum., Bacilo G - Lysteria	Ampicilina + cefalosporina 3ª

Penicilina G 400 000U/kg /6doses (4 milhões U 6x/d)
Ampicilina 400 mg / kg / 4-6 doses (máx 2g 6x/dia)
RN 100 mg cada 8 hs
Cefotaxima : 50 mg / kg 4x/dia
Ceftriaxone :100mg/kg 2x/dia (máx. 2 g cada 12 hs)

Tabela 4: Antibiótico indicado pelo agente e sensibilidade

Terapia específica MB recomendada por agente isolado	
Agente	Antibiótico
S. agalatie Lysteria m. Enterobacteria	Penicilina G Ampicilina Ampicina + gentamicina Vancomicina Cefalosporina 3ª
N. meningitidis	Penicilina G ou Ampicilina
HiB ou Hi	Cloranfenicol ou Ceftriaxona
S. pneum. Sens. Resistência Alta	Penicilina G ou Ampicilina Cloranfenicol ou Cefalosporina de 3ª Ceftriaxona + vacomicina

Duração do tratamento :

Strepto. agalatie e Lysteria : 14-21 dias
Bacilo Gram negativo :21 dias
Hemófilo e pneumococo: 10-14 dias
Meningococo: 7 –10 dias

9.Prevenção e controle :

Notificação do caso á vigilância sanitária

9.1. Quimioprofilaxia : com rifampicina para erradicar as bactérias que colonizam nasofaringe para comunicantes íntimos , de qualquer idade, que tenham contato com pacientes com doença invasiva por meningococo e hemófilo , somente quando o caso índice for altamente suspeito ou confirmado e a medicação é dispensada gratuitamente pela vigilância local .

Meningococo : rifampicina por 2 dias a cada 12 horas

Crianças de 1 mês em diante : 10 mg/kg/dose (máx 600 mg /dose)

Crianças abaixo de 1 mês : 5 mg / kg / dose

Hemófilos : rifampicina em dose única por 4 dias

Crianças não vacinadas < 5 anos : 20 mg/kg /dia (máx 600 mg/dia)

Adultos comunicantes de crianças não vacinadas :600 mg/dia

Crianças com vacinação incompleta : <1 ano vacina + quimioprofilaxia

entre >1 e < 5 anos : 1 dose vacina + quimioprofilaxia

Crianças com vacinação completa : não fazer quimioprofilaxia

Adultos em contato com crianças vacinadas não fazer quimioprofilaxia

Crianças imunocomprometidas sempre devem receber profilaxia.

Na alta hospitalar fazer profilaxia do caso índice se foi tratado com ampicilina ou cloranfenicol . (exceto se tratado com cefalosporina)

Pneumococo : não faz quimioprofilaxia .

Doença Meningocócica

Quimioprofilaxia

• Profilaxia : risco 1000 vezes >

- Contactantes domésticos, asilos e creche – 7 a 10 dias antes da internação

Profissional saúde que teve **contato com secreção**

- Não indicada para contactantes escolares, contactantes indiretos ou equipe médica sem exposição às secreções.

Drug	Age group	Dose	Duration
Rifampin (oral)	Children <1 month	5 mg/kg every 12 hours	Two days
	Children ≥1 month	10 mg/kg every 12 hours	Two days
	Adults	600 mg every 12 hours	Two days
Ciprofloxacin (oral)	Adults	500 mg	Single oral dose
Ceftriaxone (intramuscular)	Children <15 years	125 mg	Single IM dose
	Older children and adults	250 mg	Single IM dose
Azithromycin	Children <15 years	10 mg/kg	Single oral dose
	Children >15 years	500 mg	Single oral dose

Notes

Rifampin
Not recommended for pregnant women
May reduce reliability of oral contraceptives
Causes reddish-orange discoloration of urine, tears, and other body fluids

Ciprofloxacin
Not recommended for individuals less than 18 years of age or in pregnant or lactating women; however, can be used in children if no other alternative is available. Not recommended in selected countries in North Dakota and Minnesota.*

Azithromycin
Not routinely recommended, but may be used in regions with ciprofloxacin-resistant isolates.**
Azithromycin has been shown in one study to be equivalent to rifampin.*

9.2. Vacinação :

Para Hemófilos :na rotina do calendário vacinal nacional é feita com PENTA ,em 3 doses-2,4 e 6 meses, em menores de dois anos, mas caso haja necessidade de bloqueio a vacinação. Para imunocomprometidos se estende até 18 anos com duas doses ou mais reforços.

Para Neisseria A: a vacina AC polissacarídea tem indicação só em situações especiais de risco epidêmico (porque não deixa memória e a proteção é curta , em média 2 anos) . Pode ser dada a toda população acima de 2 anos , quando usada em crianças abaixo de 2 anos , serão duas doses com intervalo de 3 meses.

Para Neisseria C: Em 2010 foi introduzida no Brasil em esquema de 3 meses e 5 meses (vide calendário vacinal). As vacina AC polissacarídea tem indicação em risco de surtos pelo mesmo motivo acima exposto, com resposta satisfatória em > 2 anos , sem eficácia em menores de 2 anos , com queda mais rápida de anticorpos . A vacina conjugada para meningococo C desde 2017 em nosso país tem sido dada reforço entre 9-11 anos de idade.

Para Neisseria B - protéica chegou aprovada 2015 , CALENDÁRIO MS - ainda não! Por ser cara.

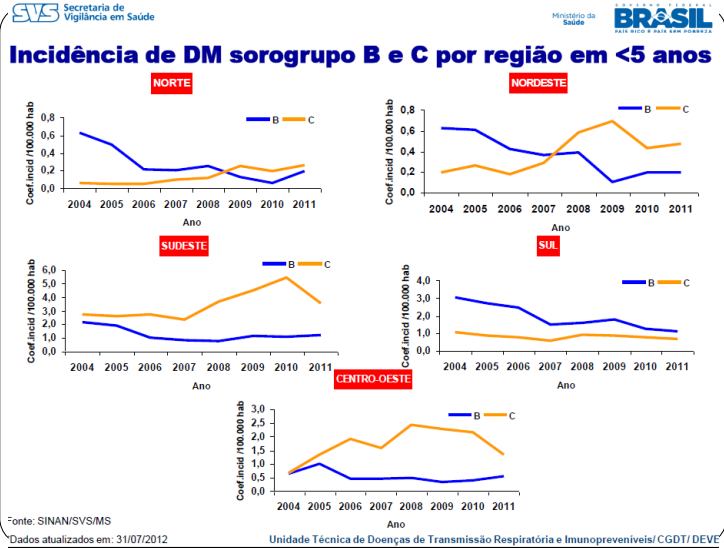
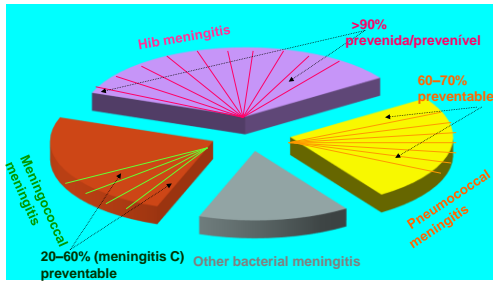
Antes cada subtipo e é feita uma vacina para cada surto(by hand). Porque tem polissacarídeo pouco imunogênico e a vacina cubana BC nosso meio para surto anos 90, não foi eficaz em menores de 4 anos, sem eficácia em < 1 ano , 67% de 2-4 anos e 78% em 4-6 anos .

Para pneumococo : como prevenção primária , a vacina conjugada 10 valente está no calendário desde 2010 em esquema de 2-3 doses com reforço. A vacina polissacarídea 23 valentes acima de dois anos ambas indicadas em esquemas complementares em crianças de risco de doença invasiva e ou imunocomprometidas; A vacina 23 valente em adultos idosos e imunocomprometidos.

A vacina conjugada de pneumococo 10 valente usadas no calendário no Brasil , a com **10 sorotipos** (calendário 2010), isto é , os de 7 valente (4 , 6B , 9V ,14 , 18C , 19F , 23F) + 1 e 5 a expectativa é de 79% cobertura para doença invasiva ; e se for 13 valente , isto é , 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F; 4,4 µg de sacarídeo para o sorotipo 6B; aproximadamente 32 µg de proteína CRM197 e 0,125 mg de alumínio como adjuvante(os da 10 valente + 3 e 7F +6B) a expectativa se eleva a 82% de proteção . Aqui deve-se pesar o custo-benefício, que ainda fica por conta da família da criança, e devemos lembrar que o impacto em infecções localizadas como otites e sinusite, é menor como estudos no EUA e Europa demonstram. VACINA É INVESTIMENTO. Em 2013 ainda temos vacina quadrivalente para sorogrupos

A,C,Y e W licenciada e em 2015 a contra Meningo B, que é mais cara, pela dificuldade técnica de produção- apenas em clínicas de vacinas ainda.

Meningites: Impacto da Imunização



ANO

início1900s

Bactéria inativada

1970s

Vacinas Polissaccharide

1992

Primeira vacina combinada para meningococcus A e C

1999

Vacina para Meningococcus C conjugada licenciada no UK

2003

Meningococos Quadrivalent e conjugate contra A, C, Y, and W serogrupos licenciada no EUA para >11 anos de idade

2010

Vacina Meningococos A conjugada licenciada para a África

2012/2013

Vacina Meningococos A, C, Y, and W conjugada aprovada uso em crianças >2 meses de idade

2012/2013

Aprovação vacina meningococcal B proteica

10. Bibliografia :

- Textbook of Pediatric Infectious Diseases - Feigin;Cherry-Cap42 Aseptic meningitis and viral meningitis .James D Cherry
Site do CVE-SP : <http://www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/>
The PAHO SIREVA-VIGIA Study Group. Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and penicillin susceptibility in Latin America , SIREVA –Vigia Group 2014. Pediatr.Infec.Dis.J ;20:959-67.