

CARACTERÍSTICAS GERAIS

► DESCRIÇÃO

A doença meningocócica é uma infecção bacteriana aguda. Quando se apresenta na forma de doença invasiva, caracteriza-se por uma ou mais síndromes clínicas, sendo a meningite meningocócica a mais frequente delas, e a meningococemia a forma mais grave.

► AGENTE ETIOLÓGICO

A *Neisseria meningitidis* (meningococo) é um diplococo Gram-negativo, aeróbio, imóvel, pertencente à família Neisseriaceae. A composição antigênica da cápsula polissacarídica permite a classificação do meningococo em 12 diferentes sorogrupos: A, B, C, E, H, I, K, L, W, X, Y e Z. Os sorogrupos A, B, C, Y, W e X são os principais responsáveis pela ocorrência da doença invasiva, portanto de epidemias. Os meningococos são também classificados em sorotipos e sorosubtipos, de acordo com a composição antigênica das proteínas de membrana externa PorB e PorA, respectivamente (PLOTKIN *et al.*, 2018).

A *N. meningitidis* demonstrou ter a capacidade de permutar o material genético que é responsável pela produção da cápsula e, com isso, alterar o sorogrupo. Como a proteção conferida pelas vacinas é sorogrupo específica, esse fenômeno pode ter consequências no uso e na formulação das vacinas antimeningocócicas.

► RESERVATÓRIO

O ser humano é o reservatório, sendo a nasofaringe o local de colonização do microrganismo. A colonização assintomática da nasofaringe pela *N. meningitidis* caracteriza o estado de portador que ocorre frequentemente, chegando a ser maior que 10% em determinadas faixas etárias nos períodos endêmicos, podendo o indivíduo albergar o meningococo por período prolongado.

As taxas de incidência de portadores são maiores entre adolescentes e adultos jovens e em camadas socioeconômicas menos privilegiadas.

► MODO DE TRANSMISSÃO

Contato direto pessoa a pessoa, por meio de secreções respiratórias de pessoas infectadas, assintomáticas ou doentes. A transmissão por fômites não é importante.

▶ PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Em média, de três a quatro dias, podendo variar de dois a dez dias.

Após a colonização da nasofaringe, a probabilidade de desenvolver doença meningocócica invasiva dependerá da virulência da cepa, das condições imunitárias do hospedeiro e da capacidade de eliminação do agente na corrente sanguínea, pela ação de anticorpos séricos com atividade bactericida mediada pela ativação do complemento. O baço também exerce um importante papel na eliminação da bactéria na corrente sanguínea.

▶ PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

Persiste até que o meningococo desapareça da nasofaringe. Em geral, a bactéria é eliminada da nasofaringe em até 24 horas de antibioticoterapia adequada.

▶ SUSCETIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é geral, entretanto o grupo etário de maior risco é formado por crianças menores de 5 anos, principalmente as menores de 1 ano.

A doença meningocócica invasiva ocorre primariamente em pessoas suscetíveis recentemente colonizadas por uma cepa patogênica. Inúmeros fatores de risco têm sido associados, tais como: infecções respiratórias virais recentes (especialmente influenza), aglomeração no domicílio, residir em quartéis, dormir em acampamento militar ou em alojamentos de estudantes, tabagismo (passivo ou ativo), condições socioeconômicas menos privilegiadas e contato próximo com portadores. O risco de desenvolver doença invasiva entre contatos domiciliares de um doente é cerca de 500 a 800 vezes maior que na população geral.

Asplenia (anatômica ou funcional), deficiência de properdina, de C3 e de componentes terminais do complemento (C5 a C9) também estão associadas a maior risco de desenvolvimento de doença meningocócica. As pessoas com tais condições clínicas, em função da incapacidade de provocar a morte intracelular da bactéria, apresentam maior risco de episódios recorrentes de doença meningocócica e, portanto, são consideradas grupos prioritários para profilaxia com vacinas.

Em portadores, a colonização assintomática da nasofaringe por meningococos tipáveis e não tipáveis e por outras espécies de *Neisseria* – como, por exemplo, a *N. lactamica* – acaba funcionando como um processo imunizante e resulta em produção de anticorpos protetores (SÁFADI; BEREZIN; OSELKA, 2012).

▶ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção invasiva pela *N. meningitidis* pode apresentar amplo espectro clínico, que varia desde febre transitória e bacteremia oculta até formas fulminantes, com a morte do paciente em poucas horas após o início dos sintomas.

A meningite meningocócica e a meningococcemia são as formas clínicas mais frequentemente observadas, podendo ocorrer isoladamente ou associadas. A denominação doença meningocócica torna-se apropriada nesse contexto, sendo adotada internacionalmente.

O quadro de meningite pode se instalar em algumas horas, iniciado com intensa sintomatologia, ou mais paulatinamente, em alguns dias, acompanhado de outras manifestações (Quadro 1),

geralmente indistinguíveis de outras meningites bacterianas. A meningite meningocócica é a forma mais frequente de doença meningocócica invasiva e associa-se, em cerca de 60% dos casos, à presença de lesões cutâneas petequiais bastante características (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2010).

Em lactentes com meningite, a pesquisa de sinais meníngeos é extremamente difícil, e a rigidez de nuca nem sempre está presente. Nessas circunstâncias, deve-se realizar o exame cuidadoso da fontanela bregmática:

- Abaulamento e/ou aumento de tensão da fontanela, aliados a febre, irritabilidade, gemência, inapetência e vômitos.

Em lactentes jovens, sobretudo no período neonatal, a suspeita de meningite torna-se notadamente mais difícil, pois a sintomatologia e os dados de exame físico são os mais diversos possíveis:

- No recém-nascido, a febre nem sempre está presente.
- Observa-se, com frequência, hipotermia, recusa alimentar, cianose, convulsões, apatia e irritabilidade, que se alternam, respiração irregular e icterícia.

QUADRO 1 – Sinais e sintomas de meningite bacteriana e meningococemia

SINAIS/SINTOMAS	MENINGITE BACTERIANA (MENINGITE MENINGOCÓCICA E MENINGITE CAUSADA POR OUTRAS BACTÉRIAS)	DOENÇA MENINGOCÓCICA (MENINGITE MENINGOCÓCICA COM MENINGOCOCCEMIA)	MENINGOCOCCEMIA
Sinais e sintomas não específicos comuns			
Febre ^a			
Vômitos/náuseas			
Letargia			
Irritabilidade			
Recusa alimentar			
Cefaleia			
Dor muscular/articular			
Dificuldade respiratória			
Sinais e sintomas não específicos menos comuns			
Calafrios/tremores			
Dor abdominal/distensão/diarreia			NS
Dor/coriza no nariz, ouvido e/ou garganta			NS
Sinais e sintomas mais específicos			
Petéquias/sinais hemorrágicos ^b			
Rigidez na nuca			NS
Alteração no estado mental ^c			

continua

conclusão

SINAIS/SINTOMAS	MENINGITE BACTERIANA (MENINGITE MENINGOCÓCICA E MENINGITE CAUSADA POR OUTRAS BACTÉRIAS)	DOENÇA MENINGOCÓCICA (MENINGITE MENINGOCÓCICA COM MENINGOCOCCEMIA)	MENINGOCOCCEMIA
Tempo de enchimento capilar >2 segundos	NS		
Alteração na cor da pele	NS		
Choque			
Hipotensão	NS		
Dor na perna	NS		
Extremidades frias	NS		
Abaulamento da fontanela ^d			NS
Fotofobia			
Sinal de Kernig			
Sinal de Brudzinski			
Inconsciência			
Estado clínico precário/tóxico			
Paresia			
Deficit neurológico focal ^e			
Convulsões			
Sinais de choque			
<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de enchimento capilar >2 segundos • Alteração na coloração da pele • Taquicardia e/ou hipotensão • Dificuldade respiratória • Dor na perna • Extremidades frias • Estado clínico precário/tóxico • Estado de alteração mental/diminuição da consciência • Baixo débito urinário 			
<input type="checkbox"/> Sinais e sintomas presentes <input type="checkbox"/> Sinais e sintomas ausentes <input type="checkbox"/> NS Não se sabe se sinal/sintoma está NS presente (sem evidências científicas reportadas)			

Fonte: (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2010).

^aNem sempre presente, especialmente em recém-nascidos.

^bDeve-se estar ciente de que uma erupção pode ser menos visível em tons de pele mais escuras – verificar solas dos pés e mãos.

^cInclui delírio, confusão, sonolência e diminuição da consciência.

^dRelevante apenas em crianças menores de 2 anos.

^eIncluindo o envolvimento do nervo craniano e a anormalidade da pupila.

Em 15% a 20% dos pacientes com doença meningocócica, identificam-se formas de evolução muito rápidas, geralmente fulminantes, devidas somente à septicemia meningocócica, sem meningite, e que se manifestam por sinais clínicos de choque e coagulação intravascular disseminada (CIVD), caracterizando a síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Trata-se de um quadro de instalação repentina, que se inicia com febre, cefaleia, mialgia e vômitos, seguidos de palidez, sudorese, hipotonia muscular, taquicardia, pulso fino e rápido, queda de pressão arterial, oligúria e má perfusão periférica.

Suspeita-se da síndrome Waterhouse-Friderichsen nos quadros de instalação precoce, em doente com sinais clínicos de choque e extensas lesões purpúricas. A CIVD que se associa determina aumento da palidez, prostração, hemorragias, taquicardia e taquipneia.

Um rash maculopapular, não petequeial, difícil de distinguir de um exantema de origem viral, e geralmente de curta duração, pode estar presente no início do quadro em até 15% das crianças com meningococemia.

No Quadro 1, são apresentados os principais sinais e sintomas observados nos casos de meningite bacteriana (meningite meningocócica e meningite causada por outras bactérias) e doença meningocócica (meningite meningocócica e/ou meningococemia) (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2010).

► COMPLICAÇÕES

As convulsões estão presentes em 20% das crianças com meningite meningocócica. A ocorrência, assim como a presença de sinais neurológicos focais, é menos frequente que nas meningites por pneumococo ou por *Haemophilus influenzae* sorotipo B.

Nos casos de meningococemia, o coma pode sobrevir em algumas horas. Associa-se a elevadas taxas de letalidade, geralmente acima de 40%, sendo a maioria dos óbitos nas primeiras 48 horas do início dos sintomas.

► DIAGNÓSTICO

Diagnóstico laboratorial

Os principais exames para o esclarecimento diagnóstico de casos suspeitos são:

- **Cultura:** pode ser realizada com diversos tipos de fluidos corporais, principalmente líquido cefalorraquidiano (LCR), sangue e raspado de lesões petequeais. É considerada padrão-ouro para diagnóstico da doença meningocócica por ter alto grau de especificidade. Tem como objetivo o isolamento da bactéria para identificação da espécie, e posteriormente o sorogrupo, o sorotipo e o sorosubtipo do meningococo invasivo.
- **Bacterioscopia direta:** pode ser realizada a partir do LCR e de outros fluidos corpóreos normalmente estéreis e de raspagem de petéquias. A coloração do LCR pela técnica de Gram permite, ainda que com baixo grau de especificidade, caracterizar morfológica e tintorialmente as bactérias presentes – no caso do meningococo, um diplococo Gram-negativo.
- **Aglutinação pelo látex:** detecta o antígeno bacteriano em amostras de LCR. Partículas de látex, sensibilizadas com antissoros específicos, permitem, por técnica de aglutinação rápida (em lâmina ou placa), detectar o antígeno bacteriano nas amostras. Pode ocorrer resultado

falso-positivo, em indivíduos portadores do fator reumático ou em reações cruzadas com outros agentes.

- **Reação em cadeia da polimerase (PCR):** detecta o DNA da *N. meningitidis* presente nas amostras clínicas (LCR, soro, sangue total e fragmentos de tecidos). Também permite a genogrupagem dos sorogrupos do meningococo. A PCR em tempo real (qPCR) é uma modificação da técnica tradicional de PCR que identifica o DNA-alvo com maior sensibilidade e especificidade e em menor tempo de reação.

Mais informações sobre os procedimentos técnicos para coleta de amostras, fluxos laboratoriais, informações sobre conservação e transporte de amostras, bem como detalhamento sobre os principais exames realizados para diagnóstico das meningites, encontram-se no Anexo A do texto “Outras meningites”.

Diagnóstico diferencial

Dependerá da forma de apresentação da doença.

- Nas formas clínicas mais leves, bacteremia sem sepse, o diagnóstico deve ser feito com doenças exantemáticas, principalmente as virais e as doenças do trato respiratório superior.
- Para meningocemia, os principais diagnósticos são sepse de outras etiologias, febres hemorrágicas (dengue, febre amarela, hantavirose), febre maculosa, leptospirose forma íctero-hemorrágica (doença de Weill), malária (*Plasmodium falciparum*) e endocardite bacteriana. Nas meningites, o diagnóstico diferencial principal deve ser feito com outros agentes causadores, principalmente o *Streptococcus pneumoniae* e o *H. influenzae*, além das formas virais e de outras causas de meningoencefalite.

▶ TRATAMENTO

A antibioticoterapia deve ser instituída o mais precocemente possível, de preferência, logo após a punção lombar e a coleta de sangue para hemocultura. O uso de antibiótico deve ser associado a outros tipos de tratamento de suporte, como reposição de líquidos e cuidadosa assistência.

O Quadro 2 apresenta a recomendação de antibioticoterapia para casos de doença meningocócica em crianças e adultos (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019). Estes medicamentos constam no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), e estão disponíveis no hiperlink: <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf> (BRASIL, 2020a).

QUADRO 2 – Recomendação de antibioticoterapia para casos de doença meningocócica

GRUPO ETÁRIO	ANTIBIÓTICOS	DOSE (ENDOVENOSA)	INTERVALO	DURAÇÃO
Crianças	Penicilina ou	200.000 UI/kg/dia a 400.000 UI/kg/dia	4 em 4 horas	5 a 7 dias
	Ampicilina ou	200 mg/kg/dia a 300 mg/kg/dia	6 em 6 horas	
	Ceftriaxona	100 mg/kg/dia	12 em 12 horas	
Adultos	Ceftriaxona	2 g	12 em 12 horas	7 dias

Fonte: (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019).

O uso de corticoide nas situações de choque é discutível, pois há controvérsias a respeito da influência favorável ao prognóstico.

► VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Objetivos

- Monitorar a situação epidemiológica da doença meningocócica no País.
- Detectar surtos precocemente.
- Orientar a utilização e avaliar a efetividade das medidas de prevenção e controle.
- Monitorar a prevalência dos sorogrupos e sorotipos de *N. meningitidis* circulantes.
- Monitorar o perfil da resistência bacteriana das cepas de *N. meningitidis* identificadas.
- Produzir e disseminar informações epidemiológicas.

► DEFINIÇÃO DE CASO

Suspeito

Em crianças abaixo de 1 ano de idade e adultos com febre, cefaleia, vômitos, rigidez da nuca e outros sinais de irritação meníngea (Kernig e Brudzinski), convulsões e/ou manchas vermelhas no corpo.

Nos casos de meningococemia, atentar para eritema/exantema, além de sinais e sintomas inespecíficos (sugestivos de septicemia), como hipotensão, diarreia, dor abdominal, dor em membros inferiores, mialgia, rebaixamento do sensório, entre outros.

Em crianças menores de 1 ano de idade, os sintomas clássicos referidos podem não ser tão evidentes. É importante considerar, para a suspeita diagnóstica, sinais de irritabilidade, como choro persistente, e verificar a existência de abaulamento de fontanela.

Confirmado

- Todo paciente que cumpra os critérios de caso suspeito e cujo diagnóstico seja confirmado por meio dos exames laboratoriais específicos: cultura, e/ou PCR, e/ou látex.
- Ou todo paciente que cumpra os critérios de caso suspeito e que apresente história de vínculo epidemiológico com caso confirmado laboratorialmente para *N. meningitidis* por um dos exames laboratoriais específicos, mas que não tenha realizado nenhum deles.
- Ou todo paciente que cumpra os critérios de caso suspeito com bacterioscopia da amostra clínica com presença de diplococo Gram-negativo.
- Ou todo paciente que cumpra os critérios de caso suspeito com clínica sugestiva de doença meningocócica com presença de petéquias/sufusões hemorrágicas (meningococemia).

Descartado

Caso suspeito com diagnóstico confirmado para outra doença.

► NOTIFICAÇÃO

Doença de notificação compulsória em até 24 horas para as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde. Os surtos, os aglomerados de casos (*clusters*) ou óbitos são de notificação imediata.

Todos os casos suspeitos ou confirmados devem ser notificados às autoridades competentes, por profissionais da área de assistência, vigilância, e por aqueles de laboratórios públicos e privados, por intermédio de contato por telefone, fax, e-mail, ou outras formas de comunicação. A notificação deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), por meio do preenchimento da **Ficha de Investigação de Meningite**.

► INVESTIGAÇÃO

Deve ser realizada para obtenção de informações quanto à caracterização clínica do caso (incluindo a análise dos exames laboratoriais) e as possíveis fontes de transmissão da doença.

A Ficha de Investigação de Meningite é o instrumento utilizado para a investigação. Todos os seus campos devem ser criteriosamente preenchidos, mesmo se a informação for negativa. Outras informações podem ser incluídas conforme a necessidade.

► ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO

Identificação do paciente

Preencher todos os campos referentes à notificação (dados gerais, do caso e de residência).

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

As fontes de coleta de dados são entrevista com o profissional de saúde que atendeu o caso, dados do prontuário, entrevista de familiares e pacientes, quando possível, e pessoas identificadas na investigação como contato próximo do caso.

Para confirmar a suspeita diagnóstica

- Verificar se as informações se enquadram na definição de caso.
- Verificar os resultados de exames de sangue/soro, e/ou LCR, e/ou raspados de lesões petequiais encaminhados ao laboratório.
- Verificar a evolução clínica do paciente.

Para identificação da área de transmissão

Coletar informações na residência e nos locais usualmente frequentados pelos indivíduos acometidos (creches, escolas, locais de trabalho, quartéis, igrejas, e outros pontos de convívio social em que pode haver contato próximo e prolongado com outras pessoas), considerando o período anterior a 15 dias do adoecimento, para identificar possíveis fontes de infecção.

Para determinação da extensão da área de transmissão

Em relação à identificação do risco de propagação da transmissão:

- Identificar todos os contatos próximos e prolongados do caso.
- Investigar a existência de casos secundários e coprimários.

- Verificar histórico vacinal do paciente e dos contatos.
- Avaliar a cobertura vacinal do município.

Coleta e remessa de material para exames

- A coleta de espécimes clínicos (LCR, sangue, e/ou lesões petequiais) para o diagnóstico laboratorial deve ser realizada logo após a suspeita clínica de doença meningocócica, preferencialmente antes do início do tratamento com antibiótico.
- A adoção imediata do tratamento adequado não impede a coleta de material para o diagnóstico etiológico, mas recomenda-se que a coleta das amostras seja feita o mais próximo possível do momento do início do tratamento.
- O material coletado em meio estéril deve ser processado inicialmente no laboratório local para orientação da conduta médica. Subsequentemente, esse material e/ou a cepa de *N. meningitidis* já isolada deverá ser encaminhada ao Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) para realização de diagnóstico mais específico.
- O LCR deve ser coletado exclusivamente por médico especializado seguindo as normas técnicas e os fluxos recomendados no Anexo A do texto “Outras meningites”.
- Nem sempre é possível aguardar os resultados laboratoriais para instituição das medidas de controle cabíveis, embora sejam imprescindíveis para confirmação do caso, direcionamento das medidas de controle e orientação para o encerramento das investigações.

É obrigatória a coleta de material clínico do paciente para realização dos exames laboratoriais a fim de confirmar o diagnóstico etiológico e identificar o sorogrupo de *N. meningitidis* circulante.

Análise de dados

Essa é uma etapa fundamental da investigação epidemiológica e corresponde à interpretação dos dados coletados em seu conjunto. Essa análise deverá ser orientada por algumas perguntas, tais como:

- Qual foi – ou quais foram – a(s) fonte(s) de infecção?
- O caso sob investigação transmitiu a doença para outra(s) pessoa(s)?
- Trata-se de caso(s) isolado(s) ou de um surto?
- Existem medidas de controle a serem executadas?

Isso significa que a investigação epidemiológica não se esgota no preenchimento da ficha de investigação de um caso. A análise rotineira dos dados registrados no banco do Sinan é considerada atividade fundamental para que se alcance o objetivo final da vigilância epidemiológica, que é o controle das doenças.

Algumas atividades consideradas inerentes à vigilância da doença meningocócica são:

- Acompanhamento semanal do número de casos de doença meningocócica, por município, para detectar surtos.
- Análise da situação epidemiológica da doença meningocócica utilizando os indicadores de morbimortalidade: incidência, mortalidade e letalidade por faixa etária, sazonalidade, sorogrupo circulante, entre outros.

- Análise de indicadores operacionais da vigilância: oportunidade de realização da quimioprofilaxia, oportunidade de investigação e encerramento dos casos, percentual de casos confirmados por critério laboratorial, percentual de casos com sorogrupo identificado, cobertura vacinal, entre outros.

Encerramento de caso

Deve ocorrer após a verificação de todas as informações necessárias para a conclusão do caso, no prazo de 60 dias após a notificação. O encerramento de um caso de doença meningocócica pode ser realizado pelos seguintes critérios:

Critérios laboratoriais específicos

- **Cultura, PCR e látex:** caso com identificação da *N. meningitidis* na cultura de amostras clínicas, ou com detecção do DNA da bactéria por PCR na amostra clínica, ou com presença de antígenos bacterianos na amostra clínica detectados por látex.

Critérios laboratoriais inespecíficos

- **Bacterioscopia:** caso com presença de diplococos Gram-negativos na amostra clínica.
- **Vínculo epidemiológico:** caso sem exames laboratoriais positivos, mas que teve contato próximo com caso confirmado por critério laboratorial específico em um período anterior, de até 15 dias, ao aparecimento dos sintomas.
- **Clínico:** caso de meningococemia ou de meningite meningocócica associada à meningococemia, sem exames laboratoriais positivos.
- **Necropsia:** óbito com achados anatomopatológicos compatíveis com meningite meningocócica e/ou meningococemia.

Relatório final

Os dados da investigação em situações de surto, aglomerados de casos (*clusters*) ou óbitos deverão ser sumarizados em um relatório com informações a respeito da distribuição dos casos por tempo, lugar e pessoa.

► MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Objetivos

- Prevenir casos secundários entre os contatos próximos de um caso suspeito de doença meningocócica.
- Prevenir caso de doença meningocócica entre crianças e adolescentes.

Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia, embora não assegure efeito protetor absoluto e prolongado, tem sido adotada como medida eficaz na prevenção de casos secundários. Os casos secundários são raros e, geralmente, ocorrem nas primeiras 48 horas a partir do primeiro caso.

O risco de doença entre os contatos próximos é maior durante os primeiros dias após o início da doença, o que requer que a quimioprofilaxia seja administrada o mais rápido possível.

Está indicada para os contatos próximos de casos suspeitos de doença meningocócica (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2018).

Contatos próximos são os moradores do mesmo domicílio, indivíduos que compartilham o mesmo dormitório (em alojamentos, quartéis, entre outros), comunicantes de creches e escolas, e pessoas diretamente expostas às secreções do paciente.

A quimioprofilaxia também está indicada para o paciente no momento da alta ou na internação no mesmo esquema preconizado para os contatos próximos, exceto se o tratamento da doença foi realizado com ceftriaxona.

Não há recomendação para os profissionais da área de saúde que atenderam o caso de doença meningocócica, exceto para aqueles que realizaram procedimentos invasivos (intubação oro-traqueal, passagem de cateter nasogástrico) sem utilização de equipamento de proteção individual (EPI) adequado.

O antibiótico de escolha para a quimioprofilaxia é a rifampicina, que deve ser administrada em dose adequada e simultaneamente a todos os contatos próximos, preferencialmente até 48 horas da exposição à fonte de infecção (doente), considerando o prazo de transmissibilidade e o período de incubação da doença.

Alternativamente, outros antibióticos podem ser utilizados para a quimioprofilaxia (Quadro 3). A recomendação para uso preferencial e/ou restrito da rifampicina, além do tratamento da tuberculose no País, visa evitar a seleção de cepas resistentes de meningococos.

Em relação às gestantes, esse medicamento tem sido utilizado para quimioprofilaxia, pois não há evidências de que a rifampicina possa apresentar efeitos teratogênicos. A relação risco/benefício do uso de antibióticos pela gestante deverá ser avaliada pelo médico assistente.

Estes medicamentos constam no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Rename, e estão disponíveis no hiperlink: <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf> (BRASIL, 2020a).

QUADRO 3 – Esquema quimioprofilático indicado para doença meningocócica

DROGA	IDADE	DOSE	INTERVALO	DURAÇÃO
Rifampicina	<1 mês	5 mg/kg/dose	12 em 12 horas	2 dias
	Crianças ≥1 mês e adultos	10 mg/kg/dose (máximo de 600 mg)	12 em 12 horas	
Ceftriaxona	<12 anos	125 mg; intramuscular	Dose única	
	≥12 anos	250 mg; intramuscular		
Ciprofloxacino	>18 anos	500 mg; uso oral	Dose única	

Fonte: (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019).

Todos os contatos próximos de um caso de doença meningocócica, independentemente do estado vacinal, deverão receber a quimioprofilaxia. É importante observar o cartão de vacina, pois crianças e adolescentes que não são vacinados devem receber a quimioprofilaxia e atualizar o cartão vacinal conforme preconizado pelo Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde (PNI/MS).

► IMUNIZAÇÃO

A vacinação é considerada a forma mais eficaz na prevenção da doença, e as vacinas contra o meningococo são sorogrupo ou sorosubtipo específicas.

São utilizadas na rotina para imunização e também para controle de surtos.

Vacina meningocócica C (Conjugada)

Está disponível no Calendário Nacional de Vacinação do Programa Nacional de Imunizações e introduzida na vacinação de rotina desde o ano 2010. O esquema vacinal consiste de duas doses, aos 3 e 5 meses de idade, com intervalo de 60 dias entre as doses, mínimo de 30 dias. Uma dose de reforço é recomendada aos 12 meses de idade, podendo ser administrada até os 4 anos de idade. Em 2017, foi incorporada a vacina meningocócica C (Conjugada) para adolescentes de 11 a 14 anos, como dose única ou reforço, de acordo com a situação vacinal. Atualmente, a vacina meningocócica C (Conjugada), encontra-se disponibilizada para os adolescentes de 11 e 12 anos de idade a vacina meningocócica ACWY (Conjugada) a partir de 2020.

Também é ofertada nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie), sendo recomendada nas seguintes situações (BRASIL, 2019):

- Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas
- Deficiência de complemento e frações
- Terapia com eculizumabe
- Pessoa com HIV/aids
- Imunodeficiências congênitas e adquiridas
- Transplante de células-tronco hematopoiéticas
- Transplante de órgãos sólidos
- Fístula líquórica e derivação ventrículo-peritoneal (DVP)
- Implante de cóclea
- Microbiologista
- Trissomias
- Doenças de depósito
- Hepatopatia crônica
- Doença neurológica incapacitante

Dependendo da situação epidemiológica, a vacina poderá ser administrada para pacientes com condições de imunodepressão contempladas nas indicações do Crie.

É contraindicada para pessoas com hipersensibilidade a qualquer componente deste imunobiológico. Os eventos adversos são eritema, enduração e dor/sensibilidade no local da injeção, febre baixa e irritabilidade, sonolência, alteração no sono, perda de apetite, diarreia, vômitos, cefaleia, vesículas, dermatite (inflamação da pele), urticária e prurido. Há relatos raros de petéquias e púrpuras (manchas purpúreas na pele e nas mucosas) (BRASIL, 2020d).

Vacina meningocócica ACWY (conjugada)

Está disponível no Calendário Nacional de Vacinação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) para a prevenção da doença sistêmica causada pelas *Neisseria meningitidis* dos sorogrupos A, C, W ou Y. A vacinação é recomendada para adolescentes na faixa etária de 11 e 12 anos de idade (BRASIL, 2020e, 2020f).

Essa vacina também é indicada nos Crie para pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) em uso de eculizumabe (BRASIL, 2019).

Além das contraindicações comuns a todo imunobiológico, não há contraindicações específicas para a vacina meningocócica ACWY (conjugada).

► MANEJO E CONTROLE DE SURTO

Os surtos de doença meningocócica estão entre as situações mais desafiadoras para as autoridades de saúde pública, devido ao potencial de grande morbidade e mortalidade, com muita repercussão social e nos meios de comunicação.

As respostas sanitárias variam em cada surto e dependerão da identificação, ou não, de vínculo epidemiológico entre os casos, das faixas etárias acometidas, da distribuição geográfica e de outros riscos.

O objetivo do manejo dos surtos de doença meningocócica é interromper a cadeia de transmissão e evitar a ocorrência de novos casos.

No Quadro 4, é apresentado um glossário com o significado de termos importantes para investigação de surto de doença meningocócica (BARROSO *et al.*, 1998; MBAEYI *et al.*, 2019; WALDMAN, 1998).

QUADRO 4 – Glossário de termos importantes na investigação de surtos de doença meningocócica

TERMOS	DEFINIÇÃO
Caso primário	Paciente com doença meningocócica sem história de contato com caso suspeito ou confirmado.
Caso coprimário	Contato próximo que adoece nas primeiras 24 horas do início da manifestação clínica do caso primário.
Caso secundário	Contato próximo que adoece após 24 horas do início da manifestação clínica do caso primário.
Portador	Indivíduo colonizado, na nasofaringe, pela <i>N. meningitidis</i> , sem manifestação clínica da doença.
Surto	Ocorrência de casos além do que é esperado para a população ou determinado grupo de indivíduos, em um período específico do tempo, que atendem aos critérios de surtos comunitários ou institucionais estabelecidos.

continua

conclusão

TERMOS	DEFINIÇÃO
Surto comunitário	Ocorrência de três ou mais casos primários, do mesmo sorogrupo, confirmados por critério laboratorial específico (cultura e/ou PCR), em período inferior ou igual a três meses, em residentes da mesma área geográfica, que não sejam comunicantes entre si, resultando em uma taxa de ataque primária ≥ 10 casos/100 mil habitantes.
Surto institucional	Ocorrência de três ou mais casos, do mesmo sorogrupo, confirmados por critério laboratorial específico (cultura e/ou PCR), em período inferior ou igual a três meses, entre pessoas que compartilham o mesmo ambiente (trabalho, escola, ou outra instituição), mas que não tenham contato estabelecido umas com as outras, resultando em uma taxa de ataque primária ≥ 10 casos/100 mil habitantes.
Taxa de ataque primária (casos/100 mil habitantes)	$TA = \frac{[(\text{casos primários do mesmo sorogrupo confirmados no período } \leq 3 \text{ meses}) / (\text{população sob risco})] \times 100.000.}{}$ <p>Os casos secundários devem ser excluídos, e cada grupo de casos coprimários deve ser considerado como um caso.</p>

Fonte: (BARROSO *et al.*, 1998; MBAEYI *et al.* 2019; WALDMAN, 1998).

RECOMENDAÇÕES PARA O BLOQUEIO VACINAL

A vacinação de bloqueio está indicada nas situações em que haja a caracterização de um surto de doença meningocócica (Quadro 4), para o qual seja conhecido o sorogrupo responsável por meio de confirmação laboratorial específica (cultura e/ou PCR) e haja vacina eficaz disponível.

A vacinação somente será utilizada a partir de decisão conjunta das três esferas de gestão, e a estratégia de vacinação será definida considerando a análise epidemiológica, as características da população e a área geográfica de ocorrência dos casos.

Todos os procedimentos relacionados com a realização das ações de vacinação deverão estar de acordo com as normas técnicas preconizadas pelo Programa Nacional de Imunização.

Após a vacinação, são necessários de sete a dez dias para a obtenção de títulos protetores de anticorpos. Casos ocorridos em pessoas vacinadas, no período de até dez dias após a vacinação, não devem ser considerados falhas da vacinação. Esses casos podem acontecer, visto que o indivíduo pode ainda não ter produzido imunidade ou estar em período de incubação da doença, que varia de dois a dez dias.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Meningococcal infections. *In*: KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed). **Red Book**: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018. p. 550-560.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional**

de Medicamentos Essenciais: Rename 2020. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020a. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 7 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Calendário de Vacinação da Criança.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020b. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/04/Calendario-Vacinacao-2020-Crianca.pdf>. Acesso em: 7 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Nota informativa nº 135-SEI/2017:** Informa as mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para o ano de 2018. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: https://saude.es.gov.br/Media/sesa/Imuniza%C3%A7%C3%A3o/SEI_MS%20-%20Nota%20Informativa%20135%20-%20mudancas%20no%20calendario%20nacional%20de%20vacinacao%202018.pdf. Acesso em: 7 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Instrução Normativa Referente ao Calendário Nacional de Vacinação 2020.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020c. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/04/Instrucao-Normativa-Calendario-Vacinal-2020.pdf>. Acesso em: 7 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doença Transmissíveis. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais.** 5. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf>. Acesso em: 7 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doença Transmissíveis. **Manual de Vigilância epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação.** 4. ed. atual. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020d. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/julho/07/manual_eventos_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf. Acesso em: 22 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doença Transmissíveis. **Calendário de Vacinação do Adolescente.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020e. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/03/Calendario-Vacinacao-Adolescente.pdf>. Acesso em: 7 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Orientações técnico-operacionais para a Vacinação dos Adolescentes com a Vacina Meningocócica ACWY (conjugada).** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020f. Disponível em: <https://www.cosemsg.org.br/site/index.php/todas-as-noticias-do-cosems/63-ultimas-noticias-do-cosems/2686-informe-tecnico-vacina-meningococica-acwy-conjugada>. Acesso em: 7 jan. 2021.

GAGLIARDI, Rubens J.; TAKAYANAGUI, Osvaldo M. **Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia.** 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

HARRISON, L. H.; GRANOFF, D. M.; POLLARD, A.J. Meningococcal vaccines. *In*: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A.; EDWARDS, K. M. **Plotkin's Vaccines**. 7th ed. Philadelphia: Saunders: Elsevier, 2018. p. 921-981

MBAEYI, S. A. *et al.* Epidemiology of Meningococcal Disease Outbreaks in the United States, 2009–2013. **Clinical Infectious Diseases**, v. 68, n. 4, p. 580-585, 1 fev. 2019.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Bacterial meningitis and meningococcal septicemia**, 2010. (NICE clinical guideline, 102). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg102/resources/meningitis-bacterial-and-meningococcal-septicaemia-in-under-16s-recognition-diagnosis-and-management-pdf-35109325611205>. Acesso em: 23 dez. 2013.

SÁFADI, M. A. P.; BEREZIN, E. N.; OSELKA, G. W. A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n 3, p. 195-202, 23 maio 2012.

WALDMAN, E. A. **Vigilância em Saúde Pública**. São Paulo: USP, 1998. (Série Saúde & Cidadania).

MENINGITES BACTERIANAS

CID-10: G00.0 – meningite por *Haemophilus influenzae*;
G00.1 – meningite pneumocócica; G00.2 – G00.9 – meningite por outras bactérias

CARACTERÍSTICAS GERAIS

► DESCRIÇÃO

Processo inflamatório das meninges, membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal, causado por bactérias.

► AGENTES ETIOLÓGICOS

Pode ser causada por uma grande variedade de bactérias. A prevalência de cada bactéria está associada a um dos seguintes fatores:

- Idade do paciente, porta de entrada ou foco séptico inicial.
- Tipo e localização da infecção no sistema nervoso central (SNC).
- Estado imunitário prévio.
- Situação epidemiológica local.

► PRINCIPAIS AGENTES BACTERIANOS CAUSADORES DE MENINGITE

***Neisseria meningitidis* (meningococo)**

No Brasil, é a principal causa de meningite bacteriana (tratada em capítulo sobre “Doença meningocócica”).

***Streptococcus pneumoniae* (pneumococo)**

Bactéria Gram-positiva com característica morfológica esférica (cocos), disposta aos pares. É alfa-hemolítico e não agrupável. Tem mais de 90 sorotipos capsulares, imunologicamente distintos, que causam doença pneumocócica invasiva (meningite, pneumonia bacterêmica, seps e artrite) e não invasiva (sinusite, otite média aguda, conjuntivite, bronquite e pneumonia).

Haemophilus influenzae

Bactéria Gram-negativa que pode ser classificada em seis sorotipos (A, B, C, D, E, F), a partir da diferença antigênica da cápsula polissacarídica. O *H. influenzae*, desprovido de cápsula, encontra-se nas vias respiratórias de forma saprófita, podendo causar infecções assintomáticas ou doenças não invasivas, tais como bronquite, sinusites e otites, tanto em crianças quanto em adultos.

Outras bactérias

Destacam-se: *Mycobacterium tuberculosis*; *Streptococcus* sp. – especialmente os do grupo B; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Klebsiella pneumoniae*; *Enterobacter* sp.; *Salmonella* sp.; *Proteus* sp.

▶ RESERVATÓRIO

O principal é o ser humano.

▶ MODO DE TRANSMISSÃO

Geralmente, de pessoa a pessoa, por meio das vias respiratórias, por gotículas e secreções da nasofaringe.

▶ PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Em geral, de dois a dez dias; em média, três a quatro dias, podendo haver alguma variação em função do agente etiológico responsável.

▶ PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

É variável, dependendo do agente infeccioso e da instituição do diagnóstico e do tratamento.

▶ SUSCETIBILIDADE, VULNERABILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é geral. Crianças menores de 5 anos, principalmente as menores de 1 ano, e pessoas maiores de 60 anos são mais suscetíveis à doença.

Em relação à meningite pneumocócica, idosos e indivíduos portadores de quadros crônicos ou de doenças imunossupressoras – tais como síndrome nefrótica, asplenia anatômica ou funcional, insuficiência renal crônica, diabetes *mellitus* e infecção pelo HIV – apresentam maior risco de adoecimento.

No caso do pneumococo, *H. influenzae* sorotipo B e *M. tuberculosis*, a imunidade é conferida por meio de vacinação específica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico, em geral, é grave e caracteriza-se por febre, cefaleia, náusea, vômito, rigidez de nuca, prostração e confusão mental, sinais de irritação meníngea, acompanhadas de alterações do líquido cefalorraquidiano (LCR).

No curso da doença, podem surgir delírio e coma. Dependendo do grau de comprometimento encefálico (meningoencefalite), o paciente poderá apresentar também convulsões, paralisias, tremores, transtornos pupilares, hipoacusia, ptose palpebral e nistagmo. Casos fulminantes com sinais de choque também podem ocorrer.

A irritação meníngea associa-se aos seguintes sinais:

- **Sinal de Kernig** – resposta em flexão da articulação do joelho, quando a coxa é colocada em certo grau de flexão, relativamente ao tronco. Há duas formas de se pesquisar esse sinal:
 - ▶ Paciente em decúbito dorsal – eleva-se o tronco, fletindo-o sobre a bacia; há flexão da perna sobre a coxa e desta sobre a bacia.
 - ▶ Paciente em decúbito dorsal – eleva-se o membro inferior em extensão, fletindo-o sobre a bacia; após pequena angulação, há flexão da perna sobre a coxa. Essa variante se denomina, também, manobra de Laségue.
- **Sinal de Brudzinski** – flexão involuntária da perna sobre a coxa e desta sobre a bacia, ao se tentar fletir a cabeça do paciente.
- **Processo inflamatório das meninges** – membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal, causado por bactérias. Crianças de até 9 meses poderão não apresentar os sinais clássicos de irritação meníngea. Nesse grupo, outros sinais e sintomas permitem a suspeita diagnóstica, tais como: febre, irritabilidade ou agitação, choro persistente, grito meníngeo (criança grita ao ser manipulada, principalmente quando se fletem as pernas para trocar a fralda) e recusa alimentar, acompanhada ou não de vômitos, convulsões e abaulamento da fontanela.

As informações sobre as manifestações clínicas da doença meningocócica estão tratadas em texto específico sobre o tema.

▶ COMPLICAÇÕES

As principais complicações são perda da audição, distúrbio de linguagem, retardo mental, anormalidade motora e distúrbios visuais.

DIAGNÓSTICO

▶ DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os principais exames para o esclarecimento diagnóstico de casos suspeitos de meningite bacteriana são:

- Cultura (padrão-ouro): LCR, sangue e raspado de lesões petequiais.
- Reação em cadeia da polimerase (PCR) – LCR, soro e outros materiais biológicos.
- Aglutinação pelo látex: LCR.
- Bacterioscopia direta: LCR e outros fluidos estéreis.
- Exame quimio citológico do líquor.

O aspecto do líquor normal é límpido e incolor, como “água de rocha”. Nos processos infecciosos, ocorre o aumento de elementos figurados (células), causando turvação, cuja intensidade varia de acordo com a quantidade e o tipo dessas células (Quadro 1) (DIMAS; PUCCIONI-SOHLER, 2008; PIVA; GARCIA, 2014).

No Anexo A, estão apresentados os procedimentos técnicos para coleta de amostras, fluxos laboratoriais, informações sobre conservação e transporte de amostras, e detalhamento sobre os principais exames realizados para diagnóstico das meningites bacterianas.

QUADRO 1 – Alterações encontradas no líquido cefalorraquidiano (LCR) para meningites bacterianas

CARACTERÍSTICAS	MENINGITE POR OUTRAS BACTÉRIAS	MENINGITE TUBERCULOSA	VALORES DE REFERÊNCIA
Aspecto	Turvo	Límpido ou ligeiramente turvo (opalescente)	Límpido
Cor	Branca-leitosa ou ligeiramente xantocrômica	Incolor ou xantocrômica	Incolor, cristalino ("água de rocha")
Cloretos	Diminuídos	Diminuídos	680 mEq/L a 750 mEq/L
Glicose	Diminuída	Diminuída	45 mg/dL a 100 mg/dL
Proteínas totais	Aumentadas	Aumentadas	15 mg/dL a 50 mg/dL
Globulinas	Positiva (gamaglobulina)	Positiva (alfa e gamaglobulinas)	Negativa
Leucócitos	200 a milhares (neutrófilos)	25 a 500 (linfócitos)	0 mm ³ a 5 mm ³

Fonte: (DIMAS; PUCCIONI-SOHLER, 2008; PIVA; GARCIA, 2014).

TRATAMENTO

O tratamento com antibiótico deve ser instituído assim que possível. A adoção imediata do tratamento com antibiótico não impede a coleta de material para o diagnóstico etiológico, seja LCR, sangue ou outros espécimes clínicos, mas recomenda-se que a coleta das amostras seja feita, preferencialmente, antes de iniciar o tratamento ou o mais próximo possível desse momento.

O tratamento precoce e adequado dos casos reduz significativamente a letalidade da doença e é importante para o prognóstico satisfatório.

O uso de antibiótico deve ser associado a outros tipos de tratamento de suporte, como reposição de líquidos e cuidadosa assistência.

De maneira geral, o tratamento antibacteriano é feito de maneira empírica, pois o agente etiológico é desconhecido. Toma-se como base o conhecimento dos agentes bacterianos prevalentes na comunidade, assim como seu perfil de suscetibilidade antimicrobiana, nas diversas faixas etárias.

A duração do tratamento com antibiótico em pacientes com meningite bacteriana varia de acordo com o agente isolado e deve ser individualizada de acordo com a resposta clínica.

O esquema de tratamento recomendado para doença meningocócica está apresentado no capítulo específico sobre o tema.

► PARA LACTENTES COM ATÉ 2 MESES DE IDADE

Nessa faixa etária, utiliza-se, inicialmente, a associação da ampicilina com uma cefalosporina de terceira geração (cefotaxima). A ceftriaxona deve ser evitada no período neonatal, por competir com a bilirrubina.

Outra opção é iniciar o tratamento com associação de ampicilina com um aminoglicosídeo – gentamicina ou ampicilina. Essa associação é empregada não só pelo espectro de cada antibiótico em si, mas também devido ao sinergismo que apresenta contra algumas enterobactérias também responsáveis por meningite nessa faixa etária. Alternativamente, pode-se empregar, em vez da ampicilina, a penicilina.

Caso o diagnóstico etiológico seja estabelecido pela cultura do LCR, pode-se então usar um único antibiótico, e sua escolha dependerá do antibiograma.

O Quadro 2 apresenta a dose preconizada segundo antibacteriano para lactentes com menos de 2 meses de idade com meningite bacteriana. Estes medicamentos constam no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Rename, e estão disponíveis no hiperlink <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf> (FOCACCIA, 2015; BRASIL, 2020a).

QUADRO 2 – Dose preconizada dos antibacterianos em lactentes com menos de 2 meses de idade com meningite bacteriana

ANTIBIÓTICO	IDADE	DOSE DIÁRIA (ENDOVENOSA)	INTERVALO (HORAS)
Ampicilina	≤7 dias (peso <2.000 g)	100 mg/kg/dia	12 em 12
	≤7 dias (peso >2.000 g)	150 mg/kg/dia	8 em 8
	>7 dias (peso <2.000 g)	150 mg a 200 mg/kg/dia	8 em 8
	>7 dias (peso >2.000 g)	200 mg a 300 mg/kg/dia	6 em 6
Penicilina cristalina	≤7 dias (peso <2.000 g)	100.000 UI/kg/dia	12 em 12
	≤7 dias (peso >2.000 g)	150.000 UI/kg/dia	8 em 8
	>7 dias (peso <2.000 g)	150.000 UI/kg/dia	8 em 8
	>7 dias (peso >2.000 g)	200.000 UI/kg/dia	6 em 6
Cefotaxima	≤7 dias	100 mg a 150 mg/kg/dia	12 em 12
	>7 dias	200 mg/kg/dia	6 em 6
Amicacina	≤7 dias (peso <2.000 g)	15 mg/kg/dia	12 em 12
	≤7 dias (peso >2.000 g)	20 mg/kg/dia	12 em 12
	>7 dias	30 mg/kg/dia	8 em 8
Gentamicina	≤7 dias (peso <2.000 g)	5 mg/kg/dia	12 em 12
	≤7 dias (peso >2.000 g)	7,5 mg/kg/dia	12 em 12
	>7 dias	7,5 mg/kg/dia	8 em 8

Fonte: (FOCACCIA, 2015).

► PARA CRIANÇAS COM MAIS DE 2 MESES DE IDADE

O tratamento empírico de meningites bacterianas em crianças com mais de 2 meses de idade deve ser iniciado com cefalosporina de terceira geração – ceftriaxona ou cefotaxima. O esquema empírico clássico utilizando a associação de ampicilina e cloranfenicol só se justifica se houver indisponibilidade das drogas previamente citadas.

Nos casos de pacientes com história de anafilaxia aos antibióticos β -lactâmicos, pode-se usar o cloranfenicol no tratamento empírico inicial.

Assim que se obtiver o resultado da cultura, o esquema antibiótico deve ser reavaliado e direcionado para o agente (Quadro 3). Estes medicamentos constam no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Rename, e estão disponíveis no hiperlink <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf> (BRASIL, 2020a).

QUADRO 3 – Terapia antibiótica para crianças com mais de 2 meses de idade com meningite bacteriana

AGENTE ETIOLÓGICO	ANTIBIÓTICO	DOSE DIÁRIA (ENDOVENOSA)	INTERVALO (HORAS)	DURAÇÃO (DIAS)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
Sensível à penicilina	Penicilina G ou	200.000 a 400.000 UI/kg/dia	4 em 4	10 a 14
	Ampicilina	200 a 300 mg/kg/dia	6 em 6	
Resistência intermediária à penicilina	Ceftriaxona ou	100 mg/kg/dia	12 em 12	
	Cefotaxima	200 mg/kg/dia	6 em 6	
Resistente à penicilina e sensível à cefalosporina de 3ª geração	Ceftriaxona ou	100 mg/kg/dia	12 em 12	
	Cefotaxima	200 mg/kg/dia	6 em 6	
Resistente à penicilina e à cefalosporina de 3ª geração e sensível à rifampicina	Vancomicina + cefalosporina de 3ª geração + rifampicina	60 mg/kg/dia	6 em 6	
		100 mg/kg/dia	12 em 12	
		20 mg/kg/dia	12 em 12	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxona ou	100 mg/kg/dia	12 em 12	
	Cefotaxima	200 mg/kg/dia	6 em 6	
Outros bacilos Gram-negativos (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella sp</i>)	Ceftriaxona ou	100 mg/kg/dia	12 em 12	21
	Cefotaxima	200 mg/kg/dia	6 em 6	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima	150 a 200 mg/kg/dia	8 em 8	21
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina +	30 mg/kg/dia	12 em 12	21
	Amicacina			

► PARA ADULTOS

A antibioticoterapia, segundo etiologia, deve ser ajustada de acordo com resultados do teste de sensibilidade (Quadro 4). Estes medicamentos constam no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Rename, e estão disponíveis no hiperlink <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf> (BRASIL, 2020a).

QUADRO 4 – Terapia antibiótica para adultos com meningite bacteriana, segundo etiologia

AGENTE ETIOLÓGICO	ANTIBIÓTICO	DOSE DIÁRIA (ENDOVENOSA)	INTERVALO (HORAS)	DURAÇÃO (DIAS)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxona	4 g	12 em 12	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				10 a 14
Enterobactérias				
<i>Pseudomonas</i>	Meropenem	6 g	8 em 8	

RESISTÊNCIA BACTERIANA

► *H. INFLUENZAE*

Aproximadamente 30% dos isolados de *H. influenzae* sorotipo B (Hib) produzem betalactamases, portanto são resistentes à ampicilina. Essas cepas produtoras de betalactamase permanecem sensíveis às cefalosporinas de terceira geração.

► *S. PNEUMONIAE*

Apesar de existirem diferenças geográficas marcantes na frequência de resistência do pneumococo às penicilinas, as taxas vêm aumentando progressivamente. Estudos realizados em nosso meio demonstram que a incidência de isolados em amostras de LCR não suscetíveis à penicilina atingiu valores acima de 30%. Esses mesmos estudos demonstram que, no nosso meio, a resistência do pneumococo às cefalosporinas de terceira geração ainda é baixa (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019).

Nos casos de meningite por pneumococos resistentes à penicilina e às cefalosporinas, deve-se utilizar a associação de vancomicina com uma cefalosporina de terceira geração (cefotaxima ou ceftriaxona). Deverá ser adicionada a rifampicina ao esquema nas seguintes situações:

- piora clínica após 24 a 48 horas de terapia com vancomicina e cefalosporina de terceira geração; ou
- falha na esterilização líquórica; ou
- identificação de pneumococo com concentração inibitória mínima (CIM) ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$ para cefotaxima ou ceftriaxona (Quadro 3).

A vancomicina, em função de sua baixa penetração líquórica, não deve ser utilizada como agente isolado no tratamento de meningite bacteriana.

MENINGITES VIRAIS

CID-10: A87 – meningite viral

CARACTERÍSTICAS GERAIS

▶ DESCRIÇÃO

Processo inflamatório das meninges, membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal, causado por vírus.

▶ AGENTES ETIOLÓGICOS

Os principais são os vírus do gênero *Enterovirus*. Nesse grupo, estão incluídos os três tipos de poliovírus, 28 tipos antigênicos do vírus echo, 23 tipos do vírus *Coxsackie A*, seis do vírus *Coxsackie B*, e cinco outros enterovírus. Entretanto, outros vírus também podem causar meningite viral (FOCACCIA, 2015; (NETO; TAKAYANAGUI, 2013; GOMES; KOPECKA; LINHARES, 2001; SIGFRID *et al.*, 2019) (Quadro 5).

QUADRO 5 – Principais agentes etiológicos da meningite viral

RNA	DNA
<ul style="list-style-type: none"> • Enterovírus • Arbovírus • Vírus da caxumba • Arenavírus (coriomeningite linfocitária) • HIV 1 • Vírus do sarampo 	<ul style="list-style-type: none"> • Adenovírus • Vírus do grupo herpes • Varicela-Zóster • Epstein-Barr • Citomegalovírus

Fonte: (FOCACCIA, 2015; NETO; TAKAYANAGUI, 2013; GOMES; KOPECKA; LINHARES, 2001; SIGFRID *et al.*, 2019).

▶ RESERVATÓRIO

O principal é o ser humano.

▶ MODO DE TRANSMISSÃO

Nas infecções por enterovírus, predomina a via fecal-oral, podendo ocorrer também por via respiratória.

▶ PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Para os enterovírus, situa-se comumente entre 7 e 14 dias, podendo variar de 2 a 35 dias.

▶ PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

No caso dos enterovírus, podem ser eliminados nas fezes por diversas semanas e pelas vias aéreas superiores por períodos que variam de 10 a 15 dias.

► VULNERABILIDADE

As crianças constituem o grupo mais vulnerável às infecções causadas pelos enterovírus.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Quando se trata de enterovírus, as mais frequentes são: febre, mal-estar geral, náusea e dor abdominal na fase inicial do quadro, seguidas, após aproximadamente um a dois dias, de sinais de irritação meníngea, com rigidez de nuca geralmente acompanhada de vômitos.

É importante destacar que os sinais e os sintomas inespecíficos que mais antecedem e/ou acompanham o quadro da meningite viral por enterovírus são: manifestações gastrointestinais (vômitos, anorexia e diarreia), respiratórias (tosse, faringite), e ainda mialgia e erupção cutânea.

Em geral, o restabelecimento do paciente é completo, mas, em alguns casos, pode permanecer alguma debilidade, como espasmos musculares, insônia e mudanças de personalidade. A duração do quadro é geralmente inferior a uma semana.

COMPLICAÇÕES

Em geral, nos casos de enterovírus, não há complicações, a não ser que o indivíduo seja portador de alguma imunodeficiência.

DIAGNÓSTICO

► DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico etiológico dos casos suspeitos de meningite viral é de extrema importância para a vigilância epidemiológica, especialmente quando se trata de situação de surto.

Os principais exames para o esclarecimento diagnóstico de casos suspeitos de meningite viral dependem do agente etiológico:

- Isolamento viral em cultura celular: líquido e fezes.
- Reação em cadeia da polimerase (PCR): LCR, soro e outras amostras.
- Exame quimiocitológico do líquido.

O aspecto do líquido normal é límpido e incolor, como “água de rocha”. Nos processos infecciosos, ocorre o aumento de elementos figurados (células), que em geral, nas meningites virais, pouco alteram macroscopicamente o aspecto do líquido devido à baixa celularidade; porém existem alterações bioquímicas e celulares, de acordo com o Quadro 6 (DIMAS; PUCCIONI-SOHLER, 2008; IHEKWABA; KUDESIA; MCKENDRICK, 2008; PIVA; GARCIA, 2014).

Nos Anexos A e B estão apresentados os procedimentos técnicos para coleta de amostras, fluxos laboratoriais, informações sobre conservação e transporte de amostras e detalhamento sobre os principais exames realizados para diagnóstico das meningites virais.

QUADRO 6 – Alterações encontradas no líquido cefalorraquidiano para meningites virais

CARACTERÍSTICAS	MENINGITE VIRAL	ENCEFALITE	VALORES DE REFERÊNCIA
Aspecto	Límpido	Límpido	Límpido
Cor	Incolor ou opalescente	Incolor	Incolor, cristalino ("água de rocha")
Cloretos	Normal	Normal	680 a 750 mEq/L
Glicose			45 a 100 mg/dL
Proteínas totais	Levemente aumentadas	Discretamente aumentadas	15 a 50 mg/dL
Globulinas	Negativa ou positiva	Aumento discreto (gamaglobulina)	Negativa
Leucócitos	5 a 500 linfócitos	1 a 100 linfócitos	0 a 5 mm ³

Fonte: (DIMAS; PUCCIONI-SOHLER, 2008; IHEKWABA; KUDESIA; MCKENDRICK, 2008; PIVA; GARCIA, 2014).

► DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve ser feito com outras encefalites e meningoencefalites.

TRATAMENTO

O tratamento antiviral específico não tem sido amplamente utilizado. Em geral, utiliza-se o tratamento de suporte, com avaliação criteriosa e acompanhamento clínico.

Tratamentos específicos somente estão preconizados para a meningite herpética (HSV 1 e 2 e VZV) com aciclovir endovenoso.

Na caxumba, a gamaglobulina específica hiperimune pode diminuir a incidência de orquite, porém não melhora a síndrome neurológica.

MENINGITE POR OUTRAS ETIOLOGIAS

CID-10: G02 – meningite em outras doenças infecciosas e parasitárias classificadas em outra parte

CARACTERÍSTICAS GERAIS

► DESCRIÇÃO

Processo inflamatório das meninges, membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal, causado por fungos e parasitas.

► AGENTE ETIOLÓGICO

Destacam-se os fungos do gênero *Cryptococcus*, sendo as espécies mais importantes a *C. neoformans* e a *C. gattii*. Entretanto outros agentes, como protozoários e helmintos, também podem ocasionar meningite (FOCACCIA, 2015; ARAÚJO JÚNIOR *et al.*, 2015) (Quadro 7).

QUADRO 7 – Outros agentes etiológicos que podem causar meningite

FUNGOS	PROTOZOÁRIOS	HELMINTOS
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>	Infecção larvária da <i>Taenia solium</i>
<i>Cryptococcus gattii</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>	<i>Cysticercus cellulosae</i> (cisticercose)
<i>Candida albicans</i>	<i>Plasmodium</i> sp	<i>Angiostrongylus cantonensis</i>
<i>Candida tropicalis</i>		
<i>Histoplasma capsulatum</i>		
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>		
<i>Aspergillus fumigatus</i>		

Devido à importância da etiologia fúngica, em especial da meningite criptocócica, este capítulo será direcionado especificamente a esse tema.

► RESERVATÓRIO

Microfocos relacionados ao habitat de aves, madeira em decomposição em árvores, poeira domiciliar, outros habitat, como de morcegos e outros animais; onde houver concentração estável de matéria orgânica pode representar fontes ambientais potenciais para a infecção. Além de pombos, outras aves também são importantes reservatórios, sobretudo aquelas relacionadas à criação em cativeiro no ambiente doméstico, como canários e periquitos.

► MODO DE TRANSMISSÃO

Geralmente ocorre devido à inalação das formas leveduriformes do ambiente.

▶ PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Desconhecido. Casuísticas brasileiras exibem média de surgimento de sinais e sintomas entre três semanas e três meses antes da admissão, mas individualmente pode variar de 2 dias a 18 meses ou mais.

▶ SUSCETIBILIDADE E VULNERABILIDADE

A suscetibilidade é geral; o *C. neoformans* tem caráter predominantemente oportunista; o *C. gattii* atinge prioritariamente crianças e jovens hígidos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Apresenta-se mais frequentemente como meningite ou meningoencefalite aguda ou subaguda, entretanto aparecem lesões focais únicas ou múltiplas no sistema nervoso central (SNC), simulando neoplasias, associadas ou não ao quadro meníngeo; isso tem sido associado ao *C. gattii*.

As manifestações variam de acordo com o estado imunológico do paciente. No indivíduo com comprometimento imunológico (aids ou outras condições de imunossupressão), a meningoencefalite é aguda, com ampla variedade de sinais, podendo inclusive não haver sinais de irritação meníngea. Nos pacientes com aids que apresentam cefaleia, febre, demência progressiva e confusão mental, a meningite criptocócica deve ser considerada.

No indivíduo imunocompetente, o quadro é exuberante, e os sintomas comumente descritos são: cefaleia, febre, vômitos, alterações visuais, rigidez de nuca. Outros sinais neurológicos, como ataxia, alteração do sensório e afasia, são comuns. Pode ocorrer evolução para torpor ou coma.

COMPLICAÇÕES

Pode evoluir com significativo número de sequelas; as mais frequentes são diminuição da capacidade mental (30%), redução da acuidade visual (8%), paralisia permanente de nervos cranianos (5%) e hidrocefalia.

DIAGNÓSTICO

▶ DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os principais exames a serem realizados no LCR para o esclarecimento diagnóstico de casos suspeitos de meningite criptocócica são:

- Exame micológico direto com preparação da tinta da China.
- Cultura para fungos: padrão-ouro.
- Aglutinação pelo látex: pesquisa de antígeno (Crag).
- Exame quimiocitológico do líquido.

No Anexo A, estão apresentados os procedimentos técnicos para coleta de amostras, fluxos laboratoriais, informações sobre conservação e transporte de amostras, e detalhamento sobre os principais exames realizados para diagnóstico das meningites.

O aspecto do líquido normal é límpido e incolor, como “água de rocha”. Nos processos infecciosos, ocorre o aumento de elementos figurados (células) e alterações bioquímicas, podendo ou não causar turvação. Nos casos de meningite por fungos, as alterações mais frequentes são apresentadas no Quadro 8 (DIMAS; PUCCIONI-SOHLER, 2008; PIVA; GARCIA, 2014).

QUADRO 8 – Alterações encontradas no líquido cefalorraquidiano (LCR) para meningites por fungos

CARACTERÍSTICA	VALORES DE REFERÊNCIA	MENINGITES POR FUNGOS
Aspecto	Límpido	Límpido
Cor	Incolor	Incolor, cristalino "água de rocha"
Cloretos	Normal	680 mEq/L a 750 mEq/L
Glicose	Diminuída	45 mg/dL a 100 mg/dL
Proteínas totais	Aumentadas	15 mg/dL a 50 mg/dL
Globulinas	Aumento (gamaglobulina)	Negativa
Leucócitos	Acima de 10 céls/mm ³ (linfócitos e monócitos)	0 mm ³ a 5 mm ³

Fonte: (DIMAS; PUCCIONI-SOHLER, 2008; PIVA; GARCIA, 2014).

► DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve ser feito com outras afecções neurológicas, como outras meningites, principalmente as virais, abscessos, meningites bacterianas parcialmente tratadas ou neoplasias, e com as afecções comuns no paciente com aids, como toxoplasmose, tuberculose, histoplasmose, linfoma e a leuco-encefalopatia multifocal progressiva.

TRATAMENTO

O tratamento da meningite criptocócica deve considerar a presença ou não de imunossupressão e as drogas disponíveis.

O tratamento é dividido em três fases: indução, consolidação e manutenção. Dependendo do estado imunológico do paciente e da disponibilidade do medicamento, vários esquemas podem ser adotados.

O término da fase de indução e início da fase de consolidação é recomendado somente quando o paciente apresentar cultura para fungos negativa no LCR após a segunda semana e/ou melhora dos sinais clínicos.

Cabe ressaltar que os pacientes portadores de condições de imunossupressão deverão ser submetidos à fase de manutenção do tratamento por 12 a 24 meses.

Os esquemas terapêuticos preconizados para o tratamento da criptococose de SNC estão apresentados no Quadro 9. Estes medicamentos constam no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Rename e estão disponíveis no hiperlink <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf> (CONSENSO..., 2008; BRASIL, 2020a).

QUADRO 9 – Esquemas terapêuticos para meningite criptocócica

TRATAMENTO DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA E OUTRAS FORMAS DE CRIPTOCOCOSE DE SNC			
Estado imunológico	Indução	Consolidação	Manutenção
Imunocompetente	Anfotericina B: 1 mg/kg/dia endovenosa + 5-flucitosina: 100 mg/kg/dia via oral, de 6 em 6 horas por 14 dias	Fluconazol: 400 mg/dia via oral por 6 a 10 semanas	Quando necessária, será realizada de acordo com indicação médica.
	Anfotericina B: 1 mg/kg/dia endovenosa + 5-flucitosina: 100 mg/kg/dia via oral, de 6 em 6 horas por 6 a 10 semanas		
	Anfotericina B: 1 mg/kg/dia endovenosa por 6 a 10 semanas		
	Formulações lipídicas de anfotericina B (lipossomal ou complexo lipídico): 3 a 6 mg/kg/dia, endovenosa, por 6 a 10 semanas		
Imunodeprimido (HIV ou outra imunossupressão)	Anfotericina B: 1 mg/kg/dia endovenosa + 5-flucitosina: 100 mg/kg/dia via oral, de 6 em 6 horas por 14 dias	Fluconazol: 400 mg/dia via oral por 10 semanas	Fluconazol: 200 a 400 mg/dia via oral por 12 a 24 meses ou Itraconazol: 200 mg/dia via oral por 12 a 24 meses
	Anfotericina B: 1 mg/kg/dia endovenosa + 5-flucitosina: 100 mg/kg/dia via oral, de 6 em 6 horas por 6 a 10 semanas		
	Formulações lipídicas de anfotericina B (lipossomal ou complexo lipídico): 3 a 6 mg/kg/dia, endovenosa, por 6 a 10 semanas		
	Em caso de intolerância ou impossibilidade do uso de anfotericina B e suas formulações lipídicas		
	Fluconazol: 800 a 1.600 mg/dia via oral + 5-flucitozina 100 mg/kg/dia 6 em 6 horas ou		
	Fluconazol: 1.600 mg a 2.000 mg/dia via oral por 6 a 10 semanas ou		
	Fluconazol: 400 a 800 mg/dia via oral por 10 a 12 semanas		

Fonte: (CONSENSO..., 2008).

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

▶ OBJETIVOS

- Monitorar a situação epidemiológica das meningites de interesse em saúde pública.
- Orientar a utilização das medidas de prevenção e controle disponíveis e avaliar a efetividade do uso dessas.
- Detectar precocemente surtos.
- Avaliar o desempenho das ações de vigilância.
- Monitorar a prevalência dos sorotipos e o perfil da resistência bacteriana das cepas de *H. influenzae* e *S. pneumoniae* circulantes no País.
- Produzir e disseminar informações epidemiológicas.

▶ DEFINIÇÃO DE CASO

Suspeito

Crianças acima de 1 ano de idade e adultos com febre, cefaleia, vômitos, rigidez da nuca, sinais de irritação meníngea (Kernig, Brudzinski), convulsões e/ou manchas vermelhas no corpo.

Em crianças menores de 1 ano de idade, os sintomas clássicos anteriormente referidos podem não ser tão evidentes. Para a suspeita diagnóstica, é importante considerar sinais de irritabilidade, como choro persistente, e verificar a existência de abaulamento de fontanela.

Confirmado

Meningites bacterianas

- Todo caso suspeito cujo diagnóstico seja confirmado por meio dos exames laboratoriais específicos: cultura, e/ou PCR, e/ou látex.
- Todo caso suspeito com bacterioscopia do LCR com presença de bactérias.
- Todo caso suspeito com exame quimiocitológico do LCR sugestivo de meningite bacteriana.
- Todo caso suspeito que apresente história de vínculo epidemiológico com caso confirmado laboratorialmente para *Haemophilus influenzae* ou *Mycobacterium tuberculosis* por um dos exames específicos, mas que não tenha realizado nenhum deles.
- Todo caso suspeito com clínica sugestiva de meningite bacteriana, sem exames laboratoriais específicos.

Meningites virais

- Todo caso suspeito cujo diagnóstico seja confirmado por meio dos exames laboratoriais específicos: isolamento viral e/ou PCR.
- Todo caso suspeito com exame quimiocitológico do LCR sugestivo de meningite viral.

- Todo caso suspeito que apresente história de vínculo epidemiológico com caso confirmado laboratorialmente para vírus causador de meningite por um dos exames específicos, mas que não tenha realizado nenhum deles.
- Todo caso suspeito com clínica sugestiva de meningite viral.

Meningites por outras etiologias

- Todo caso suspeito cujo diagnóstico seja confirmado por meio dos exames laboratoriais específicos: cultura, e/ou PCR, e/ou látex.
- Todo caso suspeito com microscopia do LCR com presença de agente etiológico.
- Todo caso suspeito com clínica sugestiva de meningite causada por fungos, protozoários ou helmintos.

Descartado

Caso suspeito com diagnóstico confirmado para outra doença.

► NOTIFICAÇÃO

Doença de notificação compulsória em até 24 horas, sendo os surtos, os aglomerados de casos (*clusters*) ou os óbitos de notificação imediata.

Todos os casos suspeitos ou confirmados devem ser notificados às autoridades competentes, por profissionais da área de assistência, vigilância, e pelos laboratórios públicos e privados, mediante contato por telefone, fax, e-mail ou outras formas de comunicação. A notificação deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), por meio do preenchimento da Ficha de Investigação de Meningite ou da Ficha de Investigação de Surtos, disponíveis nos hiperlinks: http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Meningite/Meningite_v5.pdf e http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Surto/Investigacao_surto_v5.pdf.

► INVESTIGAÇÃO

Deve ser realizada para obtenção de informações quanto à caracterização clínica do caso (incluindo a análise dos exames laboratoriais) e as possíveis fontes de transmissão da doença.

A ficha de investigação é o instrumento utilizado para a investigação. Todos os campos devem ser criteriosamente preenchidos, mesmo se a informação for negativa. Outras informações podem ser incluídas, conforme a necessidade.

Roteiro da investigação

Identificação do paciente

Preencher todos os campos referentes à notificação (dados gerais, do caso e de residência).

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

As fontes de coleta de dados são: entrevista com o profissional de saúde que atendeu o caso, dados do prontuário, entrevistas com familiares e pacientes, quando possível, e pessoas identificadas na investigação como contato próximo do caso.

- **Para confirmar a suspeita diagnóstica:**
 - ▶ verificar se as informações se enquadram na definição de caso;
 - ▶ verificar os resultados de exames do espécime clínico encaminhados ao laboratório;
 - ▶ verificar evolução clínica do paciente.
- **Para identificação da área de transmissão:** coletar informações na residência e nos locais usualmente frequentados pelos indivíduos acometidos (creches, escolas, locais de trabalho, quartéis, igrejas e outros pontos de convívio social em que pode haver contato próximo e prolongado com outras pessoas), considerando o período anterior a 15 dias do adoecimento, para identificar possíveis fontes de infecção.
- **Para determinação da extensão da área de transmissão:**
 - ▶ Em relação à identificação do risco de propagação da transmissão:
 - identificar todos os contatos próximos do caso;
 - investigar a existência de casos secundários e coprimários, ou possíveis casos relacionados;
 - verificar histórico vacinal do paciente e dos contatos;
 - avaliar a cobertura vacinal do município.

Coleta e remessa de material para exames

- A coleta de espécimes clínicos para o diagnóstico laboratorial deve ser realizada logo após a suspeita clínica de meningite, preferencialmente antes do início do tratamento com antibiótico.
- A adoção imediata do tratamento adequado não impede a coleta de material para o diagnóstico etiológico, mas recomenda-se que a coleta das amostras seja feita o mais próximo possível do momento do início do tratamento.
- O material coletado em meio estéril deve ser processado inicialmente no laboratório local, para orientação da conduta médica. Subsequentemente, esse material e/ou a cepa de bactéria já isolada deverão ser encaminhados para o Lacen para realização de diagnóstico mais específico.
- O LCR deve ser coletado exclusivamente pelo médico, seguindo as normas técnicas e os fluxos recomendados nos Anexos A e B.
- Nem sempre é possível aguardar os resultados laboratoriais para instituição das medidas de controle cabíveis, embora essas sejam imprescindíveis para confirmação do caso, direcionamento das medidas de controle e orientação para o encerramento da investigação.

Encerramento de caso

Deve ser realizado após a verificação de todas as informações necessárias para a conclusão do caso, no prazo de 60 dias após a notificação. O encerramento de um caso de meningite pode ser realizado pelos critérios diagnósticos a seguir especificados.

- **Meningite por *H. influenzae* e *S. pneumoniae*:** cultura, PCR, látex, ou vínculo epidemiológico (caso de *H. influenzae*).
- **Meningite por outras bactérias:** cultura, PCR, látex, bacterioscopia, quimiocitológico do LCR, clínico, ou vínculo epidemiológico (caso de meningite tuberculosa).

- **Meningite viral:** isolamento viral, PCR, quimiocitológico do LCR, clínico, ou vínculo epidemiológico.
- **Meningite por outra etiologia:** cultura, PCR, látex, microscopia do LCR, ou clínico.

► MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Objetivos

- Prevenir a ocorrência de casos secundários em contatos próximos de meningite por *H. influenzae*.
- Reduzir a morbimortalidade das meningites bacterianas, prevenindo casos em crianças menores de 1 ano de idade por vacinas contra meningite tuberculosa, por *H. influenzae* e por *S. pneumoniae*.

Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia está indicada somente para os contatos próximos de casos suspeitos de meningite por *H. influenzae* tipo b e doença meningocócica (ver no capítulo específico). Muito embora não assegure efeito protetor absoluto e prolongado, tem sido adotada como uma medida eficaz na prevenção de casos secundários.

O risco de doença invasiva por *H. influenzae* tipo b entre os contatos próximos é maior durante os primeiros dias após o início da doença, o que requer que a quimioprofilaxia seja administrada o mais rápido possível. Os casos secundários são raros, e podem ocorrer dentro de 60 dias após contato com o paciente. A taxa de ataque secundária é maior entre os contatos domiciliares menores de 4 anos de idade não imunizados (BRIERE *et al.*, 2014).

Está indicada para os contatos próximos de casos suspeitos de meningite por *H. influenzae* tipo b nas situações a seguir elencadas:

- No domicílio, para os contatos próximos, de qualquer idade, que tenham pelo menos um contato com criança menor que 4 anos não vacinada ou parcialmente vacinada, ou com criança imunocomprometida, independentemente da situação vacinal. Em creches e escolas maternas, está indicada quando dois ou mais casos de doença invasiva ocorreram em um intervalo de até 60 dias. Nessa situação, a quimioprofilaxia deve ser prescrita para todas as crianças, independentemente da idade ou do status vacinal, e para os cuidadores.
- Também é indicada para o doente em tratamento, caso não esteja recebendo cefalosporina de terceira geração.

Contatos domiciliares são as pessoas que residem com o doente, ou aquelas que não residem na mesma casa, mas passaram quatro horas ou mais com o doente durante pelo menos cinco dos sete dias anteriores ao início dos sintomas.

O antibiótico de escolha para a quimioprofilaxia é a rifampicina, que deve ser administrada em dose adequada e simultaneamente a todos os contatos próximos, preferencialmente até 48 horas da exposição à fonte de infecção (doente), considerando o prazo de transmissibilidade e o período

de incubação da doença. A rifampicina é recomendada para a quimioprofilaxia porque atinge altas concentrações nas secreções respiratórias e erradica o *H. influenzae* tipo b da nasofaringe de aproximadamente 95% dos portadores (Quadro 10). Esse medicamento consta no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Rename, e está disponível no hiperlink <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf> (GAGLIARDI; TAKAYANAGUI, 2019; BRIERE *et al.*, 2014; BRASIL, 2020a).

Em relação às gestantes, esse medicamento tem sido utilizado para quimioprofilaxia, pois não há evidências de que a rifampicina possa apresentar efeitos teratogênicos. A relação risco/benefício do uso de antibióticos pela gestante deverá ser avaliada pelo médico assistente.

QUADRO 10 – Esquema de quimioprofilaxia por meio de rifampicina indicado para *Haemophilus influenzae*

AGENTE ETIOLÓGICO	FAIXA ETÁRIA	DOSE	INTERVALO (HORAS)	DURAÇÃO (DIAS)
<i>H. influenzae</i>	Adultos	600 mg/dose	24 em 24	4
	≥1 mês até 10 anos	20 mg/kg/dose (dose máxima de 600 mg)	24 em 24	4
	<1 mês	10 mg/kg/dose (dose máxima de 600 mg)	24 em 24	4

Fonte: (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2018).

► IMUNIZAÇÃO

A vacinação é considerada a forma mais eficaz na prevenção da meningite bacteriana, sendo as vacinas específicas para determinados agentes etiológicos. São utilizadas na rotina para imunização de crianças menores de 1 ano. Estão disponíveis no Calendário Nacional de Vacinação da Criança do Programa Nacional de Imunizações (Quadro 11) (BRASIL, 2019; BRASIL, 2020b; BRASIL, 2020c).

Também são ofertadas nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Quadro 12) (BRASIL, 2019).

QUADRO 11 – Vacinas utilizadas pelo Programa Nacional de Imunizações para a prevenção das meningites bacterianas na rotina

VACINAS	PREVENÇÃO/DOENÇA	INDICAÇÃO
Vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B (recombinante) e <i>Haemophilus influenzae b</i> (Conjugada) (penta)	Meningite e outras infecções causadas pelo <i>H. influenzae</i> tipo b; além de difteria, tétano, coqueluche e hepatite B	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar 3 doses (aos 2, 4 e 6 meses de idade) com intervalo de 60 dias entre as doses, em no mínimo 30 dias. O primeiro reforço deve ser administrado aos 15 meses, e o segundo aos 4 anos de idade, ambos com a vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (DTP). • Em indivíduos com mais de 4 anos de idade sem nenhum reforço, administrar apenas um reforço. A idade máxima para administrar as vacinas com o componente pertússis de células inteiras é 6 anos, 11 meses e 29 dias.
Vacina BCG	Contra as formas graves de tuberculose (miliar e meníngea)	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar o mais precocemente possível. Em crianças prematuras ou com baixo peso ao nascer, adiar a vacinação até elas atingirem 2 kg. Na rotina dos serviços, administrar até 4 anos, 11 meses e 29 dias. • Crianças vacinadas na faixa etária preconizada que não apresentam cicatriz vacinal após 6 meses, revacinar apenas uma vez. • Em crianças filhas de mãe HIV positivo não vacinadas, a vacina deve ser administrada naquelas assintomáticas e sem sinais de imunodeficiência, sendo a revacinação contraindicada. A vacinação é contraindicada para indivíduos portadores de HIV.
Vacina pneumocócica 10-valente (Conjugada) (pneumo 10)	Doenças invasivas e otite média aguda causadas por <i>Streptococcus pneumoniae</i> dos sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar duas doses (aos 2 e 4 meses de idade), com intervalo de 60 dias entre as doses, e mínimo de 30 dias, em crianças menores de 1 ano de idade. • O reforço deve ser feito entre 12 meses e 4 anos de idade, preferencialmente aos 12 meses. • Em crianças entre 12 e 23 meses de idade sem comprovação vacinal, administrar dose única.
Vacina polissacarídica contra o <i>S. pneumoniae</i> 23 valente (pneumo 23)	Infecções pneumocócicas dos sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	<ul style="list-style-type: none"> • Uma dose é suficiente para conferir proteção contra os sorotipos dos pneumococos contidos na vacina. • Essa vacina é disponibilizada para toda a população indígena acima de 5 anos de idade. • Para a população a partir de 60 anos de idade, a revacinação é indicada uma única vez, devendo ser realizada cinco anos após a dose inicial.

Fonte: Deidt/SVS/MS.

QUADRO 12 – Situações em que as vacinas são recomendadas nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais

VACINAS	INDICAÇÕES
Vacina contra o <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B (Hib)	<p>É indicada nos casos de substituição da pentavalente por DTP acelular + Hib, transplantados de medula óssea e órgãos sólidos, e nos menores de 19 anos e não vacinados, nas seguintes situações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV/aids • Trissomias • Imunodeficiência congênita isolada de tipo cardiopatia crônica; humoral ou deficiência de complemento • Pneumopatia crônica • Imunodepressão terapêutica ou devido a câncer • Asma persistente moderada ou grave; • Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas • Fibrose cística • Fístula liquórica • Diabetes <i>mellitus</i> • Doenças de depósito • Nefropatia crônica/hemodiálise/síndrome nefrótica • Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea) • Transplantados de órgãos sólidos • Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea) • Doença neurológica incapacitante • Implante de cóclea
Vacina pneumocócica 10-valente (Conjugada) (pneumo 10)	Essa vacina está disponível para as crianças de 2 meses a menores de 5 anos de idade. A partir dessa idade, é indicada a vacina pneumocócica 23-valente, conforme as normas do Crie e da vacinação dos povos indígenas.
Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) (pneumo 13)	Indicada para ≥ 5 anos de idade nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> • HIV/aids • Paciente oncológico • Transplantados de órgãos sólidos • Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea)
Vacina polissacarídica contra o <i>Streptococcus pneumoniae</i> 23 valente (pneumo 23)	<ul style="list-style-type: none"> • HIV/aids • Paciente oncológico • Transplantados de órgãos sólidos • Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea) • Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas • Fístula liquórica • Implante de cóclea • Imunodeficiências congênitas • Nefropatias crônicas / hemodiálise / síndrome nefrótica • Pneumopatias crônicas, exceto asma intermitente ou persistente leve • Asma persistente moderada ou grave • Fibrose cística (mucoviscidose) • Cardiopatias crônicas • Hepatopatias crônicas • Doenças neurológicas crônicas incapacitantes • Trissomias • Diabetes <i>mellitus</i> • Doenças de depósito

Fonte: Deidt/SVS/MS.

Informações adicionais podem ser encontradas no *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*, no *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais* e *Instrução Normativa Referente ao Calendário Nacional de Vacinação* (BRASIL, 2019; BRASIL, 2020c; BRASIL, 2020d).

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Meningococcal infections. In: KIMBERLIN, D. W. *et al.* (ed). **Red Book**: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018. p. 550-560.

ARAÚJO JÚNIOR, E. C. *et al.* Cryptococcus: environmental isolation and biochemical characterization. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n. 4, p. 1003-1008, ago. 2015.

BRASIL NETO, Joaquim Pereira; TAKAYANAGUI, Osvaldo M. **Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. 5. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível no link <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf>. Acesso em: 7 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2020. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020a. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 7 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Calendário de Vacinação da Criança**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020b. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/04/Calendario-Vacinacao-2020-Crian--a.pdf>. Acesso em: 7 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Instrução normativa referente ao calendário nacional de vacinação**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020c. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/04/Instru---o-Normativa-Calendarrio-Vacinal-2020.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação**. 4. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020d. Disponível no link https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/03/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf. Acesso em: 7 jan. 2021.

- BRIERE, E. C. *et al.* Prevention and Control of Haemophilus influenzae Type b Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm Rep.**, v. 63, RR-01, p. 1-14, 28 Feb. 2014.
- CONSENSO em criptococose: 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 5, p. 524-544, out. 2008.
- DIMAS, L. F.; PUCCIONI-SOHLER, M. Exame do líquido cefalorraquidiano: influência da temperatura, tempo e preparo da amostra na estabilidade analítica. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 2, p. 97-106, abr. 2008.
- FOCACCIA, Roberto; VERONESI, Ricardo. **Tratado de Infectologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.
- GAGLIARDI, Rubens J.; TAKAYANAGUI, Osvaldo M. **Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
- GOMES, M. L. C.; KOPECKA, H.; LINHARES, A. C. Detection of enteroviruses in cases of neurological disorders in the State of Pará, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 43, n. 6, p. 321-324, dez. 2001.
- IHEKWABA, U. K.; KUDESIA, G.; MCKENDRICK, M. W. Clinical Features of Viral Meningitis in Adults: Significant Differences in Cerebrospinal Fluid Findings among Herpes Simplex Virus, Varicella Zoster Virus, and Enterovirus Infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 6, p. 783-789, 15 set. 2008.
- INTRODUÇÃO da PCR convencional e em tempo real para o diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas no Instituto Adolfo Lutz. **BEPA: Boletim Epidemiológico Paulista (Online)**, v. 4, n. 40, p. 24-27, abr. 2007.
- PIVA, J. P.; GARCIA, P. C. R. **Medicina intensiva em pediatria**. 2. ed. Porto Alegre: Revinter; 2014.
- SIGFRID, L. *et al.* A systematic review of clinical guidelines on the management of acute, community-acquired CNS infections. **BMC Medicine**, v. 17, n. 1, p. 170, dez. 2019.

ANEXO A

PROCEDIMENTOS TÉCNICOS PARA COLETA DAS AMOSTRAS

O diagnóstico etiológico dos casos suspeitos de meningite é de extrema importância para a vigilância epidemiológica, tanto na situação endêmica da doença quanto em situações de surto.

Para todo caso suspeito de meningite bacteriana, deve-se utilizar o kit de coleta para o diagnóstico laboratorial, distribuído pelos Lacen para todos os laboratórios locais.

Esse kit é composto de:

- Um frasco para hemocultura com caldo TSB ou BHI acrescido do anticoagulante SPS.
- Um frasco com o meio de cultura ágar chocolate base Müller-Hinton e 5% de sangue desfi-brinado de carneiro ou cavalo.
- Três frascos estéreis sem anticoagulante, preferencialmente com tampa de borracha, sendo um para coleta de sangue (obtenção do soro) e os outros dois para a coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR), nos quais serão realizados os exames citoquímico, bacterioscopia e os de aglutinação do látex e reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR).
- Duas lâminas sem uso prévio, perfeitamente limpas e desengorduradas, para bacterioscopia (uma é corada e processada no laboratório do hospital e a outra é enviada para o Lacen).

► COLETA DO LCR

A punção do LCR é um procedimento invasivo e requer precauções semelhantes aos de um ato cirúrgico. Quando solicitada, deve ser feita exclusivamente por médico especializado, em um centro com as condições mínimas para esse tipo de procedimento.

A punção é frequentemente realizada na região lombar, entre as vértebras L1 e S1, sendo mais indicados os espaços L3-L4, L4-L5 ou L5-S1. Uma das contraindicações para a punção lombar é a existência de infecção no local da punção (piodermite). No caso de haver hipertensão endocraniana grave, é aconselhável solicitar um especialista para a retirada mais cuidadosa do líquido, ou aguardar a melhora do quadro, priorizando-se a análise de outros espécimes clínicos.

Após a coleta de 3 mL de LCR, o médico, ainda na sala de coleta, deve proceder do seguinte modo:

- Semear 0,5 mL a 1 mL do LCR em meio de cultura ágar chocolate.
- O restante do LCR deve ser colocado em dois frascos separadamente, um para os exames de bacterioscopia e citoquímico, e o outro para o látex e qPCR.

► COLETA DO SANGUE

No sangue, são realizados os exames de cultura (hemocultura), látex e qPCR. Os procedimentos para a coleta do sangue são:

- Selecionar uma área com veia periférica de fácil acesso e garrotear.
- Com algodão, aplicar álcool a 70% em forma concêntrica, partindo do lugar de onde a amostra vai ser coletada para a área periférica.

- Aplicar solução de polivinilpirrolidona iodo (PVPI) a 10% e esperar que seque para que exerça sua ação oxidante. Caso o paciente seja alérgico ao iodo, deve-se efetuar duas vezes a aplicação do álcool a 70%.
- Colher aproximadamente 3 mL a 5mL de sangue venoso quando se tratar de crianças, e 5 mL a 10 mL em caso de adultos.
- Semear o sangue, inoculando-o no frasco de cultura em um volume apropriado para que sua diluição final no meio seja de 10% a 15% (cultura pediátrica) ou 10% a 20% para adultos. Para meios de cultura industrializados, deve-se seguir a recomendação do fabricante.
- Inclinar lentamente o frasco para evitar a formação de coágulos.
- Distribuir o volume de sangue restante (3 mL) no frasco sem anticoagulante para obter o soro no qual serão realizados os testes de aglutinação do látex e qPCR.

► FLUXO INTERLABORATORIAL

Laboratório Local (LL)

- Semeia o LCR.
- Realiza os exames quimiocitológico, bacterioscópico e látex (no soro e LCR).
- Encaminha ao Lacen:
 - ▶ o material semeado (LCR e sangue) para isolamento e identificação bacteriana;
 - ▶ o soro e o LCR para realização de qPCR, quando implantado no Lacen; e
 - ▶ as duas lâminas de bacterioscopia para CQ, sendo uma corada e a outra não.
 - ▶ Informar os resultados à vigilância epidemiológica.

Quando o LL realizar a cultura, deverá enviar a cepa isolada para o Lacen.

Laboratório de Referência Estadual (LRE) – Lacen

- Faz o qPCR no soro e LCR, caso a técnica esteja implantada no Lacen.
- Procede à semeadura do LCR e/ou aos exames que não tenham sido feitos pelo LL.
- Confirma a identificação bioquímica e sorológica das cepas bacterianas recebidas ou por ele isoladas.
- Faz teste de sensibilidade – concentração inibitória mínima (CIM).
- Fecha os casos com a vigilância epidemiológica.
- Envia ao LRR amostras de soro e líquor para o controle de qualidade analítica.
- Encaminha ao LRN as cepas de *Neisseria meningitidis* (Men), *Haemophilus influenzae* (Hi), e *Streptococcus pneumoniae* (Spn) dos casos fechados ou de resultados, respectivamente, para controle da qualidade (CQ) ou para a conclusão diagnóstica.

Laboratório de Referência Nacional (LRN)

- Confirma a CIM das cepas isoladas segundo critérios do Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI).
- Procede ao CQ das cepas identificadas e que lhe foram enviadas pelos Lacen.
- Realiza os exames necessários para os resultados inconclusivos enviados pelos Lacen e qPCR em casos especiais, como surtos e óbitos.

Observação:

Os resultados e os laudos laboratoriais deverão ser liberados no Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), que tem como gestora a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB/Daevs/SVS/MS). O GAL é um sistema informatizado que foi desenvolvido com o objetivo de proporcionar o gerenciamento das análises laboratoriais da Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública, assim como disponibilizar informações oportunas em tempo real e auxiliar nas ações estratégicas das esferas da gestão da vigilância laboratorial.

Todo material deverá ser enviado ao Lacen, devidamente identificado e acompanhado de cópia da Ficha de Investigação do Sinan, que servirá de orientação quanto aos exames indicados.

O perfeito acondicionamento, para remessa de amostras, é de fundamental importância para o êxito dos procedimentos laboratoriais.

Para cultura, realizar a semeadura do LCR no local de coleta sempre que possível. Caso contrário, enviá-lo em temperatura ambiente para ser semeado no laboratório.

► CONSERVAÇÃO, TRANSPORTE E BIOSSEGURANÇA

- Para cultura, transportar o material clínico em temperatura ambiente o mais imediatamente possível ao laboratório. Nunca transportá-lo congelado ou sob refrigeração.
- As amostras semeadas de LCR e sangue do mesmo modo devem ser encaminhadas ao laboratório em temperatura ambiente o mais rapidamente possível.
- Os exames citoquímico e bacterioscópico devem ser feitos em menor tempo possível para evitar a deterioração celular e bacteriana, o que dificulta suas identificações.
- O líquor e o sangue/soro para os exames da aglutinação do látex e qPCR podem ser conservados em temperatura ambiente por até uma hora. Caso não seja possível realizar os exames nesse tempo, é necessário conservá-los em geladeira a 4°C por até 24 horas e, acima desse tempo, congelá-los.
- O frasco deve estar envolvido em papel alumínio ou papel de embalagem estéril. Para evitar quebra ou perda do espécime durante o transporte, os frascos devem estar acondicionados em uma caixa devidamente protegida com espuma flon ou papel, e com uma seta sinalizando o sentido em que deve ser carregada.
- Devem-se registrar nas caixas os nomes do remetente e do destinatário, e que se trata de material biológico.

► DETALHAMENTO A RESPEITO DOS PRINCIPAIS EXAMES LABORATORIAIS REALIZADOS PARA DIAGNÓSTICO DAS MENINGITES

A seguir, descrevem-se os exames laboratoriais disponíveis, a interpretação deles e as normas de coleta dos espécimes clínicos. Para isso, é necessário que a coleta seja realizada no ato da entrada do paciente na unidade de saúde, no primeiro atendimento, preferencialmente antes da utilização da primeira dose do antibiótico (Quadro 1).

Cultura

Tanto para o LCR quanto para o sangue, é um exame de alto grau de especificidade. Seu objetivo é identificar a espécie da bactéria, podendo ser realizado com diversos tipos de fluidos corporais, sendo o padrão-ouro para diagnóstico das meningites. A identificação do sorogrupo ou dos sorotipos das cepas bacterianas isoladas é de grande relevância para acompanhar as tendências das meningites e para a investigação de surtos e/ou epidemias. As cepas devem ser encaminhadas ao Lacen e ao Instituto Adolfo Lutz de São Paulo (IAL) para estudos moleculares complementares.

Aglutinação pelo látex

Partículas de látex, sensibilizadas com antissoros específicos, permitem, por técnica de aglutinação rápida (em lâmina ou placa), detectar o antígeno bacteriano em líquido. Pode ocorrer resultado falso-positivo em indivíduos portadores do fator reumático ou em reações cruzadas com outros agentes. A sensibilidade do teste de látex é da ordem de 90% para *H. influenzae*, 94,4% para *S. Pneumoniae*, e 80% para *N. meningitidis*. A especificidade da reação é de 97%.

Bacterioscopia

A coloração do LCR pela técnica de Gram permite, ainda que com baixo grau de especificidade, caracterizar morfológica e tintorialmente as bactérias presentes. Pode ser realizada a partir do líquido e de outros fluidos corpóreos normalmente estéreis e raspagem de petéquias.

Quimiocitológico

Compreende o estudo da celularidade, ou seja, permite a contagem e o diferencial das células e as dosagens de glicose e proteínas do LCR. Traduz a intensidade do processo infeccioso e orienta a suspeita clínica, mas não deve ser utilizado para conclusão do diagnóstico final, por seu baixo grau de especificidade.

Reação em cadeia da polimerase (PCR)

A detecção do DNA bacteriano pode ser obtida por amplificação da cadeia de DNA pela enzima polimerase, que permite a identificação do agente utilizando oligonucleotídeos específicos. A qPCR é uma modificação da técnica tradicional de PCR que identifica o DNA-alvo com maior sensibilidade e especificidade e em menor tempo de reação. A qPCR já está validada no Brasil, sendo a técnica utilizada na rotina diagnóstica das meningites bacterianas em alguns Lacen e no Laboratório de Referência Nacional (BEPA, 2007).

Além dos métodos supracitados, há outros inespecíficos que são utilizados de forma complementar. São eles: tomografia computadorizada, raios-X, ultrassonografia, angiografia cerebral e ressonância magnética.

Os exames realizados pelos Lacen são: cultura, antibiograma, látex, bacterioscopia e qPCR. Nenhum dos exames citados substitui a cultura de líquido e/ou sangue. A recuperação do agente etiológico viável é de extrema importância para a sua caracterização e para o monitoramento da resistência bacteriana aos diferentes agentes microbianos.

Na suspeita de meningite por agente bacteriano anaeróbico, a eliminação do ar residual deve ser realizada após a coleta do material. É necessário transportar na própria seringa da coleta, com agulha obstruída, em tubo seco e estéril, ou inoculada direto nos meios de cultura. Em temperatura ambiente, o tempo ótimo para transporte de material ao laboratório é de 15 minutos para um volume menor que 1 mL, e de 30 minutos para um volume superior.

O exame de látex deve ser processado com muito cuidado para que não ocorram reações inespecíficas. É preciso observar, portanto, as orientações do manual do kit, uma vez que a sensibilidade do teste varia de acordo com o produtor.

QUADRO 1 – Coleta* e conservação de material para diagnóstico de meningite bacteriana

TIPO DE DIAGNÓSTICO	TIPO DE MATERIAL	QUANTIDADE	N.º DE AMOSTRAS	RECIPIENTE	ARMAZENAMENTO / CONSERVAÇÃO	TRANSPORTE
Cultura	Sangue	10% a 20% do volume total do frasco	1	Frasco adequado para hemocultura (caldo BHI ou TSB acrescido de SPS)	<ul style="list-style-type: none"> Colocar imediatamente em estufa entre 35°C e 37°C, logo após a sementeira, até o envio ao laboratório. Fazer subculturas em ágar chocolate após 8 horas. 	<ul style="list-style-type: none"> Nunca refrigerar. Manter o frasco em temperatura ambiente e encaminhar o mais rápido possível para o laboratório.
	Líquor	5 a 10 gotas	1	<ul style="list-style-type: none"> Frasco com meio de cultura ágar chocolate base Müller-Hinton ou similar. Semear imediatamente ou até 3 horas após a punção. 	Incubar a 35°C a 37°C em atmosfera de CO ² (chama de vela), úmido após a sementeira, até o envio ao laboratório.	<ul style="list-style-type: none"> Nunca refrigerar. Manter o frasco em temperatura ambiente e encaminhar o mais rápido possível para o laboratório.
Látex	Líquor	1 mL a 2 mL	1	Frasco estéril	<ul style="list-style-type: none"> Em temperatura ambiente, em até 1 hora. Tempo superior a 1 hora, conservar a 4°C. Pode ser congelado, se o exame não for realizado nas primeiras 24 horas. Estocar o restante para a necessidade de realizar outros procedimentos. 	Enviar imediatamente ao laboratório, conservado em gelo.
Bacterioscopia	Líquor	1 gota a partir do sedimento do material do quimio citológico	2	2 lâminas de microscopia virgens	Em temperatura ambiente.	Em temperatura ambiente, em embalagem apropriada.

continua

conclusão

TIPO DE DIAGNÓSTICO	TIPO DE MATERIAL	QUANTIDADE	N.º DE AMOSTRAS	RECIPIENTE	ARMAZENAMENTO / CONSERVAÇÃO	TRANSPORTE
Quimio-citológico	Líquor	2 mL	1	Frasco estéril	<ul style="list-style-type: none"> Em temperatura ambiente, em até 3 horas. Tempo superior a 3 horas, conservar a 4°C. 	Enviar imediatamente ao laboratório.
Reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR)	Líquor e/ou soro	Mínimo 500 mL	1	<ul style="list-style-type: none"> Frasco estéril. As amostras devem ser aliquotadas em tubos novos, pequenos, com tampa de rosca com anel de vedação (tipo <i>cryovials</i>). 	As amostras devem ser estocadas a -20°C até seu transporte.	<ul style="list-style-type: none"> Deve ser feito rapidamente, preferencialmente congelada a -20°C ou em gelo seco. Obrigatoriamente empregar caixa própria para o transporte interestadual de material biológico (UN3373) seguindo as normas de biossegurança.
	Material <i>post mortem</i> (sangue pós-óbito e fragmentos de tecidos).	<ul style="list-style-type: none"> Sangue e LCR pós-óbito (500 µL). Fragmentos de tecidos (cérebro; baço ou fígado), coletar 20 mg (tamanho de um grão de feijão). Congelar <i>in natura</i> ou em salina estéril. 	No máximo em até 8 horas após o óbito	<ul style="list-style-type: none"> Seguir as mesmas instruções citadas acima. Colocar os fragmentos em tubos separados. Nunca conservar em formol. 	As amostras devem ser estocadas a -20°C até seu transporte.	<ul style="list-style-type: none"> Deve ser congelado rapidamente, a -20°C ou em gelo seco. Obrigatoriamente empregar caixa própria para o transporte interestadual de material biológico (UN3373) seguindo as normas de biossegurança.

*A coleta do material clínico deve ser realizada preferencialmente no ato do primeiro atendimento.

ANEXO B

FLUXO DE ENCAMINHAMENTO DE AMOSTRAS (MENINGITES VIRAIS)

O diagnóstico laboratorial específico das meningites virais, em situações de surtos e em alguns casos isolados, é de extrema importância para a Vigilância Epidemiológica.

A seguir, estão descritas as normas de coleta dos espécimes, os exames laboratoriais disponíveis e as suas interpretações. Para isso, é necessário que a coleta seja realizada no ato da entrada do caso suspeito na unidade de saúde, no primeiro atendimento.

Deve ser utilizado o *kit* completo de coleta, para casos suspeitos de meningite viral, distribuído pelos Lacen em todo o território nacional, constituído de:

- 1 frasco de polipropileno com tampa de rosca para líquido;
- 2 frascos de polipropileno com tampa de rosca para soro;
- 1 coletor universal para fezes.

► EXAMES LABORATORIAIS

Isolamento viral em cultura celular

Pode ser realizado com diversos tipos de fluidos corporais, mais comumente líquido e fezes. São utilizados cultivos celulares sensíveis, para o isolamento da maioria dos vírus associados às meningites assépticas: RD (rabdomyosarcoma embrionário humano), Hep-2 (carcinoma epidermoide de laringe) e Vero (rim de macaco verde africano).

Reação de soroneutralização e de imunofluorescência

Técnicas imunológicas para identificação do vírus isolado. Serão utilizados conjuntos de antissoros específicos para a identificação dos sorotipos.

Reação em cadeia da polimerase (PCR e PCR em tempo real)

Técnica baseada na amplificação de sequências nucleotídicas definidas presentes no DNA ou RNA viral. Possui alto grau de especificidade quanto à identificação do agente etiológico, sendo utilizada para detecção direta, ou identificação de diferentes grupos de vírus associados às meningites virais.

Pesquisa de anticorpos no soro do paciente

Serão utilizados testes de soroneutralização, em amostras pareadas de soro, para a pesquisa de anticorpos para enterovírus; para os demais vírus, serão utilizados ensaios imunoenzimáticos com a finalidade de se detectar anticorpos da classe IgG e IgM.

Observações

Estes exames são realizados a partir de contato com a vigilância epidemiológica das meningites e Lacen. As amostras devem ser encaminhadas ao laboratório com as seguintes informações: nome do paciente; estado e cidade de notificação; cidade, estado e país de residência do paciente; tipo de amostra (líquor e/ou fezes); data de início dos sintomas; data de coleta da amostra; data de envio da amostra para o laboratório; história de vacinação recente; e história de viagem recente.

As amostras devem ser individualmente acondicionadas em sacos plásticos e enviadas ao **laboratório**, em condições adequadas de transporte (caixas isotérmicas com gelo reciclável e, preferencialmente, em gelo seco para o transporte de líquido).

QUADRO 1 – Coleta e conservação de material para diagnóstico de meningite viral

TIPO DE DIAGNÓSTICO	TIPO DE MATERIAL	QUANTIDADE	Nº DE AMOSTRAS	PERÍODO DA COLETA	RECIPIENTE	ARMAZENAMENTO/ CONSERVAÇÃO	TRANSPORTE
Isolamento e identificação	Líquor	1,5 a 2mL	1	No ato do atendimento ao paciente (fase aguda da doença)	1 frasco de polipropileno com tampa rosqueada	Acondicionar imediatamente em banho de gelo e conservar a -70°C ou a -20°C até 24 horas	Enviar imediatamente ao laboratório em banho de gelo ou em gelo seco em caixas isotérmicas
Isolamento e identificação	Fezes	4 a 8g (aproximadamente 1/3 do coletor)	1	No ato do atendimento ao paciente (fase aguda da doença)	1 coletor universal	Conservar em geladeira por até 72 horas	Sob refrigeração, em caixas isotérmicas, com gelo reciclável
Deteção direta	Líquor	1,5 a 2mL	1	No ato do atendimento ao paciente (fase aguda da doença)	1 frasco de polipropileno com tampa rosqueada	Acondicionar imediatamente em banho de gelo	Enviar imediatamente ao laboratório em banho de gelo ou em gelo seco em caixas isotérmicas
Pesquisa de anticorpos da classe IgG	Soro	5mL de sangue em frasco sem anticoagulante para obter o soro	2 (só serão processadas as amostras pareadas)	1ª amostra no ato do atendimento ao paciente (fase aguda da doença) 2ª amostra – 15 a 20 dias após a 1ª (fase convalescente)	2 frascos de polipropileno com tampa rosqueada	Após a retração do coágulo, separar o soro e conservar a -20°C	Sob refrigeração, em caixas isotérmicas, com gelo reciclável
Pesquisa de anticorpos da classe IgM	Soro	5mL de sangue em frasco sem anticoagulante para obter o soro	1	1 amostra no ato do atendimento ao paciente (fase aguda da doença)	1 frasco de polipropileno com tampa rosqueada	Após a retração do coágulo, separar o soro e conservar a -20°C	Sob refrigeração, em caixas isotérmicas, com gelo reciclável

Todo material deverá ser enviado ao laboratório, devidamente identificado e acompanhado de cópia da Ficha de Investigação de Meningite, que servirá de orientação quanto aos exames indicados.

O perfeito acondicionamento, para remessa de amostras, é de fundamental importância para o êxito dos procedimentos laboratoriais.

O material deve chegar ao Lacen no prazo de 12 a 24 horas após a coleta.

O tempo de procedimento técnico para o isolamento de vírus e sua identificação é de 30 dias, contados a partir da entrada da amostra no laboratório de referência para o diagnóstico de meningite viral.