

**Hospital Materno Infantil de Brasília**

**Residência Médica de Pediatria**

**Monografia**

**ROTINA PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE  
MENINGITE E MENINGOENCEFALITE NA EMERGÊNCIA  
PEDIÁTRICA DO HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE  
BRASÍLIA**

**Autora: Dra. Amanda Dias Cardoso Viana**

**Orientadora: Dra. Sylvia Maria Leite Freire**

**Brasília –DF**

**2018**

**AMANDA DIAS CARDOSO VIANA**

**ROTINA DE MENINGITE E MENINGOENCEFALITE NA EMERGÊNCIA  
PEDIÁTRICA DO HMIB**

Monografia apresentada ao curso de residência médica em pediatria do Hospital Materno  
Infantil de Brasília como requisito parcial para  
obtenção de Título de Licenciado em Pediatria

Orientadora: Sylvia Maria Leite Freire, com  
titulação de Infectologista Pediátrica

**Brasília, 2018**

**AMANDA DIAS CARDOSO VIANA**

**ROTINA PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE  
MENINGITE E MENINGOENCEFALITE NA EMERGÊNCIA  
PEDIÁTRICA DO HMIB**

Monografia apresentada como requisito para  
aprovação no curso de residência médica em  
pediatria, no Hospital Materno Infantil de Brasília.

Orientadora: Sylvia Maria Leite Freire

Brasília-DF, Hospital Materno Infantil de Brasília, 15/12/2018

Banca Examinadora

---

Dr.Cristiano Nader de Andrade Melo. Hospital Materno Infantil de Brasília

---

Dr(a)Mônica Ferreira Leite.Hospital Materno Infantil de Brasília

---

Dr(a)Sylvia Maria Leite Freire, Orientadora. Hospital Materno Infantil de Brasília

**“Dedico este trabalho acima de tudo a Deus, o autor da minha salvação, minha família,  
meu amor Bruno, pelo incentivo e a minha  
orientadora pelo suporte, para que este se  
concretizasse”.**

## RESUMO

A meningite e as meningoencefalites são infecções agudas do sistema nervoso central que requerem diagnóstico e tratamento imediato, por seu potencial de gravidade. Por isso torna-se imprescindível elaborar uma rotina de atendimento na emergência pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília (uma das referências do Distrito federal). Os agentes etiológicos variam de acordo com a faixa etária. Geralmente crianças menores de um ano apresentam manifestações clínicas inespecíficas e os maiores sintomas clássicos: alteração neurológica, convulsões, vômitos, sinais de irritação meníngea.

O principal método diagnóstico é através da punção lombar, para a análise do líquido cefaloraquidiano (CSF), que deve ser avaliado quanto a bioquímica, bacterioscopia e celularidade colhido cultura (padrão ouro). Nos casos de suspeita de agentes virais pode-se solicitar PCR (reação em cadeia de polimerase) do líquido para auxílio diagnóstico.

Após a suspeita clínica de meningite, deve-se iniciar antibioticoterapia precoce (na primeira hora). O fármaco escolhido de acordo com a faixa etária pediátrica e deve ultrapassar a barreira hematoencefálica, sendo de primeira escolha as cefalosporinas de terceira geração. A corticoterapia com dexametasona está indicada em meningites causadas pelos agentes etiológicos pneumococo e *haemophilus*. A quimioprofilaxia é indicada para contactantes íntimos do portador da doença e deve ser realizada com rifampicina como 1ª escolha.

## Sumário

|                                                                            |                                      |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| RESUMO .....                                                               | 11                                   |
| ABSTRACT .....                                                             | <b>Erro! Indicador não definido.</b> |
| OBJETIVOS.....                                                             | 7                                    |
| INTRODUÇÃO.....                                                            | 8                                    |
| METODOLOGIA.....                                                           | 9                                    |
| DESENVOLVIMENTO .....                                                      | 14                                   |
| 1 DEFINIÇÃO.....                                                           | 14                                   |
| 2 EPIDEMIOLOGIA.....                                                       | 14                                   |
| 3 ETIOLOGIA.....                                                           | 15                                   |
| 4 FISIOPATOLOGIA.....                                                      | 17                                   |
| 5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:.....                                             | 18                                   |
| 6 DIAGNÓSTICO .....                                                        | 19                                   |
| 6.1 EXAMES LABORATORIAIS.....                                              | 19                                   |
| 6.2 PUNÇÃO LOMBAR .....                                                    | 20                                   |
| 6.3 TOMOGRAFIA DE CRÂNIO .....                                             | 23                                   |
| 7 TRATAMENTO.....                                                          | 24                                   |
| 7.1 PRINCÍPIOS GERAIS E SUPORTE CLÍNICO.....                               | 24                                   |
| 7.2 ANTIOTICOTERAPIA EMPÍRICA E TRATAMENTO ESPECÍFICO .....                | 25                                   |
| 7.3 TRATAMENTO ADJUVANTE .....                                             | 29                                   |
| 8 QUIMIOPROFILAXIA .....                                                   | 29                                   |
| CONCLUSÃO.....                                                             | 31                                   |
| ANEXO A – ROTINA DE ATENDIMENTO DE MENINGITE E MENINGOENCEFALITE.<br>..... | 32                                   |
| REFERÊNCIAS .....                                                          | 41                                   |

## **OBJETIVOS**

Objetivo principal: Elaborar uma rotina na emergência pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília de meningite e meningoencefalite para padronizar o atendimento médico.

Objetivos específicos:

- Elaborar um protocolo a partir de revisão bibliográfica para tratamento de meningite bacteriana e meningoencefalites na emergência do Hospital Materno Infantil de Brasília
- Implementar um protocolo através de revisão bibliográfica para padronizar a solicitação de exames complementares para atendimento de meningoencefalite e meningite bacteriana na emergência Pediátrica do Hospital Materno Infantil.

## INTRODUÇÃO

“A meningite e as meningoencefalites são infecções agudas do sistema nervoso central que requerem diagnóstico e tratamento imediato”(VANDEMARK, 2013,p1), por seu potencial de gravidade. A meningite viral é mais prevalente e pode desenvolver um quadro de encefalite. Nesse caso a doença pode evoluir com gravidade necessitando de uma abordagem distinta. A meningite bacteriana é considerada uma doença ameaçadora da vida e possui outra terapêutica, por isso é fundamental o diagnostico diferencial e etiológico para definição da conduta. O principal método diagnóstico é a análise do líquido cefalorraquidiano colhido pela punção lombar.

No Brasil a meningite chega a ser endêmica com ocorrência periódica de surtos epidêmicos em vários municípios. De acordo com SINAN (Sistema de informação de notificação e agravos), aproximadamente 30% dos casos notificados em 2016 são de meningite bacteriana, 48% são de etiologia viral e 16% não possuem etiologia especificada, sendo os agentes com maior letalidade o *Streptococcus pneumoniae* (28,8%) e o *Neisseria meningitidis* (21,4), e a meningite viral foi considerada menos letal (1,7%). Apesar de menos letal pode haver evolução para encefalite, tendo alto potencial de gravidade.

Pelo alto índice de letalidade da meningite bacteriana e da encefalite torna-se necessária uma intervenção imediata, inclusive hospitalização com antibioticoterapia, e também uma padronização da conduta médica. Por esse motivo torna-se fundamental a criação de uma rotina de manejo clínico no principal hospital pediátrico de Brasília o Hospital Materno Infantil de Brasília.



## **METODOLOGIA**

A elaboração da rotina de meningite foi iniciada com revisão bibliográfica, através da busca na literatura utilizando a técnica PICO para formulação de perguntas de pesquisa (Greenhaugh, 2005). A busca foi realizada inicialmente em guias de prática clínica nos sites de grupos desenvolvedores e compiladores de guia, sendo criada as perguntas de pesquisas. Posteriormente foram definidas as palavras chaves para a busca na base de dados Medline/Pubmed, e busca por linguagem não controlada no Google acadêmico. Além disso foi realizada busca manual de literatura cinzenta relevante, protocolos estaduais ou federais e guias desenvolvidos pelas sociedades brasileiras correspondentes a área temática. Os artigos foram selecionados na base de dados pubmed, de acordo com ano de publicação (2011 a 2017), analisados título e abstract, e organizados em uma tabela.

A partir de uma análise crítica da revisão bibliográfica do tema e da experiência no atendimento de emergência do HMIB feita pelos residentes médicos de pediatria nos anos de 2016 e 2017, foi elaborado um protocolo de manejo clínico para o HMIB.

## **RESULTADOS**

Foram encontrados 1058 artigos, selecionados 17 para leitura, os outros foram descartados por não estarem relacionados a área temática, ou ano de publicação anterior ao definido, com exceção de alguns artigos sobre epidemiologia, exames complementares, clínica e fisiopatologia, relevantes na literatura, conforme descrito na tabela 1.

Foram selecionados analisados 44 artigos no total, destes, 29 foram encontrados na busca em guias de prática, no google acadêmico, biblioteca Cochrane, através das palavras “Meningitis”, “Viral Meningitis” ou “Bacterial Meningitis”, e 17 foram encontrados no Pubmed..

Após a seleção dos artigos e a leitura foram definidos os subtemas presentes na rotina: definição, CID10, epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento, e o fluxograma de atendimento. Após a revisão e a definição do diagnóstico e tratamento, o fluxograma foi realizado em um programa chamado Lucidchart.

Quadro 1- Metodologia de busca dos Artigos Científicos

| Pergunta de Pesquisa                                              | MESH                                                                                                                             | Artigo/ Título / Autor (es)/ Ano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | N de artigos na busca |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Tratamento da meningite bacteriana de acordo com a punção lombar. | ((("Meningitis, Bacterial"[Mesh]) AND "Spinal Puncture"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]) Filtros- Human e Age- Birth to 18 years | <p>- <b>Acute bacterial meningitis: current review and treatment update.</b><br/>VanDemark, Michelle. 2013.</p> <p>- <b>Lumbar drainage for the treatment of severe bacterial meningitis.</b><br/>Yasser B. Abulhasan • Hosam Al-Jehani • Marie-Anne Valiquette • Anne McManus • Myle'ne Dolan-Cake • Omar Ayoub • Mark Angle • Jeanne Teitelbaum. 2013.</p> <p>-[Paediatric meningococcal meningitis in France: ACTIV/GPIP network results].<br/>Bonadio, William. 2014.</p>                                                                                                                             | 278                   |
| Manejo da ceftriaxona no tratamento da meningite bacteriana.      | ((("Meningitis, Bacterial"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]) AND "Ceftriaxone"[Mesh]) com filtro para criança                     | <p>- <b>Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications</b><br/>HakanErdema*, NazifElaldi b, Nefise O " ztoprak c, GonulSengoz d, OznurAke, SelcukKayaf, AsumanInan g, et all. 2014.</p> <p>- <b>5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study</b><br/>Molyneux, Elizabeth Nizami, Shaikh Qamaruddin<br/>Saha, Samir Huu, Khanh Truong Azam, Matloob<br/>Bhutta, Zulfiqar Ahmad Zaki, Ramadan Weber, Martin WilliQazi, Shamim Ahmad. 2011.</p> <p>- <b>Glycerol and acetaminophen as</b></p> | 87                    |

|                                                              |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                              |                                                                                                                                                                 | <p><b>adjuvant therapy did not affect the outcome of bacterial meningitis in Malawian children.</b></p> <p>Molyneux EM, Kawaza K, Phiri A, Chimalizeni Y, Mankhambo L, Schwalbe E, Kataja M, Pensulo P, Chilton L, Peltola H. 2014.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
| Manejo da ceftriaxona no tratamento da meningite bacteriana. | <p>((("Meningitis, Bacterial"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]) AND "Anti-Bacterial Agents"[Pharmacological Action])</p>                                         | <p><b>- Bacterial meningitis: new therapeutic approaches</b></p> <p>Nau R, Djukic M, Spreer A, Eiffert H. 2013</p> <p><b>- Bacterial meningitis: current therapy and possible future treatment options.</b></p> <p>Woehrl B, Klein M, Grandgirard D, Koedel U, Leib S. 2011.</p> <p><b>- Trends in empirical chemotherapy of bacterial meningitis in children aged more than 4 months in Japan: a survey from 1997 through 2008</b></p> <p>Sakai F, Hanaki H, Ikeda-Dantsuji Y, Hirao Y, Nonoyama M, Iwata S, Sato Y, Akita H, Nakae T, Sunakawa K. 2011.</p> | 168 |
| Manejo terapêutico da meningite de acordo com punção lombar. | <p>"Therapeutics"[Mesh] AND "Meningitis/cerebrospinal fluid"[Mesh] AND ("2007/06/11"[Date] : "2017/06/07"[Date] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH</p> | <p><b>- Pediatric lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis.</b></p> <p>Bonadio W. 2014</p> <p><b>- Bacterial meningitis post-PCV7: declining incidence and treatment.</b></p> <p>Kowalsky RH, Jaffe DM. 2013.</p> <p><b>- Diagnostic accuracy of clinical symptoms and signs in children with meningitis.</b></p> <p>Amarilyo G, Alper A, Ben-Tov A, Grisaru-Soen G. 2011</p>                                                                                                                                                                         | 81  |

|                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                                          | Terms] OR<br>"child"[MeSH<br>Terms] OR<br>"adolescent"[Me<br>SH Terms]))                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
| Manejo<br>terapêutico<br>da<br>Meningite,<br>tipos de<br>tratamento,<br>ceftriaxona,<br>dexametaso<br>na | ("Meningitis/the<br>rapy"[Mesh]<br>AND<br>"Dexamethason<br>e"[Mesh]) OR<br>"Ceftriaxone"[M<br>esh] AND<br>(hasabstract[text<br>] AND<br>"2007/06/12"[P<br>Dat] :<br>"2017/06/08"[P<br>Dat] AND<br>"humans"[MeS<br>H Terms] AND<br>English[lang]<br>AND<br>("infant"[MeSH<br>Terms] OR<br>"child"[MeSH<br>Terms] OR<br>"adolescent"[Me<br>SH Terms])) | - <b>Adjunctive dexamethasone<br/>therapy in unconfirmed bacterial<br/>meningitis in resource limited<br/>settings: is it a risk worth taking?</b><br><br>Gudina EK, Tesfaye M, Adane A, Lemma<br>K, Shibiru T, Wieser A, Pfister HW, Klein M.<br>2016. | 410 |
|                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | - <b>Comparative proteomics of<br/>cerebrospinal fluid reveals a<br/>predictive model for differential<br/>diagnosis of pneumococcal,<br/>meningococcal, and enteroviral<br/>meningitis, and novel putative</b>                                         |     |

|                                                |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |           |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <p>O manejo terapêutico da Meningite Viral</p> | <p>"Meningitis, Viral/therapy"[Mesh] AND ("2007/06/19"[P Dat] : "2017/06/15"[P Dat] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))</p> | <p><b>therapeutic targets.</b></p> <p>Cordeiro AP, Silva Pereira RA, Chapeaurouge A, Coimbra CS, Perales J, Oliveira G, Sanchez Candiani TM, Coimbra RS. 2015.</p> <p><b>-Childhood meningitis in the conjugate vaccine era: a prospective cohort study</b></p> <p>Manish Sadarangani,1 Louise Willis,1 Seilesh Kadambari,2 Stuart Gormley,3 Zoe Young,1 Rebecca Beckley,1 Katherine Gantlett,1 Katharine Orf,4 Sarah Blakey,4 Natalie G Martin,1 Dominic F Kelly,1 Paul T Heath,2 Simon Nadel,3 Andrew J Pollard1.2013</p> <p><b>-Trends in the management of viral meningitis at United States children's hospitals.</b></p> <p>Nigrovic LE1, Fine AM, Monuteaux MC, Shah SS, Neuman MI.2013</p> <p><b>-VIRAL MENINGITIS: WHICH PATIENTS CAN BE DISCHARGED FROM THE EMERGENCY DEPARTMENT?</b></p> <p>Michael M. Mohseni, MD* and James A. 2012</p> | <p>34</p> |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

## **DESENVOLVIMENTO**

### **1 DEFINIÇÃO**

“O termo meningite é definido por um processo de inflamação das meninges que revestem o encéfalo, a pia-máter, aracnoide e subaracnoide”(VRANJAC, 2016, p 748), causadas por várias etiologias inclusive as mais comuns as infecciosas. As encefalites se diferenciam das meningites por caracterizarem alteração funcional do sistema nervoso central, isto é: “alterações do nível de consciência; alterações cognitivas tais como mudança de comportamento ou de personalidade; distúrbios no movimento ou na fala; déficits motores ou sensitivos, por apresentar inflamação no parênquima cerebral”(SCHELD, 2013, p1). As encefalites são mais comuns durante ou após quadros virais.

Apesar da diferença teórica entre meningites e encefalites na teoria, na clínica existe uma certa dificuldade. No entanto mesmo assim, essa diferenciação para melhor definição da etiologia, pois existem agentes etiológicos que afetam com mais frequência meninges, e outros, o parênquima cerebral. Por essa dificuldade é comumente usado o termo meningoencefalite, sendo mais frequente na etiologia viral, como relatado anteriormente.

### **2 EPIDEMIOLOGIA**

A incidência e morbimortalidade da meningite apresentaram uma redução nos últimos anos, provavelmente secundária à ampliação da vacinação, o tratamento com antibioticoterapia precoce e terapia adjuvante.

A meningite é uma doença de notificação compulsória individual, que pode ser realizada por qualquer agente de saúde e é encaminhada para o SINAN, responsável pelas informações de natureza de agravos e notificações no Brasil. A meningite viral é o tipo mais comum, a incidência foi de 3,66 por 100.000 habitantes em 2016, e a letalidade comparada com outros agentes foi a menor (1,7%).

Em segundo lugar pelo SINAN, está a meningite não especificada, como em certos casos não é possível realizar o diagnóstico etiológico, por falta de exames, tratamento precoce, a meningite não especificada (1,22).

A incidência da meningite meningocócica, reduziu cerca de 3 vezes após 6 anos da introdução da vacina meningocócica no Plano Nacional de Imunização (PNI) [2010 (1,57) a 2016 (0,57)]. O pneumococo é responsável por uma incidência similar ao meningococo (0,45), com maior letalidade. (29,4%).

A vacina para *H. influenzae* foi implantada em 1999 sendo ampliada para menores de 1 ano em 2002, evoluindo com uma redução importante dos quadros de meningite por esse agente, sendo o de menor incidência em comparação com os outros agentes (0,22) em 2016.

### 3 ETIOLOGIA

A meningite possui diversas etiologias infecciosas: virais, fungicas, bacterianas e não infecciosas, sendo as infecciosas mais importantes no ponto de vista de saúde pública por produzir surto, se tornando o enfoque para essa rotina. A infecciosa mais comum é a viral e em seguida a bacteriana. “Da meningite bacteriana os principais agentes são: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus do grupo B (GBS)*, *Listeria monocytogenes*, e *Streptococcus agalactiae*” (VANDEMARK, 2013, p2). No Quadro 2 encontram-se os principais agente etiológicos de acordo com faixa etária pediátrica da meningite bacteriana.

| Quadro 2 - Agentes etiológicos mais prevalentes na faixa etária pediátrica |                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Recém- nascido                                                             | <i>Streptococcus do Grupo B (SGB)</i> , <i>Escherichia coli K1</i> e outras <i>Enterobacteriaceas</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>                                                                  |
| 1-3 meses                                                                  | <i>Streptococcus do Grupo B</i> , <b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Enterobacteriaceas</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> . |
| 3 meses-5 anos                                                             | <b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>                                                                                                 |
| > 5 anos                                                                   | <b><i>Neisseria meningitidis</i></b> , <b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>                                                                                                                          |

Fonte: PRATA et al, 2013, p1

As meningites virais possuem diferentes agentes etiológicos, sendo o mais comum o gênero *Enterovírus*. “Aproximadamente 85% dos casos são devido ao grupo dos *Enterovírus*, dentre os quais se destacam os *Poliovírus*, os *Echovírus* e os *Coxsackievírus* dos grupos A e B 1,2” (VRANJAC, 2016, p 748), enquanto que os vírus da Família *Herpesvírus* são os com maior letalidade pelo fato de causarem com maior frequência encefalite. No quadro 3 estão organizados os principais agentes segundo o Ministério da Saúde.

| Quadro 3- Principais Agentes Etiológicos da Meningite |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bactérias                                             | <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Klebsiella sp.</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Salmonella sp.</i> , <i>Proteus sp.</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Leptospira sp</i> |
| RNA Vírus                                             | <i>Enterovírus</i> , <i>Echovirus</i> , <i>Coxsackie vírus</i> , <i>Arbovírus</i> , Vírus da Febre do Nilo ocidental, Vírus do sarampo e da Caxumba, <i>Arenavírus</i> , <i>HIV 1</i> , vírus da coriomeningite linfocitária                                                                                                                                                       |
| DNA Vírus                                             | <i>Vírus do grupo herpes</i> , <i>Herpes simples tipo 1 e 2</i> , <i>Varicela Zoster</i> , <i>Epstein Bar</i> , <i>Citomegalovírus</i> , <i>Adenovírus</i>                                                                                                                                                                                                                         |
| Fungos                                                | <i>Cryptococcus Neoformans</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>                                                                                                                                                                                         |
| Protozoários                                          | <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanossoma cruzi</i> , <i>plasmodium sp.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Helmintos                                             | <i>Taenia solium</i> (infecção larvária e por cisticerco)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Fonte: Ministério da Saúde 2014



## 4 FISIOPATOLOGIA

Os principais agentes etiológicos da meningite infecciosa, colonizam a mucosa da nasofaringe, ou se tornam presentes na corrente sanguínea por um quadro de bacteremia. Existem diversos mecanismos para que a infecção ocorra, dentre eles: por disseminação hematogênica; contiguidade; por alguma infecção localizada como sinusite, otite e mastoidite; e por infecção direta pelo sistema nervoso central por uma neurocirurgia ou trauma.

O agente pode atingir a corrente sanguínea e a forma mais frequente é através de alguma porta de entrada, como parte de um processo infeccioso localizado (infecção de pele, pneumonia) ou generalizado (sepsis), esse processo infeccioso pode evoluir com bacteremia ou viremia, ultrapassando barreiras físicas, células de defesa, sistema complemento, até alcançar os plexos coróides contaminando o líquido.

Em “Infecções localizadas em regiões vizinhas das meninges, como sinusite, otite e mastoidite, o agente pode alcançar a barreira hematoencefálica por contiguidade, através de capilares sanguíneos ou linfáticos próximos ao espaço subaracnóide”(VANDEMARK,2013, p2).

Pode ocorrer também através de infecções relacionadas à assistência após neurocirurgias, cirurgias com incisões ou abertura da calota craniana ou medula espinhal e trauma. A infecção pode se instalar até mesmo em procedimentos como punções, onde os germes são introduzidos diretamente nas meninges. Esses últimos são menos comuns, mas após exposição deve ser levantada a hipótese.

Após alcançar as meninges os agentes sofrem replicação, ocorre a liberação de seus componentes que posteriormente atingem o endotélio cerebral, desencadeando um processo inflamatório intenso com liberação de citocinas(VANDEMARK,2013, p2-3).

De acordo com a própria definição, “a inflamação que afeta as leptomeninges resulta em repercussões no líquido, quanto a pressão, volume, composição química e celular. Há um aumento da permeabilidade vascular, o que resulta em edema vasogênico, inflamação do espaço subaracnóideo e aumento da resistência ao fluxo líquido com edema intersticial e hidrocefalia, além de vasculite com infarto cerebral. O edema citotóxico ocorre da liberação de produtos tóxicos de neutrófilos e bactérias. Esses eventos causam aumento da pressão intracraniana, redução do fluxo cerebral e perda da autorregulação cerebrovascular” (PRASAD,2012, P445)

## 5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

As manifestações clínicas da Meningite Bacteriana variam de acordo com a etiologia, faixa etária e duração (dias = aguda e fulminante= horas). Podem haver sinais inespecíficos como: febre, mialgia, hipoatividade, irritabilidade, sucção do seio materno débil, vômitos, náuseas, mais comuns em lactentes e recém-nascidos pois geralmente não apresentam sinais clássicos. “Existem os sinais clássicos como: alteração neurológica, convulsões, vômitos, sinais de irritação meníngea. Os sinais de irritação meníngea podem ser: cefaléia, rigidez de nuca, abaulamento de fontanela e fotofobia, e podem ser identificados no exame físico: sinal de Kernig, Brudzinski, rigidez nuca”. Segundo Mofidi, e colaboradores 2017, outro sinal que apresenta maior sensibilidade foi analisado nos estudos (sensibilidade:69.7%, especificidade) e H. Tamune e colaboradores (sensibilidade:63.9%), denominado “jolt accentuation test” descrito inicialmente por Tsukagoshi e colaboradores (sensibilidade:97.1%). O sinal é definido como positivo quando há piora da cefaleia após solicitar que o paciente realize rotação lateral da cabeça. Esses estudos concluíram que mesmo sendo o teste de melhor sensibilidade, se negativo não deve ser excluída a hipótese de meningite bacteriana, assim como os testes de Kernig e Brudzinski.

Segundo Faria e colaboradores, 1999, p50a “tríade clássica da meningite bacteriana consiste em febre e/ou vômitos, rigidez de nuca, e fotofobia/alteração do nível de consciência”. Geralmente quanto menor a idade da criança (menores de um ano), mais frequentes são as manifestações inespecíficas, sendo comumente associadas com quadro de sepse.

O diagnóstico clínico de hipertensão craniana inclui sintomas como: vômitos, cefaleia, abaulamento de fontanela, bradicardia, hipertensão arterial, bradipneia, podendo evoluir para um quadro mais grave como coma, descorticação e herniação sendo mais comuns nos casos de doença meningocócica.

A doença meningocócica pode possuir algumas particularidades quanto às manifestações clínicas, podendo apresentar-se de três formas: meningite, meningococcemia, meningite e meningococcemia associadas. A meningite possui o mesmo quadro clínico de outras meningites bacterianas causadas por outros microorganismos. A meningococcemia possui como característica a presença de lesões na pele, petéquias ou púrpuras, muitas vezes

precedidas por exantema (maculo-papular) e essas lesões podem evoluir com coalescência das lesões e para sufusões hemorrágicas (FARIA,1999, p50). A meningocemia fulminante é a forma mais grave podendo evoluir para óbito de forma rápida por quadro de choque, hipotensão arterial, má perfusão (pele mosqueada, tempo de enchimento capilar >2seg, oligúria).

O quadro clínico das meningites virais é semelhante ao quadro bacteriano, porém são menos graves, se não apresentarem evolução para encefalite. Os *enterovírus* (*poliovírus*, *coxsackie*, entre outros), frequentemente causam meningites com quadro febril de 38 até 40° em mais de 50 por cento dos casos, associado a sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos, exantema, mialgias e sintomas respiratório altos e baixos. Além disso apresentam algumas manifestações clínicas sugestivas como: conjuntivite, rash, faringite, herpangina, e doença mão-pé-boca (*coxsackie*), e outras mais graves como paralisia de pares cranianos, paralisia flácida, e edema pulmonar.

As infecções por *Herpes vírus* podem evoluir para encefalite, com quadro de febre, alteração do estado geral, déficit focal, com prognósticos menos favoráveis. Os pacientes com quadro de meningite apresentam sintomas clássicos. Os arbovírus são transmitidos por artrópodes ou insetos vetores, são menos frequentes, mas devem ser aventados após infecções como dengue, zika, e outras arboviroses.

## 6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das infecções do sistema nervoso central, independente do agente etiológico abrange a correlação clínica e exames laboratoriais, mais precisamente através da punção lombar, que é o método diagnóstico definitivo.

### 6.1 EXAMES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais auxiliam o diagnóstico de meningite, porém não devem postergar o tratamento, principalmente em quadros graves. Alguns são inespecíficos, e considerados controversos na literatura mas podem ser solicitados como por exemplo o “hemograma que pode ser um indicador adicional de uma infecção bacteriana, com a presença da alteração mais comum: leucocitose elevada com desvio á esquerda”

(PALASANTHIRA,2014,p5). Em quadros graves pode haver também leucopenia e plaquetopenia como sinal de mal prognóstico. A hemocultura e PCR (proteína C reativa) são exames que auxiliam no diagnóstico diferencial com outras patologias, ou mesmo com a meningite asséptica. O PCR poderá elevado em quadro de infecção bacteriana.

A necessidade de avaliação da bioquímica pode ser considerada, pois em quadros sépticos pode haver um aumento das escórias nitrogenadas, distúrbios hidroeletrolíticos, e aumento das transaminases (hepatites transinfecciosas). Além disso, deve ser solicitado glicemia capilar para comparação posterior com bioquímica do líquido. O esfregaço das lesões de pele, se houver púrpura ou sufusões hemorrágicas, pode também auxiliar no diagnóstico etiológico, pois são mais predominantes na doença meningocócica. Cada um desses exames não deve ser solicitado de forma rotineira, e deve ser priorizado o quadro clínico. Na suspeita de etiologia viral podem ser solicitados sorologias e PCR (reação em cadeia de polimerase) para auxiliar o diagnóstico de, por exemplo, arboviroses, varicela, Epstein-bar, herpes, entre outros.

## **6.2 PUNÇÃO LOMBAR**

A análise do líquido cefalorraquidiano é o principal método diagnóstico da meningite identificando o provável agente etiológico e é realizado através da punção lombar. Se existe uma suspeita de meningite o exame deve ser realizado imediatamente levando em consideração as “contraindicações absolutas: hipertensão intracraniana, infecção na região de punção (celulite, abscesso), insuficiência respiratória sem via aérea segura, hipotensão, abscesso epidural, estado de mal epilético, pacientes com anormalidades na coluna vertebral e relativas coagulopatia ou trombocitopenia (plaquetas<50.000)” (BONADIO, 2014,p2).

Com relação à técnica, o posicionamento mais comum é o decúbito lateral, com a máxima flexão dos membros em relação ao tronco, aproximando os joelhos do queixo. O procedimento também pode ser realizado sentado. No momento do exame é importante a monitorização da oximetria do paciente para avaliar uma ventilação adequada durante a punção lombar. Para a punção é necessário identificar o espaço intercostal adequado (L3-L4), através do ponto de interseção entre a linha horizontal do local da palpação da crista ilíaca e a linha vertical correspondente ao espaço intercostal. Antes do procedimento deve ser realizada a antisepsia adequada do paciente e assepsia do profissional além da anestesia local. O líquido pode ser analisado através da bioquímica, cultura, citologia, bacterioscopia, contra-

imunoeletroforese cruzada (líquor e soro), aglutinação pelo látex (líquor e soro), inclusive manometria para avaliar hipertensão intracraniana. No Quadro 3 estão os valores de referência de alguns componentes do líquido cefalorraquidiano de acordo com a faixa etária.

| <b>Quadro 3 – Valores normais do exame citoquímico do LCR:</b> |              |             |                |                               |
|----------------------------------------------------------------|--------------|-------------|----------------|-------------------------------|
| LCR                                                            | RN Pré-termo | RN termo    | 1 M- 12 M      | > 12M                         |
| Leucócitos<br>mm <sup>3</sup>                                  | 0-32         | 0-29<br>60% | 0-5            | < 5<br>60 a 70%<br>Linfócitos |
| Proteínas<br>(mg/dl)                                           | 65-150       | 20-170      | <60            | 20-40                         |
| Glicose (mg/dl)                                                | 55-105       | 44-150      | > 50% glicemia | >50% glicemia                 |

**Fonte: Remington. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn**

Em outras fontes da literatura, o valor de referência da glicorraquia deve ser maior do que 2/3 da glicemia. A tabela 4 representa valores sugestivos do diagnóstico de meningite bacteriana e viral a partir da bioquímica do líquido cefalorraquidiano.

| <b>Quadro 4 – Diferenças dos valores dos elementos do LCR nos casos de Meningite Viral e Bacteriana</b> |              |                                                |                 |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|
| Tipo                                                                                                    | Celularidade | Diferencial                                    | Proteínas       | Glicose                   |
| <b>Meningite Bacteriana</b>                                                                             | >1000 cels   | Predomínio de neutrófilos (polimorfonucleares) | 100 a 500 mg/dL | < 40 ou < 2/3 da glicemia |
| <b>Meningite Viral</b>                                                                                  | 10-500 cels  | Predomínio de Linfomononucleares               | <150 mg/dL      | Normal                    |

A realização do procedimento possui complicações, “entre elas a mais proeminente é a lesão traumática, por acidente durante a punção e a incidência é de aproximadamente 20 %” (BONADIO, 2014,p149). Quando os elementos do sangue periférico entram em contato com o espaço subaracnóide, há uma alteração da acurácia do exame, principalmente com relação a citologia. Por isso alguns estudos utilizam regras para essas alterações, na tentativa de realizar uma “correção”. Uma delas é considerar que em caso de acidente, a cada 1000 eritrócitos presentes no exame é aumentado um leucócito.(BONADIO, 1998, p445) ou seja é necessário descontar um leucócito a cada 1000 eritrócitos presentes. Outra maneira de corrigir

hemácias do “número de células é: N ° de hemácias dividido por 700. Ou quando possível n° de hemácias do hemograma dividido pelo N° de leucócitos do hemograma e dividir o N° de hemácias do LCR por este quociente “(BONADIO, 2014, p142) .Na bacterioscopia utiliza-se a coloração de Gram para identificação das bactérias.

O exame de PCR(reação de cadeia de polimerase) e o teste de aglutinação do látex do líquido ou soro são testes auxiliares e fazem um diagnóstico rápido e simples, que consiste em identificar os antígenos da bactéria ou vírus no soro, são bons exames para pacientes parcialmente tratados, ou seja antes da realização da punção lombar, se o gram na bacterioscopia for negativo, ou agentes que são difíceis de identificar na cultura (enterovírus, vírus herpes simplex , vírus Epstein-Barr). O teste de aglutinação do látex segundo estudo de Gray LD et al,1992,p134, possui sensibilidade de 78 -100% para *H. influenzae* tipo b, 59-100% para pneumococo, e 22 - 93% para meningococo, no estudo, enquanto que em estudos mais recentes a sensibilidade era baixa, segundo Tarafdar et al, 2001, p406 o valor foi de 7 . Por isso se negativo, não deve ser descartada a hipótese de meningite. O PCR, segundo o estudo de Corless et al,2001, p155, a sensibilidade para infecção meningocócica é de 88,9% se detectado no líquido, 90,4% se for no plasma, em quadros causados pelo *S.pneumoniae*, 91,3% no líquido e 92,3% no plasma. Já no *H. Influezae*,a sensibilidade é de 100% Na encefalite por Herpes simples o líquido pode ser hemorrágico, e o PCR possui sensibilidade é maior de 95%(SCHELD, 2013, p3).

## 6.3 TOMOGRAFIA DE CRÂNIO

O exame de imagem deve ser realizado antes da punção lombar em casos de suspeita de hipertensão intracraniana, rebaixamento do nível de consciência grave, convulsão, crise focal, há um maior risco de herniação cerebral. “O exame não deve ser de rotina, e não deve retardar a antibioticoterapia. Não deve ser realizado se instabilidade hemodinâmica, ou impossibilidade de transporte até o local do exame” (PALASANTHIRAN, 2014,p17).

## 7 TRATAMENTO

### 7.1 PRINCÍPIOS GERAIS E SUPORTE CLÍNICO

O tratamento clínico inicial deve depender do estado geral e gravidade do paciente, pois em quadros de choque grave, hipertensão intracraniana é importante seguir os passos básicos de ressuscitação do PALS (Pediatric Advanced Life Support): manter vias aéreas pérvias, oxigenação e ventilação, com pressão positiva em certos casos, e dependendo da perfusão a realização de expansões volêmicas (cristaloides 20 ml/kg) e drogas vasoativas. O propósito deve ser manter uma boa perfusão: tempo de enchimento capilar menor ou igual a 2 segundos, pulsos normais, extremidades aquecidas, diurese  $> 1 \text{ mL/kg/h}$  ou  $> 12 \text{ mL/m}^2/\text{h}$ , nível de consciência normal, pressão arterial normal para a idade, saturação venosa central de oxigênio maior ou igual a 70% (CARVALHO, 2012, p198).

Nos casos de hipertensão intracraniana ( $\text{PIC} > 20 \text{ mmHg}$ ) algumas medidas devem ser tomadas: “tratamento rápido de hipóxia, hipercapnia e hipotensão, medidas neuroprotetoras como: elevação da cabeça 15 a 30° (diminui pressão intracraniana sem alterar pressão arterial, manter a posição da cabeça em posição neutra, para evitar obstrução venosa da cabeça ao tórax)” (STEVENS, 2015p23). Além disso podem ser prescritos anticonvulsivantes profiláticos, deve ser realizada analgesia e restrição de líquidos (80 a 100 ml/kg/dia, sem desidratação), inclusive prescrição de diuréticos como furosemida 1mg/kg se edema. Se a criança persistir com hipertensão intracraniana ou sintomática deve-se avaliar possibilidade de administrar solução hipertônica salina ou manitol, ou até mesmo iniciar hiperventilação se o paciente estiver intubado. O manitol é utilizado na dose de 0,5 a 2g/kg (2,5 a 10 ml da solução a 20% que possui concentração de 200mg/kg que deve ser infundida em 20-30 minutos. “A solução salina hipertônica pode ser prescrita em dose endovenosa 5ml/kg (solução salina 3%) com expectativa de ganho de 5mEq/L no valor plasmático, pode ser realizada de hora em hora até o sódio alcançar 160 mEq/L. A hiperventilação ( $\text{PACo}_2$ : 30 a 35 mmHg) pode também contribuir na redução da pressão liquórica. Em casos refratários de hipertensão pode-se pensar em outros tratamentos como drenagem do liquor, indução de coma por babilúricos, descompressão cirúrgica.” (TASKER, 2015, p951)



O Glicerol é um diurético osmótico utilizado para reduzir a pressão intracraniana porém o seu uso é ainda controverso.

Em casos de crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas deve-se utilizar derivados de benzodiazepínicos e em neonatos o fenobarbital.

## **7.2 ANTIOTICOTERAPIA EMPÍRICA E TRATAMENTO ESPECÍFICO**

Uma das principais estratégias de tratamento da meningite é a antibioticoterapia venosa precoce empírica (na primeira hora da admissão), pois há evidências, segundo estudo multicêntrico de Alburstin et al, 2006,p2766) que o início tardio (>3 horas) é associado a um desfecho desfavorável. A escolha do antibiótico deve ser direcionada de acordo com a faixa etária e fatores de risco para resistência bacteriana (internação prolongada, uso prévio de antibioticoterapia).

A antibioticoterapia empírica deve ser iniciada se houver suspeita de meningite, e o antibiótico de escolha e duração do tratamento depende da faixa etária da criança e do agente etiológico respectivamente. O espectro de ação e sua capacidade de atingir níveis no sistema nervoso central em vigência ou não de atividade inflamatória são conceitos fundamentais que devem ser considerados na escolha do antibiótico. O tratamento empírico indicado para cada faixa etária está descrito no Quadro 4 e a duração do tratamento de acordo com o agente específico no Quadro 5.

| <b>Quadro 4 – Antibioticoterapia Empírica</b> |                                                                                                                                                                          |                                                                                                     |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Faixa etária</b>                           | <b>1ª escolha</b>                                                                                                                                                        | <b>Esquema alternativo</b>                                                                          |
| Até 30 dias                                   | <b>Cefotaxima</b> (50mg/kg/dose) + <b>Ampicilina</b> (50-100mg/kg/dose)<br><br>*se RN termo e até 7 dias de vida de 12/12 horas se >7 dias de 8/8 horas                  | <b>Ampicilina + Gentamicina</b> (4mg/kg/dia de 24/24 horas)                                         |
| 1 a 3 meses                                   | <b>Ceftriaxona</b> (100mg/kg/dia de 1 ou 2 vezes por dia) – máx. 4g/dia<br>ou <b>Cefotaxima</b> (200 a 300 mg/kg/dia- máx. 12 g/dia) de 8/8 horas<br>+ <b>Ampicilina</b> | <b>Ampicilina</b> (400 mg/kg/dia de 6/6 horas) – máx.12g/dia + <b>Gentamicina</b> (7,5 mg/kg/dia de |
| 3 meses a 5 anos                              | <b>Ceftriaxona</b> (100mg/kg/dia de 1 a 2 vezes por dia- máx.4g/dia horas)ou <b>Cefotaxima</b> (200 a 300 mg/kg/dia- máx. 12 g/dia)                                      | <b>Ampicilina + sulbactam</b> (200 mg/kg/dia) de 6/6 horas                                          |
| 5 a 18 anos                                   |                                                                                                                                                                          |                                                                                                     |

Continua

## Conclusão

| <b>Quadro 4 – Tratamento Antimicrobiano Empírico</b> |                                                                                                                                      |                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Condições especiais</b>                           | <b>1ª escolha</b>                                                                                                                    | <b>Esquema alternativo</b>                                                                             |
| Traumatismo Craniano ou neurocirurgia                | <b>Cefepime</b> (150mg/kg/dia de 8/8 horas) +<br><b>Vancomicina</b> (60 mg/mg/kg/dia) de 6/6 horas) – máx.4g/dia                     | <b>Ceftazidima</b> (150 mg/kg/dia)+<br><b>Vancomicina</b> (60 mg/mg/kg/dia) de 6/6 horas) – máx.4g/dia |
| Portadores de Shunt Ventrículo - Peritoneal          | <b>Cefepime</b> (150mg/kg/dia de 8/8 horas)+<br><b>Vancomicina</b> (60 mg/mg/kg/dia) de 6/6 horas) – máx.4g/dia                      | <b>Ceftazidima</b> 150 mg/kg/dia)+<br><b>Vancomicina</b> (60 mg/mg/kg/dia) de 6/6 horas) – máx.4g/dia  |
| Imunodeprimidos                                      | <b>Ceftriaxona</b> (100mg/kg/dia de 1 a 2 vezes por dia- máx.4g/dia+<br><b>Ampicilina</b> (400 mg/kg/dia de 6/6 horas) – máx.12g/dia | Considerar agentes específicos                                                                         |

| <b>Quadro 5 – Duração do tratamento de acordo com agente Etiológico</b><br>*após resultado da cultura |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Agente Etiológico</b>                                                                              | <b>Duração</b>      |
| <i>Neisseria meningitis</i>                                                                           | <b>5 a 7 dias</b>   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                                       | <b>10 a 14 dias</b> |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                                                         | <b>7 a 10 dias</b>  |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                                                                       | <b>14 a 21 dias</b> |
| <b>Bacilos gram negativos</b>                                                                         | <b>21 dias</b>      |
| <i>Listeria monocytogenes</i>                                                                         | <b>≥21 dias</b>     |

O uso de antivirais deve ser avaliado de acordo com o contexto clínico e gravidade do paciente. É recomendado o uso de aciclovir endovenoso nos casos em que há suspeita de encefalite por *Herpesvirus* ou varicela, sendo a dose variável conforme a faixa etária descrita no Quadro

| <b>Quadro 6 – Dose do Aciclovir de acordo com a faixa etária pediátrica</b> |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 28 dias a 3 meses                                                           | 20 mg/kg/dose endovenosa de 8/8 horas |
| 3 meses a 12 anos                                                           | 10-20 mg/kg/dose de 8/8 horas         |
| Maiores de 12 anos                                                          | 10 mg/kg/dose de 8/8 horas            |

## 7.3 TRATAMENTO ADJUVANTE

Atualmente, na maioria dos estudos e *guidelines*, a corticoterapia é o principal tratamento adjuvante nos casos de meningite bacteriana, porém há limitações relacionadas ao seu uso. A literatura traz evidências consistentes acerca do benefício na utilização da dexametasona no tratamento de infecções causadas pelo pneumococo, reduzindo o risco de surdez. Para os demais agentes etiológicos porém, o seu uso não se mostrou eficaz. Há indicação do uso em crianças maiores de três meses, no momento da admissão intra-hospitalar, antes da primeira dose de antibioticoterapia podendo ser interrompido após o resultado da cultura, se pertinente. A dose recomendada é 0.15 mg/kg/dose endovenoso (máximo dose 10 mg), a cada 6 horas por 48 horas. Há contra-indicações do uso da dexametasona, latentes jovens (<6 semanas), uso prévio de antibioticoterapia (independente da quantidade de doses), se houve situação de trauma ou manipulação cirúrgica no sistema nervosa central,

## 8 QUIMIOPROFILAXIA

A quimioprofilaxia deve ser precoce (nas primeiras 24 horas após o diagnóstico) e deve ser realizada até no máximo 48 horas. Está indicada na meningite bacteriana apenas em casos de contactantes próximos, e quando causada pelos agentes etiológicos *H. influenzae* e *N. meningitidis*, para evitar disseminação da doença. Há algumas particularidades em cada caso que devem ser consideradas para que não haja controvérsias durante o tratamento, por exemplo:

No caso da infecção por *H. influenzae*: todos os contatos domiciliares - adultos e crianças - devem receber a quimioprofilaxia quando houver criança menor de quatro anos, com esquema vacinal incompleto, entre os mesmos

Os casos por *N. meningitidis*: deverão receber a quimioprofilaxia todos os contatos domiciliares e os contatos de escolas ou creches, profissionais de saúde para os profissionais de saúde é necessário apenas quando houver respiração boca a boca, intubação orotraqueal,

aspiração de secreções respiratórias e exames de fundo de olho, realizados sem proteção de máscara cirúrgica.

O paciente índice deve receber a profilaxia nos dois casos, se o mesmo não for tratado adequadamente, realizado cefalosporina de 3<sup>a</sup> geração.

A droga de escolha para realização da quimioprofilaxia é a rifampicina e a dose utilizada apresenta variações de acordo com a faixa etária e agente etiológico:

*Neisseria meningitidis*: dose de rifampicina em adultos de 600mg/dose, em crianças com idade entre 1 mês e 10 anos de 10 mg/kg/dose e recém- nascidos com idade < 1mês de 5mg/kg/dose, em todas as idades o intervalo de tratamento é de 12/12 horas com duração de 2 dias.

*Haemophilus influenzae*: dose de rifampicina em adultos de 600mg/dose, crianças com idade no intervalo de 1 mês a 10 anos 20 mg/kg/dose e menores de 1 mês 10 mg/kg/dose, todas as faixas etária o tratamento é de 24/24h por 4 dias.

A ceftriaxona e a ciprofloxacina podem ser consideradas como drogas alternativas. A dosagem da ceftriaxona para menores de 15 anos corresponde a 125mg intra-muscular(IM) dose única, em maiores de 15 anos 250mg IM (toma única)<sup>7</sup>. Em pacientes gestantes pode ser usado a ceftriaxona IM 250 mg dose única. A ciprofloxacina pode ser uma alternativa oral em pacientes com 18 anos ou mais, dose única de 500 mg.

A vacinação Meningocócica conjugada C recombinante, *Haemophilus influenza* e Pneumocócica conjugada são disponibilizadas pelo ministério da Saúde e estão no calendário vacinal, os doentes não vacinados deve ser vacinados e os que apresentam imunização incompleta deve ser realizada a complementação do esquema.

## CONCLUSÃO

A meningite é uma doença que durante os anos tem apresentado redução da sua incidência, principalmente após a alteração no calendário vacinal, porém ainda é significativa. Pela sua potencial gravidade e risco de complicações é necessário uma abordagem e diagnóstico precoces, com notificação compulsória. Após o diagnóstico há um plano de tratamento específico e adjuvante de acordo com a faixa etária e agente etiológico (após resultado da cultura do líquido através da realização da punção lombar que é o método diagnóstico padrão-ouro), sendo essencial a profilaxia em alguns casos, para reduzir a disseminação.

A criação de uma rotina de diagnóstico e tratamento para meningites e meningoencefalites, implicará de forma positiva no serviço de emergência pediátrica do HMIB (Hospital Materno Infantil de Brasília) auxiliando no diagnóstico e tratamento precoce, por meio da uniformização da conduta e continuidade do tratamento. Existem diretrizes, protocolos e rotinas no Brasil e no mundo, porém não há em Brasília, Distrito Federal, sendo imprescindível para um dos principais hospitais pediátricos de Brasília.

## **ANEXO A – ROTINA DE ATENDIMENTO DE MENINGITE E MENINGOENCEFALITE.**

### **Definição:**

O termo meningite é definido por um processo de inflamação das meninges que revestem o encéfalo, a pia-máter, aracnoide e subaracnoide, causadas por várias etiologias inclusive as mais comuns as infecciosas. As encefalites se diferenciam das meningites por caracterizarem alteração funcional do sistema nervoso central, isto é: alterações do nível de consciência; alterações cognitivas tais como mudança de comportamento ou de personalidade; distúrbios no movimento ou na fala; déficits motores ou sensitivos, por apresentar inflamação no parênquima cerebral.

### **CID 10:**

G.00.9 – Meningite bacteriana

A87.9 – Meningite viral

G00.0 – Meningite gripal

G03.9 – Meningite não específica

A39 – Meningocemia com meningite

A39.0 + G01 – Meningite meningocócica

A39.2 – Meningocemia aguda

### **Epidemiologia:**

A incidência e morbimortalidade da meningite apresentaram uma redução nos últimos anos, provavelmente secundária a ampliação da vacinação, o tratamento com antibioticoterapia precoce e terapia adjuvante.

A meningite é uma doença de notificação compulsória individual, que pode ser realizada por qualquer agente de saúde e é encaminhada para o SINAN, responsável pelas informações de natureza de agravos e notificações no Brasil. Em segundo lugar pelo SINAN, está a meningite não especificada, como em certos casos não é possível realizar o diagnóstico etiológico, por falta de exames, tratamento precoce, a meningite não especificada (1,22). A meningite viral é o tipo mais comum, a incidência foi de 3,66 por 100.000 habitantes em





## DIAGNÓSTICO:

A análise do líquido cefalorraquidiano é o principal método diagnóstico da meningite identifica o provável agente etiológico, e é realizado através da punção lombar. Se existe uma suspeita de meningite o exame deve ser realizado imediatamente, levando em consideração as contraindicações absolutas: hipertensão intracraniana, infecção na região de punção (celulite, abscesso), insuficiência respiratória sem via aérea segura, hipotensão, abscesso epidural, estado de mal epilético, pacientes com anormalidades na coluna vertebral e relativas: coagulopatia e trombocitopenia (plaquetas<50.000). No quadro 1 encontra-se a diferença entre a meningite bacteriana e viral de acordo com os elementos do líquido.

| Quadro 1-Diferenças dos valores dos elementos do LCR nos casos de Meningite Viral e Bacteriana |              |                                                |                 |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|
| Tipo                                                                                           | Celularidade | Diferencial                                    | Proteínas       | Glicose                   |
| <b>Meningite Bacteriana</b>                                                                    | >1000 cels   | Predomínio de neutrófilos (polimorfonucleares) | 100 a 500 mg/dL | < 40 ou < 2/3 da glicemia |
| <b>Meningite Viral</b>                                                                         | 10-500 cels  | Predomínio de Linfomononucleares               | <150 mg/dL      | Normal                    |

## LESÃO TRAUMÁTICA DURANTE A PUNÇÃO:

Alguns estudos utilizam regras para essas alterações, na tentativa de realizar uma “correção”, uma delas é considerar que cada 1000 eritrócitos presentes no exame, em caso de acidente

aumenta-se cerca de 1 leucócito. Outra maneira de descontar hemácias do número de células é:  $N^{\circ}$  de hemácias dividido por 700 ou quando possível,  $N^{\circ}$  de hemácias do hemograma  $\div$   $N^{\circ}$  de leucócitos do hemograma e dividir o  $N^{\circ}$  de hemácias do LCR por este quociente .

## TRATAMENTO

Nos casos de hipertensão intracraniana ( $PIC > 20$  mmHg) algumas medidas devem ser tomadas: tratamento rápido de hipóxia, hipercapnia e hipotensão, medidas neuroprotetoras como: elevação da cabeça 15 a 30° (diminui pressão intracraniana sem alterar pressão arterial, manter a posição da cabeça em posição neutra, para evitar obstrução venosa da cabeça ao tórax. Além disso podem ser prescritos anticonvulsivantes profiláticos, deve ser realizada analgesia e restrição de líquidos (80 a 100 ml/kg/dia, sem desidratação), inclusive prescrição de diuréticos como furosemida 1mg/kg se edema. Se a criança persistir com hipertensão intracraniana ou sintomática deve-se avaliar possibilidade de administrar solução hipertônica salina ou manitol, ou até mesmo iniciar hiperventilação se o paciente estiver intubado.

O manitol é utilizado na dose de 0,5 a 2g/kg (2,5 a 10 ml da solução a 20% que possui concentração de 200mg/kg que deve ser infundida em 20-30 minutos. A solução salina hipertônica pode ser prescrita em dos endovenosa 5ml/kg (solução salina 3%) com expectativa de ganho de 5mEq/L no valor plasmático, pode ser realizada de hora em hora até o sódio alcançar 160 mEq/L. A hiperventilação ( $PACo_2$ : 30 a 35 mmHg) pode também contribuir na redução da pressão liquórica. Em casos refratários de hipertensão pode-se pensar em outros tratamentos como drenagem do liquor, indução de coma por babilúricos, descompressão cirúrgica.

O Glicerol é um diurético osmótico utilizado para reduzir a pressão intracraniana porém o seu uso é ainda controverso.

Em casos de crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas deve-se utilizar derivados de benzodiazepínicos e em neonatos o fenobarbital.

## ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA E TRATAMENTO ESPECÍFICO

A antibioticoterapia empírica deve ser iniciada se houver suspeita de meningite, e o antibiótico de escolha e duração do tratamento depende da faixa etária da criança e do agente etiológico respectivamente, conforme está descrito nos quadro abaixo (2,3 e 4).

| <b>Quadro 2 – Antibioticoterapia Empírica</b> |                                                                                                                                                                             |                                                                                                        |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Faixa etária</b>                           | <b>1ª escolha</b>                                                                                                                                                           | <b>Esquema alternativo</b>                                                                             |
| Até 30 dias                                   | <b>Cefotaxima</b><br>(50mg/kg/dose) +<br><b>Ampicilina</b> (50-100mg/kg/dose)<br><br>*se RN termo e até 7 dias de vida de 12/12 horas se >7 dias de 8/8 horas               | <b>Ampicilina + Gentamicina</b> (4mg/kg/dia de 24/24 horas)                                            |
| 1 a 3 meses                                   | <b>Ceftriaxona</b><br>(100mg/kg/dia de 1 ou 2 vezes por dia) – máx. 4g/dia<br>ou <b>Cefotaxima</b> (200 a 300 mg/kg/dia- máx. 12 g/dia) de 8/8 horas<br>+ <b>Ampicilina</b> | <b>Ampicilina</b> (400 mg/kg/dia de 6/6 horas) – máx.12g/dia +<br><b>Gentamicina</b> (7,5 mg/kg/dia de |
| 3 meses a 5 anos                              | <b>Ceftriaxona</b><br>(100mg/kg/dia de 1 a 2                                                                                                                                | <b>Ampicilina + sulbactam</b><br>(200 mg/kg/dia) de 6/6                                                |

|                                                                          |                                                                                                                                         |                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 a 18 anos                                                              | vezes por dia- máx.4g/dia<br>horas)ou <b>Cefotaxima</b> (200<br>a 300 mg/kg/dia- máx. 12<br>g/dia)                                      | horas                                                                                                  |
| <b>Quadro 3 – Tratamento Antimicrobiano Empírico Condições Especiais</b> |                                                                                                                                         |                                                                                                        |
| <b>Condições especiais</b>                                               | <b>1ª escolha</b>                                                                                                                       | <b>Esquema alternativo</b>                                                                             |
| Traumatismo Craniano ou neurocirurgia                                    | <b>Cefepime</b> (150mg/kg/dia de 8/8 horas) +<br><b>Vancomicina</b> (60 mg/mg/kg/dia) de 6/6 horas) – máx.4g/dia                        | <b>Ceftazidima</b> (150 mg/kg/dia)+<br><b>Vancomicina</b> (60 mg/mg/kg/dia) de 6/6 horas) – máx.4g/dia |
| Portadores de Shunt Ventrículo - Peritoneal                              | <b>Cefepime</b> (150mg/kg/dia de 8/8 horas) +<br><b>Vancomicina</b> (60 mg/mg/kg/dia) de 6/6 horas) – máx.4g/dia                        | <b>Ceftazidima</b> 150 mg/kg/dia)+<br><b>Vancomicina</b> (60 mg/mg/kg/dia) de 6/6 horas) – máx.4g/dia  |
| Imunodeprimidos                                                          | <b>Ceftriaxona</b><br>(100mg/kg/dia de 1 a 2 vezes por dia- máx.4g/dia+<br><b>Ampicilina</b> (400 mg/kg/dia de 6/6 horas) – máx.12g/dia | Considerar agentes específicos                                                                         |

| <b>Quadro 4– Duração do tratamento de acordo com agente Etiológico</b><br>*após resultado da cultura |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Agente Etiológico</b>                                                                             | <b>Duração</b>      |
| <i>Neisseria Meningitis</i>                                                                          | <b>5 a 7 dias</b>   |
| <i>Streptococcus Pneumoniae</i>                                                                      | <b>10 a 14 dias</b> |
| <i>Haemophilus Influenzae</i>                                                                        | <b>7 a 10 dias</b>  |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                                                                      | <b>14 a 21 dias</b> |
| <b>Bacilos Gram Negativos</b>                                                                        | <b>21 dias</b>      |
| <i>Listeria monocytogenes</i>                                                                        | <b>&gt;21 dias</b>  |

O uso de antivirais deve ser avaliado de acordo com o quadro clínico e gravidade do paciente. É recomendado o uso de aciclovir endovenoso nos casos em que há suspeita de encefalite por *Herpesvirus* ou Varicela, a dose varia de acordo com a faixa etária.

| <b>Quadro 6 – Dose do Aciclovir de acordo com a faixa etária pediátrica</b> |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 28 dias a 3 meses                                                           | 20 mg/kg/dose endovenosa de 8/8 horas |
| 3 meses a 12 anos                                                           | 10-20 mg/kg/dose de 8/8 horas         |
| Maiores de 12 anos                                                          | 10 mg/kg/dose de 8/8 horas            |

## TRATAMENTO ADJUVANTE

Atualmente, na maioria dos estudos e *guidelines*, a corticoterapia é o principal tratamento adjuvante nos casos de meningite bacteriana, porém há limitações relacionadas ao seu uso. Na literatura há um benefício na utilização da Dexametasona no tratamento de infecções causadas pelo pneumococo, reduzindo o risco de surdez, e do *H. influenza* todavia não é eficaz contra meningococo. Há indicação do uso em crianças maiores de 3 meses, no momento da admissão intra-hospitalar, antes da primeira dose de antibioticoterapia podendo ser interrompido após o resultado da cultura. A dose utilizada é 0.15 mg/kg/dose endovenoso (maximo dose 10 mg), a cada 6 horas durante 4 dias.

## QUIMIOPROFILAXIA

A quimioprofilaxia, deve ser precoce ( nas primeiras 24 horas) é indicada na meningite apenas em casos de contactantes próximos, e quando causada pelos agentes etiológicos: *H. influenzae* e *N. meningitides*, para evitar uma disseminação da doença. Há algumas particularidades em cada caso que devem ser consideradas para que não haja controvérsias durante o tratamento, por exemplo: no caso da infecção por *H. influenzae*: todos os contatos domiciliares - adultos e crianças - devem receber a quimioprofilaxia quando houver criança menor de quatro anos, com esquema vacinal incompleto, entre os mesmos, os casos por *N. meningitidis*: deverão receber a quimioprofilaxia todos os contatos domiciliares e os contatos de escolas ou creches, profissionais de saúde que tiveram contato com secreções orais do paciente sem proteção também deverão ser medicados. O paciente índice deve receber a profilaxia nos dois casos, se o mesmo não for tratado adequadamente, realizado cefalosporina de 3ª geração.

A droga de escolha para realização da quimioprofilaxia é a rifampicina e a dose utilizada apresenta variações de acordo com a faixa etária e agente etiológico:

- *Neisseria meningitidis*: dose de rifampicina em adultos de 600mg/dose, em crianças com idade entre 1 mês e 10 anos de 10 mg/kg/dose e recém- nascidos com idade < 1mês

de 5mg/kg/dose, em todas as idades o intervalo de tratamento é de 12/12 horas com duração de 2 dias.

- *Haemophilus influenzae*: dose de rifampicina em adultos de 600mg/dose, crianças com idade no intervalo de 1 mês a 10 anos 20 mg/kg/dose e menores de 1 mês 10 mg/kg/dose, todas as faixas etária o tratamento é de 24/24h por 4 dias.



## REFERÊNCIAS

ABZUG, J. **Viral Meningitis and Encephalitis**. Tradução Livre. Current pediatric therapy, p. 80, 2006.

ASSIRI, M; ALASMARI, A; ZIMMERMAN, A; BADDOUR, M; ERWIN, J; TLEYJEH, M. **Corticosteroid administration and outcome of adolescents and adults with a cute bacterial meningitis: a meta-analysis**. MayoClin. Proc. P. 84, 403–409, 2009.

AUBURTIN, M; WOLFF, M; CHARPENTIER, J. **Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multi center study**. Tradução Livre. Crit. Care p. 2758–2765, 2006.

BHIMRAJ, A. **Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: an evidence-based review**. Tradução Livre. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 79(6), p. 393–400, 2012.

BONADIO, W. **Pediatric Lumbar Puncture and Cerebrospinal Fluid Analysis**. Tradução Livre. Journal of Emergency Medicine. p. 46, 141–150, 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Casos, óbitos, incidência (por 100.000 habitantes) e letalidade (%) por tipo de meningite**. Brasil, 2010 a 2016. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/06/tabela-obitos-e-incidencia-de-meningite-2010-a-2016.pdf>>. Acesso em: 17 jun. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Introdução da vacina meningocócica C (conjugada) no calendário de vacinação da criança**. Brasília. 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Saúde Brasil 2010**. 1a edição. Brasília. 2011.

BRASIL, Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Imunizações 30 ano**. Brasília. p. 208, 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Meningites**. 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/portarias-esclarecimentos/659-o-ministerio/o-ministerio-principal/secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/meningites>>. Acesso em: 17 jul. 2017.

BROUWER,C; MCINTYRE,P;DE GANS,J; PRASAD,K;VAN DE BEEK, D. **Corticosteroids for acute bacterial meningitis**. Cochrane DatabaseSyst. Rev. 8, 2010.

CARLOTTI, Paula. **Choque em Crianças**. São Paulo. p. 197–207, 2012.

CORLESS, E; GUIVER,M; BORROW, M;EDWARDS, Jones; FOX, A; KACZMARSKI, E.**Simultaneous Detection of Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, and Streptococcus pneumoniae in Suspected Cases of Meningitis and Septicemia Using Real-Time PCR**. Tradução Livre. Journal of Clinical Microbiology. p. 1553–1558, 2001.

FARHAT, C. **Meningites Bacterianas**. Succi RCM (Eds): Infectologia Pediátrica. Ed Atheneu, p. 89-104, 1999.

FARIA. Sonia. **Meningites Bacterianas-Diagnóstico e Conduta**. Jornal de Pediatria. p. 75-56, 1999.

FREIRE, Sylva. **Meningite Bacteriana**. Sociedade de Pediatria do Distrito Federal. 2014

GLATSTEIN, M; ZUCKER,M; ARIK,A.**Incidence of traumatic lumbar puncture: experience of a large tertiary care pediatric hospital**. Tradução Livre. ClinPediatr. p. 1005, 2011.

GRAM, B. **Recomendações da Sociedade de Infecçciologia Pediátrica e da Sociedade de Cuidados Intensivos Pediátricos da SPP**. p. 1–18, 2009.

GRAY, D;FEDORKO. P. **Laboratory diagnosis of bacterial meningitis**. Tradução Livre. Clin Microbiol. p. 45-130, 1992.

HAYDEN, T. FRENKEL, L. **More laboratory testing: greater cost but not necessarily better.** Tradução Livre. *Pediatric. Infect.* p. 290–292, 2000.

HIRSCHHEIMER, M; RAMOS, R. **Protocolo sobre Meningites.** Hospital Municipal Infantil Menino Jesus- PMSP, 2002.

INFANTS and Children: **Acute Management of Bacterial Meningitis.** New South Wales Ministry of Health Kids and Families, p. 1-42, 2014.

JARDIM, Edymar. **Infecções Bacterianas e Virais Do Sistema Nervoso Central.** Sociedade Brasileira de Pediatria, 1893.

KEBEDE, Esayas; TESFAYE, Markos; AYNISHET, Adane; KINFE, Lemma; TAMIRU, Shibiru; ANDREAS, Wieser; HANS-WALTER, Pfister; MATTHIAS, Klein. **Adjunctive Dexamethasone Therapy in Unconfirmed Bacterial Meningitis.** Tradução Livre. *Resource Limited Settings: Is It a Risk Worth Taking? BMC Neurology.* p. 153, 2016.

KIM, S. **Bacterial meningitis beyond the neonatal period.** Tradução Livre. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Philadelphia. p. 425, 2014.

MARGOTTO, Paulo. **Assistência ao Recém-Nascido de Risco.** ESCS. Brasília, 3 Edição, p. 672, 2013.

MOFIDI, M; NEGARESH, N; FARSI, D; REZAI, M; MAHSHIDFAR, B; ABBASI, S; HAFEZIMOGHADAM, P. **Turkish Journal of Emergency Medicine.** Emergency Medicine Association of Turkey. Tradução Livre. vol. 17, p. 29-31, 2017.

MOTTA, Fabrizio. **Doença Meningocócica, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.** Sociedade Brasileira de Pediatria, Fascículo 3, 2015.

NAU, Roland; DJUKIC, Marija; SPREER, Annette; EIFFERT, Helmut. **Bacterial meningitis: new therapeutic approaches.** *Expert Rev. Anti Infect.* p. 1079–1095, 2013.

NIGROVIC, E; KUPPERMANN,M; NEUMAN,M. **Risk factors for traumatic or unsuccessful lumbar punctures in children.** Tradução Livre. Ann Emerg Med. p. 762–71, 2007.

NIGROVIC, E; KUPPERMANN, N; MCADAM, A; MALLEY, R. **Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis.** Tradução Livre. Pediatric Infect. p. 786–788. 2004.

PENTIMA, Cecilia. **Viral Meningitis: Clinical features and diagnosis in children.** Tradução Livre. UpToDate. p. 484,2016.

PRASAD, K; RAI, K; KUMAR, A. **Use of corticosteroids and other adjunct therapies for acute bacterial meningitis in adults.** Tradução Livre. Curr Infect Dis Rep. p. 445, 2012.

RICHARD, Behrman;HAL, Jenson;ROBERT, Kliegman.**Tratado de Pediatria.** 18ª Edição. Elsevier. 2009.

ROSS, K. L. **Pearls and Pitfalls in the Diagnosis and Management of Central Nervous System Infectious Diseases.** Tradução Livre 18(2). 1998.

SCHELD, M; WHITLEY, J; MARRA, M. **Infections of the Central Nervous System.** Tradução Livre. p. 928, 2014.

STEVENS, RD; SHOYKHET, M; CADENA, R. **Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation.** Tradução Livre. Neurocrit Care, 2015.

SZTAJNBOK, Denise. **Meningite Bacteriana Aguda.** Revista de Pediatria, 13(2), p. 72–77, 2012.

TAMUNE,H; TAKEYA,H; SUZUKI,W; TAGASHIRA,Y; KUKI,T; NAKAMURA, M. **American Journal of Emergency Medicine.** Tradução Livre. vol. 31, p. 1601-1604, 2013.

TARAFDAR, K; RAO, S; RECCO, R; ZAMAN, M. **Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis.** Tradução Livre. Clinic Infect. p. 406–408, 2001.

TASKER, C; ADELSON, D. **Head and Spinal Cord Trauma.** Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care. p.951. 2015.

UCHIHARA,T; TSUKAGOSHI, H. Headache: **The Journal of Head and Face Pain.** Tradução Livre. vol. 31, p. 167-171, 1991.

VANDEMARK, Michelle. **Acute bacterial meningitis: current review and treatment update.** Tradução Livre. Critical Care Nursing Clinics of North America, 2013.

VRANJAC, Alexandr. **Meningites Virais.** Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 748-750, 2006.

YOUNG,E; MANGUM,B. Neofax: **A manual of drugs used in neonatal care.** Raleigh: Acorn Publishing, p. 114, 2008.