

Alice Mirane Malta Carrijo<sup>1</sup>  
Veronica Perius de Brito<sup>1</sup>  
Marcela Gomes de Souza<sup>1</sup>  
Stefan Vilges de Oliveira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Brasil.

✉ **Stefan Oliveira**

Departamento de Saúde Coletiva,  
Universidade Federal de Uberlândia, Av.  
Pará, 1720, Umuarama, Uberlândia, Minas  
Gerais  
CEP: 38405-320  
✉ stefan@ufu.edu

## RESUMO

**Introdução:** A meningite é uma emergência médica cujas decisões diagnósticas e terapêuticas implicam diretamente na sobrevida dos pacientes. **Objetivo:** Realizar uma análise epidemiológica dos casos de meningite em Uberlândia no período de 2007 a 2020 e sugerir uma proposta de intervenção a fim de reduzir a morbimortalidade associada à sua ocorrência. **Material e Métodos:** Estudo epidemiológico descritivo e quantitativo acerca dos casos de meningite em Uberlândia, Minas Gerais, no período de 2007 a 2020 a partir de dados coletados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. A proposta de intervenção foi subsidiada por uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, LILACS e SciELO. **Resultados:** Notificou-se 1.994 casos de meningite no período analisado e a incidência média anual correspondeu a 24/100.000 habitantes. O pico de letalidade ocorreu em 2009 com 9,6%. A etiologia mais frequente é viral (59,1%) seguida da bacteriana (27,1%), sendo essa responsável por 64,3% dos óbitos. O perfil epidemiológico revela predomínio do sexo masculino, de brancos e de faixa etária infantil até 9 anos e adultos entre 20 a 59 anos. A revisão sistemática da literatura evidenciou medidas de intervenção direcionadas ao diagnóstico precoce da meningite. **Conclusões:** A alta morbimortalidade observada parece se relacionar ao emprego de testes de baixa sensibilidade e especificidade, o que acarreta diagnóstico e terapia tardios. Ressalta-se a necessidade de ampliar o emprego de novas técnicas diagnósticas e capacitar equipes para atuar de forma precoce.

Palavras-chave: Meningite; Monitoramento Epidemiológico; Sistemas de Informação em Saúde; Notificação de Doenças.

## ABSTRACT

**Introduction:** Meningitis is medical emergency whose diagnostic and therapeutic decisions have a direct impact on patient survival. **Objective:** Perform an epidemiological analysis of meningitis cases in Uberlândia from 2007 to 2020 and suggest an intervention proposal in order to reduce the morbidity and mortality associated with its occurrence. **Material and Methods:** Descriptive and quantitative epidemiological study of meningitis cases in Uberlândia, Minas Gerais, from 2007 to 2020, based on data collected in the Notifiable Diseases Information System. The intervention proposal was supported by a systematic literature review in the Pub Med, Scopus, Web of Science, LILACS and Scielo databases. **Results:** 1,994 cases of meningitis were reported in the period analyzed and the average annual incidence corresponded to 24/100,000 inhabitants. The peak of lethality occurred in 2009 with 9.6%. The most frequent etiology is viral (59.1%) followed by bacterial (27.1%), accounting for 64.3% of deaths. The epidemiological profile reveals a predominance of males, whites and children aged up to 9 years and adults between 20 and 59 years. A systematic review of the literature evidenced intervention measures aimed at the early diagnosis of meningitis. **Conclusions:** The high morbidity and mortality observed seems to be related to the use of tests with low sensitivity and specificity, which leads to late diagnosis and therapy. The need to expand the use of new diagnostic techniques and train teams to act early is emphasized.

Key-words: Meningitis; Epidemiological Monitoring; Health Information Systems; Disease Notification.

Submetido: 06/04/2022

Aceito: 10/07/2022



## INTRODUÇÃO

O sistema nervoso central (SNC) é circundado por membranas denominadas meninges, sendo elas dura-máter, pia-máter e aracnoide. Quando as duas últimas são atingidas por um processo infeccioso, o definimos como meningite.<sup>1,2</sup> Dentre as manifestações clínicas, observa-se febre, mialgia, prostração e mal-estar, que pode estar associada à síndrome de hipertensão intracraniana, com cefaleia holocraniana, vômitos, alteração de consciência, sinais focais e papiledema.<sup>2</sup>

A meningite possui variadas etiologias, as quais não podem ser definidas com precisão apenas pela sintomatologia.<sup>1,2</sup> Apesar da maior prevalência das causas virais, as meningites bacterianas apresentam elevada mortalidade e altas taxas de sequelas pós infecção, tais como comprometimento cognitivo, surdez, transtorno convulsivo e hemiparesia.<sup>2</sup> Esse cenário justifica a emergência de decisões diagnósticas e terapêuticas que implicam diretamente na sobrevivência dos pacientes.<sup>2</sup>

Contudo, variados são os fatores que implicam em atrasos entre o diagnóstico e a conduta, tais como a frequente ocorrência de quadros clínicos atípicos e a ausência de critérios bem estabelecidos acerca da realização ou não da tomografia computadorizada (TC) antes da punção do líquido cefalorraquidiano (LCR).<sup>3</sup> Ainda, os testes moleculares mais rápidos, sensíveis e específicos, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) são caros e poucos disponíveis nos serviços brasileiros.<sup>3</sup>

Desse modo, o atraso no diagnóstico e a falha em se iniciar o tratamento adequado imediatamente justifica a manutenção da alta mortalidade e a inclusão da meningite bacteriana pela Secretaria de Vigilância em Saúde na categoria de agravos de notificação compulsória.<sup>2</sup> Por isso, é necessário preparar os serviços para ações de prevenção e controle dessa ocorrência em vários municípios brasileiros,<sup>2</sup> dentre os quais Uberlândia, Minas Gerais, que conta com um complexo hospitalar considerado o maior prestador de serviços do estado e referência para inúmeros municípios vizinhos.<sup>4</sup>

Assim, o presente estudo objetiva realizar uma análise epidemiológica dos casos de meningite em Uberlândia no período de 2007 a 2020 e sugerir uma proposta de intervenção a fim de reduzir sua morbimortalidade no município.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo epidemiológico descritivo e quantitativo acerca dos casos de Meningite no município de Uberlândia (Minas Gerais), no período de 2007 a 2020. Todos os dados foram obtidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), disponíveis no endereço

eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).<sup>5</sup> Utilizou-se o tabulador de dados (TABNET) como estratégia de seleção e análise das informações.

As variáveis utilizadas no levantamento de dados e posterior análise foram: número de casos confirmados e óbitos por ano, por faixa etária (<1 ano, 1-4 anos, 5-9 anos, 10-14 anos, 15-19 anos, 20-39 anos, 40-59 anos, 60-64 anos, 65-69 anos, 70-79 anos e >80 anos) e por etiologia (meningococcemia, meningite meningocócica, meningocócica com meningococcemia, meningite tuberculosa, meningite por outras bactérias, meningite não especificada, meningite asséptica, meningite por outra etiologia, meningite por hemófilo e meningite por pneumococo); sexo (masculino e feminino); raça (branca, parda, preta, amarela e indígena); critério diagnóstico (clínico, clínico-epidemiológico, cultura, AG (prova de aglutinação) látex, bacterioscopia, quimiocitológico, isolamento viral, PCR viral e outra técnica) e evolução (alta, óbito por meningite e óbito por outra causa).

A categoria meningite por outras bactérias incluem *Shigella sp.*, *Staphylococcus (aureus, sp., epidermidis)*, *Salmonella sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella (sp., pneumoniae)*, *Streptococcus (sp., pyogenes, agalactiae, Enterococcus, Pseudomonas (aeruginosa, sp.), Serratia (marcescens, sp.), Alcaligenes (sp., faecalis)*, *Proteus (sp., vulgaris, mirabilis)*, *Listeria monocytogenes*, *Enterobacter*, *Acinetobacter (sp., baumannii)*, *Neisseria sp.*, *Treponema pallidum*, *Rickettsiae*, *Leptospira*, outras bactérias e bactérias não especificadas.<sup>6</sup> Já a categoria meningite asséptica incluem: caxumba, sarampo, herpes simples, varicela/catapora/herpes zoster, rubéola, influenza, adenovírus, echovírus, coxsaackie, outros enterovírus, dengue, outros arbovírus e outros vírus.<sup>6</sup>

Para o cálculo do percentual de letalidade anual da meningite, utilizou-se o número de óbitos por meningite/número de casos confirmados no ano. Já a incidência dos casos de meningite foi calculada utilizando a média do número de casos confirmados/população totalx100.000. Para o cálculo da incidência dos casos de meningite brasileira, utilizou-se a média do número de casos confirmados/população total do paísx100.000. A população total de Uberlândia utilizada para os cálculos foi de 604.013 pessoas e a população total brasileira utilizada para os cálculos foi de 190.755.799 indivíduos,<sup>7,8</sup> ambas representam a população estimada no último censo realizado no ano de 2010. A compilação e análise dos dados, bem como a criação de gráficos e tabelas foram realizados através dos programas *Microsoft Office Excel 2016* e *Microsoft Word 2010*.

O presente estudo respeitou os aspectos éticos em pesquisa dessa natureza, com utilização de dados de domínio público, estando em conformidade com a Resolução nº 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde.<sup>9</sup>

Em seguida, com o intuito de apresentar uma proposta de intervenção para a redução da mortalidade por esse agravo na cidade, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. Para isso, foram seguidos os principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA),<sup>10</sup> contudo, não foi utilizado nenhum protocolo para avaliar a qualidade das publicações incluídas.

O levantamento de dados foi realizado em julho de 2021 utilizando as bases de dados *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). De acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram utilizados os termos "bacterial meningitis" AND "early diagnosis" AND "adult" AND "intervention" e os termos "bacterial meningitis" AND "early diagnosis" AND "adult" AND "intervention" AND "PCR". Essa busca inicial encontrou 354 artigos.

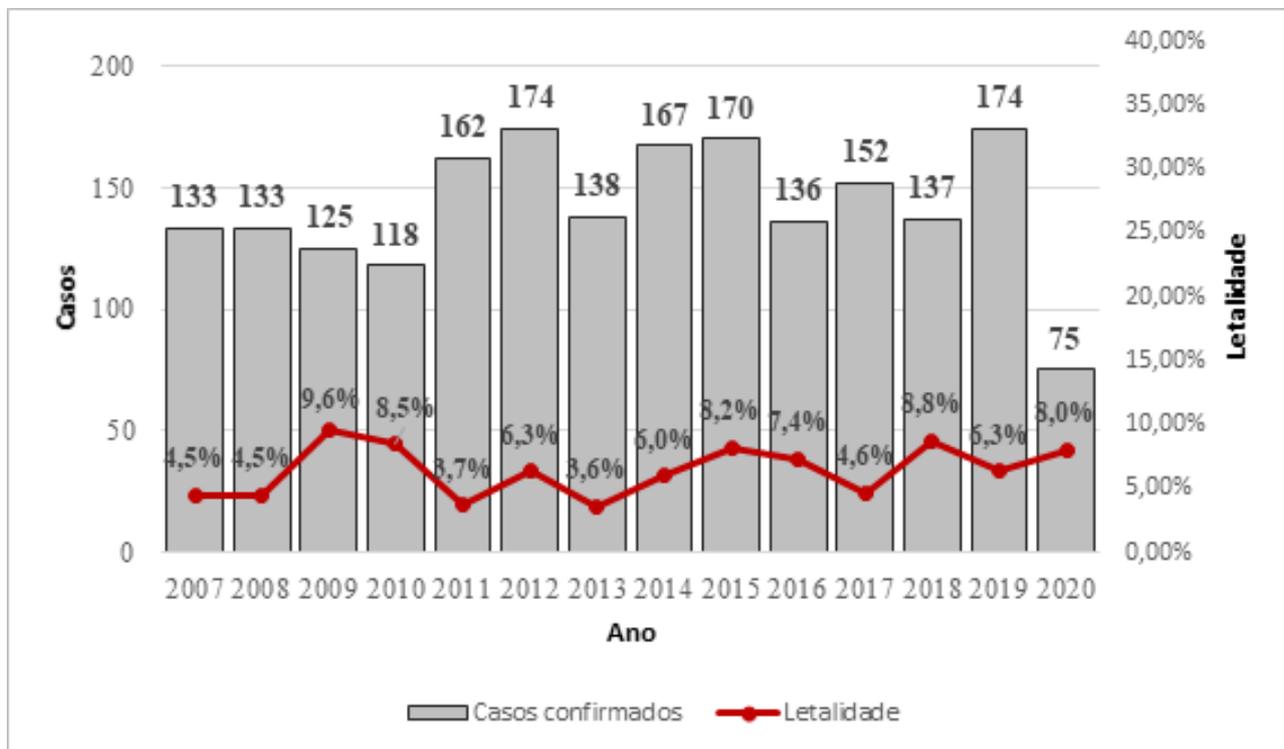
Como critérios de inclusão, foram consideradas artigos que relatavam publicados entre 2002 e 2020. Foram excluídos trabalhos em idiomas que não em inglês ou em português, indisponibilidade em bibliotecas públicas nacionais, artigos que não sugerissem no título, resumo ou palavras-chave a presença de informações pertinentes com o objetivo do presente estudo e artigos classificados como: cartas, capítulos de livro, editoriais, erratas, notas, recomendações, relatos de caso e revisões da literatura.

## RESULTADOS

Uberlândia localiza-se na região do Triângulo Mineiro, estado de Minas Gerais (MG), sendo considerada a segunda cidade mais populosa do estado com população estimada de 604.013 habitantes e densidade demográfica de 146,78 hab/Km<sup>2</sup> de acordo com o último censo.<sup>7</sup> Possui produto interno bruto (PIB) per capita de R\$ 54.801,25, ocupando a 33ª posição do estado.<sup>11</sup> Quanto aos serviços de saúde, o município conta com 313 estabelecimentos, sendo 228 da rede privada e 85 públicos.<sup>12</sup> Ainda, possui 18 estabelecimentos que oferecem atendimento de emergência e 227 com atendimento ambulatorial.<sup>12</sup>

Foram notificados um total de 1.994 registros de meningite no município de Uberlândia no período de 2007 a 2020. Destaque é dado para os anos de 2012 e 2019 que tiveram o maior número de notificações. Já a letalidade da doença atinge o pico de 9,6% em 2009, seguida de 8,8% em 2018. Nota-se que apesar do ano de 2020 possuir a menor quantidade de pessoas com meningite (75), a letalidade equivale a 8,0% (Figura 1). A incidência média anual da doença corresponde a 24 casos a cada 100.000 habitantes.

Dentre a etiologia dos 1.994 casos confirmados, verifica-se uma frequência da meningite asséptica com 59,1% (1.177) das notificações, seguida da meningite bacteriana com 27,1% (541), daquela causada por outra etiologia ou não especificada com 13,3% (265) e, por fim, a menos frequente, a meningite tuberculosa (0,5%/10). Todavia, a causa que mais evolui para óbito



**Figura 1:** Comportamento dos casos e taxa de letalidade por meningite em Uberlândia segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

é a bacteriana, que corresponde a 64,3% das mortes por essa doença do período analisado (Figura 2).

Em relação ao perfil epidemiológico dos indivíduos, a Tabela 1 revela que 59,7% das pessoas com meningite nessa cidade são do sexo masculino, enquanto o sexo feminino representa 40,3%. Além disso, a doença é mais frequente entre os indivíduos brancos (1.118) e pardos (621). Quanto ao critério diagnóstico mais utilizado, destaca o quimiocitológico com 1.269 (63,7%) dos eventos, seguido de cultura com 383 (19,2%), do clínico com 190 (9,5%) e por AG látex (3,4%). A doença, por sua vez, evolui para alta na maioria das vezes (86,9%). Entretanto, pode evoluir, também, para óbitos, seja pela própria meningite (6,3%), seja por outras causas (6,0%) (Tabela 1).

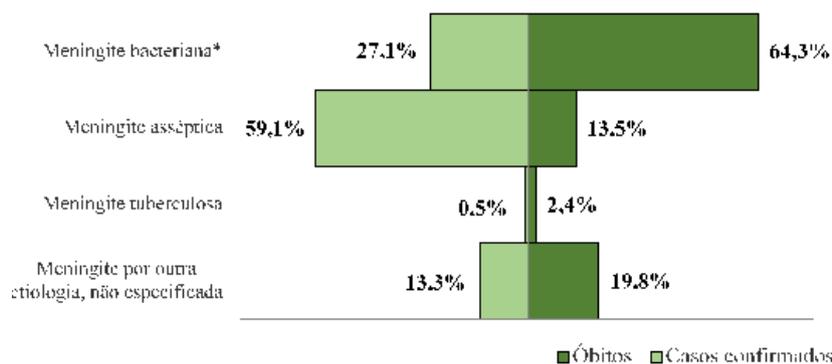
Ao analisar a distribuição percentual dos casos confirmados de meningite por faixa etária, verifica-se que a doença acomete, em sua maioria, crianças até nove anos e adultos entre 20 e 59 anos. Dentre os 1.994 indivíduos diagnosticados com a doença na cidade, as idades de 20 a 39 anos, de 1 a 4 anos e de 40 a 59 anos concentram, respectivamente, 20,2%, 19,2% e 16,0% dos enfermos. Contudo, ao analisar as 126 pessoas que evoluíram para óbito pela meningite, observa-se que a maior parte delas possuía entre 40 a 49, 20 a 39 e 70 a 79 anos, equivalente a 24,6%, 19,0% e 9,5% das mortes, nesta ordem.

Quanto aos agentes etiológicos responsáveis pela meningite bacteriana, observa-se que a maioria de 62,8% dos casos confirmados são provenientes de "outras bactérias". Por outro lado, a *Neisseria meningitidis*, o *Streptococcus pneumoniae* e "outras bactérias", são responsáveis pelos óbitos de forma praticamente igual, equivalente a 32,1%, 32,1% e 33,3%, nesta ordem.

Na primeira etapa do processo de seleção, foram eliminados 69 artigos por duplicidade. Em seguida, foram aplicados os critérios de exclusão que resultou

**Tabela 1:** Frequência absoluta e relativa dos casos confirmados de meningite em Uberlândia por sexo, raça, critério diagnóstico e evolução durante o período de 2007 a 2020, de acordo com dados do SINAN.

Casos confirmados	Frequência absoluta	Frequência relativa
<b>Sexo</b>		
Feminino	804	40,3%
Masculino	1.190	59,7%
<b>Raça</b>		
Branca	1.118	56,1%
Parda	621	31,1%
Preta	114	5,7%
Amarela	8	0,4%
Indígena	4	0,2%
Não informado	129	6,5%
<b>Critério diagnóstico</b>		
Clínico	190	9,5%
Clínico-epidemiológico	14	0,7%
Cultura	383	19,2%
AG látex	68	3,4%
Bacterioscopia	21	1,1%
Quimiocitológico	1.269	63,7%
Isolamento viral	2	0,1%
PCR viral	16	0,8%
Outra técnica	27	1,4%
Não informado	1	0,1%
<b>Evolução</b>		
Alta	1.731	86,9%
Óbito por meningite	126	6,3%
Óbito por outra causa	119	6,0%
Não informado	15	0,8%



**Figura 2:** Distribuição percentual de casos confirmados e óbitos de meningite em Uberlândia por etiologia durante o período de 2007 a 2020, de acordo com dados do SINAN.

\*Meningite bacteriana inclui as etiologias: meningococcemia, meningite meningocócica, meningite meningocócica com meningococcemia, meningite por outras bactérias, meningite por hemófilo, meningite por pneumococo.

em 25 estudos, os quais foram lidos por completo por dois autores para avaliar se o conteúdo era pertinente com o foco temático do presente trabalho. Em caso de dúvidas ou discordância quanto à exclusão ou não do artigo, este era lido por um terceiro autor. Ao final desse processo, foram incluídos 14 estudos.

As etapas de busca e seleção dos artigos componentes da presente revisão estão ilustradas na Figura 3. Dentre os 19 estudos excluídos por idioma, um

estava em francês, cinco em chinês, um em espanhol, oito em alemão, dois em russo, um em tcheco e um em norueguês. Já dentre os 34 desconsiderados pelo tipo de estudo, foram encontradas 17 revisões ou meta-análises e 17 relatos de casos. Dos demais excluídos, 207 não possuíam no título, resumo ou palavras-chave informações compatíveis com nosso foco de análise.

Após revisão sistemática da literatura, observou-se que um dos principais pilares na redução

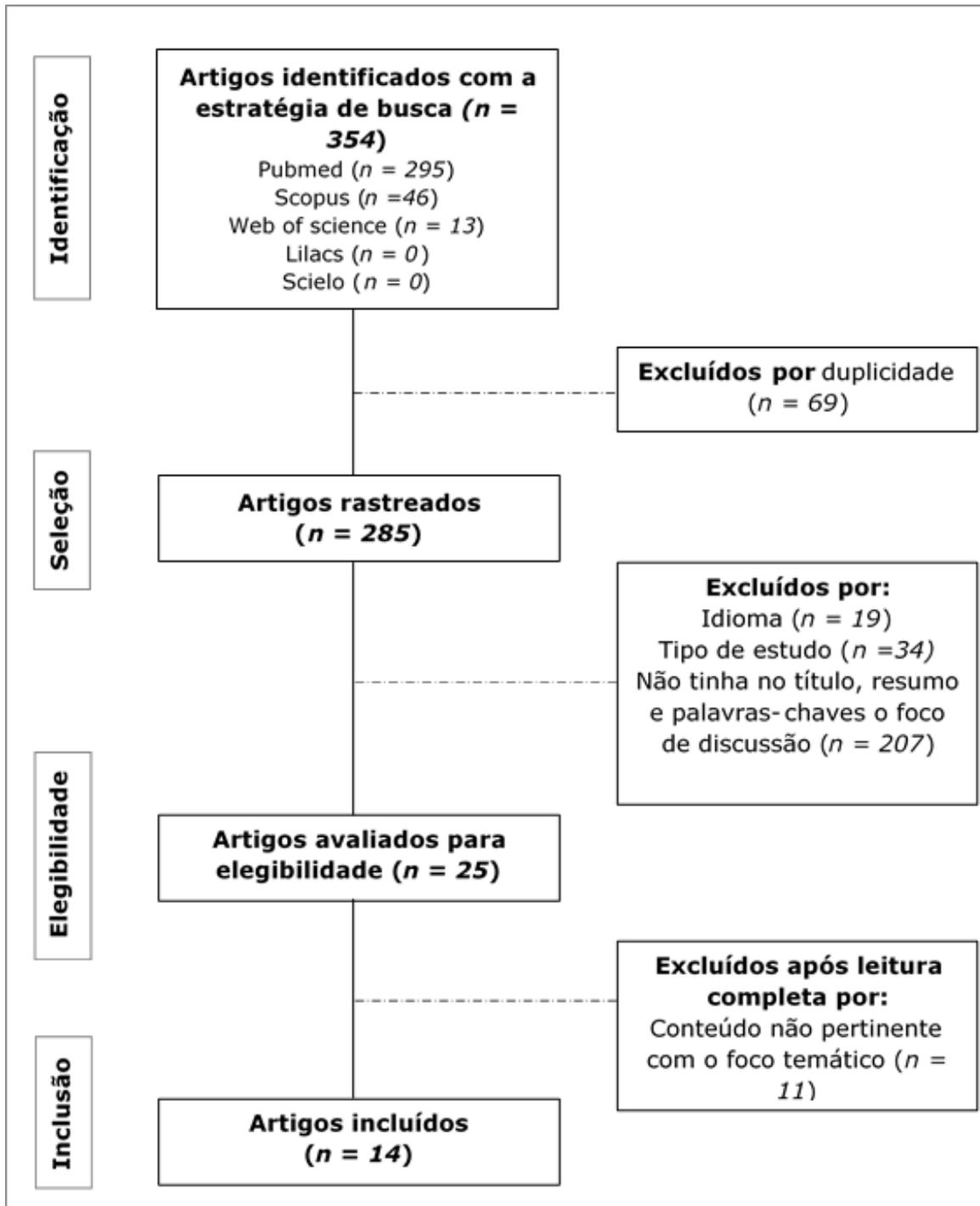


Figura 3: Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.

da morbimortalidade associada às meningites, especialmente as bacterianas, constitui-se no diagnóstico precoce da condição, fato que conduzirá ao estabelecimento de medidas terapêuticas de forma mais rápida e eficiente.<sup>4</sup> As principais propostas de intervenção encontradas e que serviram de subsídio para a estruturação do presente projeto estão apresentadas na Tabela 2.

## DISCUSSÃO

A meningite é um processo inflamatório que acomete as membranas que recobrem o SNC que pode ser causada por bactérias, vírus, parasitos e fungos.<sup>2</sup> A incidência média brasileira dessa doença, no período de 2007 a 2020, equivale a 10 casos/100 mil habitantes,<sup>6,8</sup> enquanto na cidade de Uberlândia chega a 24 casos/100 mil habitantes. Esse valor acima na média nacional pode ser entendido pela presença nesse município do hospital considerado como maior prestador de serviços pelo Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, sendo referência em média e alta complexidade para 86 municípios da macro e micro região do Triângulo Norte.<sup>4</sup>

Um maior número de casos da doença na cidade foi observado em 2012 e 2019, com 174 notificações. Esse achado pode ser justificado por surtos comunitários e nosocomiais dos agentes etiológicos envolvidos, como o *Enterovirus* relacionado as meningites assépticas frequentes na região.<sup>13</sup> Já em 2020, houve uma redução abrupta para 75 eventos, fato que pode ser explicado pela pandemia mundial ocasionada pelo SARS-CoV-2 que favoreceu uma subnotificação de problemas não relacionados à COVID-19, uma vez que os hospitais são considerados locais de contaminação e disseminação da doença e pode, portanto, inibir os pacientes a procurar por assistência médica.<sup>14</sup>

Já a letalidade da meningite nessa cidade não ultrapassou as taxas de 18 a 20% encontrada na literatura nacional,<sup>15</sup> mesmo no ano de 2009 que atingiu o pico de 9,6%. Sabe-se que mortalidade relaciona com a virulência da cepa, sorogrupo envolvido, sistema imunológico do indivíduo e, não menos importante, com a qualidade e agilidade no tratamento do doente.<sup>16</sup>

A doença de etiologia viral é mais frequente, uma vez que os vírus espalham com mais facilidade por via respiratória e contato quando comparado às

**Tabela 2:** Propostas de intervenção para a redução da morbimortalidade por meningites bacterianas segundo a revisão bibliográfica sistematizada.

Proposta de intervenção	Recursos necessários	Resultados esperados	Referência bibliográfica	Ano
Utilização ampla de tecnologias modernas para o diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas pautadas em reações em cadeia da polimerase (PCR)	Recursos financeiros para compra de testes e equipamentos laboratoriais. Recursos humanos capacitados para aplicação e análise dos resultados	Diagnóstico precoce e redução da morbimortalidade pela doença	1	2020
			29	2006 2002
			30	2012
			31	2003 2007
			32	
			33	
Realização precoce de punção lombar para análise do líquido cefalorraquidiano (LCR)	Recursos humanos para capacitação das equipes de saúde quanto à técnica e ao momento adequados para a coleta do LCR	Diagnóstico precoce e redução da morbimortalidade pela doença.	30	2002
			34	2013
			35	2015
Exames complementares auxiliares (ainda em estudo)	Recursos humanos para acompanhamento de estudos clínicos recentes e, posteriormente, recursos financeiros para a implementação dessas novas ferramentas diagnósticas	Diagnóstico precoce e redução da morbimortalidade pela doença.	36	2003
			37	2016
			38	2014
			39	2011
			40	2018
			41	2018

bactérias.<sup>17</sup> Contudo, a meningite viral geralmente se resolve em 7 a 10 dias e dificilmente deixa sequelas,<sup>17</sup> enquanto a bacteriana pode evoluir para óbito.<sup>17</sup> Esse comportamento é evidenciado na cidade mineira, pois a meningite viral, também conhecida como asséptica, corresponde a 59,1% dos casos, mas apenas 13,5% dos óbitos. Ao mesmo tempo que a meningite bacteriana é menos frequente (27,1%), entretanto em 64,3% dos casos evoluem para óbito.

Observou-se um predomínio de casos de meningite entre indivíduos do sexo masculino, assim como demonstrado no perfil epidemiológico de outras regiões brasileiras.<sup>16,18,19</sup> Esse achado pode ser justificado pela maior suscetibilidade dos homens a vários patógenos, além da presença de comorbidades e preditores de resultados clínicos adversos.<sup>1</sup> Ao analisar interações entre o sistema endócrino e imune, entende-se que os homens podem ser mais suscetíveis a infecções devido a redução da imunocompetência ocasionada pelos andrógenos masculinos.<sup>20</sup> Em sua maioria, as pessoas acometidas eram brancas e pardas, fato que corrobora com os resultados de estudos que abrange todo o território brasileiro.<sup>21</sup>

A maioria dos pacientes (86,9%) evoluem com alta, assim como em outras regiões do país.<sup>16</sup> Esse desfecho pode ser atribuído a frequência maior de casos de meningite asséptica que geralmente possuem uma evolução mais benigna.<sup>17</sup> O exame quimio citológico do LCR foi o mais empregado (63,7%) para o diagnóstico, o qual permite a contagem e o diferencial de células, a dosagem de glicose e de proteína no LCR, além de traduzir o processo infeccioso e orientar a suspeita clínica. Contudo, não deve ser utilizado para diagnóstico final devido a sua baixa especificidade.<sup>22</sup>

O acometimento maior de adultos jovens na faixa etária entre 20 a 39 anos também foi encontrado em outro estudo no Brasil e inclusive converge com a idade frequente na Europa e nos Estados Unidos.<sup>16,23</sup> Essa população frequenta instituições de ensino, locais com maior concentração de pessoas que favorece a transmissibilidade da doença por gotículas e secreções da nasofaringe.<sup>16,22</sup>

A segunda faixa etária mais acometida em Uberlândia foram crianças entre 1 a 4 anos, que representou 19,2% dos pacientes com meningite no período analisado. Nessa fase, as crianças estão mais suscetíveis devido ao convívio escolar que proporciona uma maior exposição a microorganismos.<sup>16</sup> Somado a isso, vale destacar a imaturidade imunológica que pode ocasionar desfechos desfavoráveis, incluindo sequelas neurológicas, além da dificuldade de suspeita clínica devido aos sinais e sintomas inespecíficos nessa faixa etária.<sup>16</sup>

As meningites bacterianas podem ser causadas por uma variedade de bactérias, dentre as principais: *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), *Neisseria meningitidis* (meningococo) e *Haemophilus influenzae*.

A prevalência desses agentes etiológicos está associada a idade do paciente, a situação epidemiológica local, o estado imunitário prévio e o tipo e localização no SNC22. Em Uberlândia, os casos de meningites bacterianas têm como principais agentes etiológicos aqueles do grupo "outras bactérias". Entretanto, ao analisar os óbitos, a *Neisseria meningitidis*, o *Streptococcus pneumoniae* ganham destaque na prevalência.

Dentre as manifestações da doença meningocócica invasiva, que tem como patógeno a *Neisseria meningitidis*,<sup>22,24</sup> destaca a meningite meningocócica, a septicemia ou a combinação das duas, a meningococemia, sendo essa última a forma mais grave.<sup>22,24</sup> Vale ressaltar a letalidade de 80% dos casos não tratados, variando de 4 a 20% se a terapêutica for adequada.<sup>24</sup> Em Uberlândia, um total de 32,1% dos óbitos por meningite tem esse patógeno como responsável.

A patogenicidade do meningococo relaciona-se com sua cápsula polissacarídica que é a base da categorização por sorogrupo, sendo os principais A, B, C, W, X e Y, e matéria-prima para fabricação das vacinas, principal método de prevenção da doença meningocócica invasiva.<sup>24</sup> Felizmente nas últimas duas décadas, programas de imunização meningocócica têm diminuído sua incidência.<sup>24</sup> No Brasil, a vacina meningocócica C conjugada foi incorporada no Programa Nacional de Imunizações no final de 2010 para a faixa etária menor que dois anos de idade.<sup>25</sup> Posteriormente, foram incluídos adolescentes no público-alvo e, a partir de 2020, a vacina meningocócica ACWY substituiu a anterior para idades entre 11 e 12 anos.<sup>25-26</sup>

Essa redução da incidência de doença meningocócica invasiva é vista inclusive na cidade de Uberlândia onde a meningococemia, a meningite meningocócica e a meningites meningocócica com meningococemia representaram apenas 18,5% dos casos. Fato que reforça a vacinação como método preventivo da meningite causada por esse patógeno. Essa associação ainda é mais relevante quando se observa a pequena incidência da meningite por *Haemophilus influenzae* (1,5%), cuja vacina foi incluída no Programa Nacional de Imunizações desde 1999.<sup>16</sup>

O *Streptococcus pneumoniae* também causa doença invasiva, dentre elas a meningite, com alta morbimortalidade em todo mundo.<sup>27</sup> Na cidade do estudo, essa bactéria corresponde a 32,1% dos óbitos. Mesmo com a introdução em 2010 da vacina pneumocócica conjugada 10-valente no Programa Nacional de Imunizações, o Brasil ainda possui desafios na contenção da doença invasiva relacionada a sorotipos não vacinais.<sup>27-28</sup>

Além do viés preventivo por meio da vacinação discutido até o momento, vale destacar, também, as possíveis causas relacionadas com a gênese da morbimortalidade das meningites bacterianas na cidade mineira. Dentre elas, o desafiador intervalo de tempo

entre a admissão do paciente e o início da propedêutica e conduta, haja visto que há uma íntima relação entre diagnóstico tardio, retardo terapêutico e desfechos desfavoráveis.<sup>3</sup>

Diante disso, suscita-se a necessidade de implementação de medidas para ampliar as oportunidades de diagnóstico e reduzir o intervalo entre a chegada do paciente e o início da antibioticoterapia.<sup>3</sup> Estudos apontam benefícios da implementação do PCR como método complementar à cultura tradicional do LCR e do sangue. Essa estratégia mostra-se interessante uma vez que liberação dos resultados das culturas bacterianas podem demorar de 24 a 48 horas, além de possuírem baixa sensibilidade para a detecção de determinados patógenos e necessidade de expertise técnica para a interpretação dos resultados.<sup>1,29-31</sup>

A técnica de amplificação do DNA, conhecida como PCR, é completamente automatizada e configura-se como uma ferramenta molecular capaz de detectar vários microrganismos em um pequeno intervalo de tempo.<sup>1,31-32</sup> Ao se comparar com as técnicas de cultura, o PCR possui maior especificidade e sensibilidade, fato que permite a detecção de microrganismos que poderiam não ser identificados pelas ferramentas tradicionais.<sup>1,31</sup>

Vários são os testes que aplicam essa técnica molecular, dentre os quais: *FilmArray® Meningitis/Encephalitis*, ferramenta que permite a detecção simultânea de 14 patógenos diferentes,<sup>1</sup> *Broad-range bacterial PCR*,<sup>32</sup> *Seeplex Meningitis ACE Detection kit*,<sup>31</sup> entre outros. Apesar de suas particularidades, todos esses instrumentos atuam amplificando o material genético, fato que favorece a definição das etiologias mais frequentes naquele serviço e, a partir disso, direciona o estabelecimento de medidas preventivas pela vigilância epidemiológica.<sup>30</sup>

Cabe ainda destacar que, com certa frequência, o paciente com suspeita de meningite recebe antibioticoterapia previamente à entrada no serviço de saúde. Esse fato pode prejudicar ainda mais a sensibilidade da cultura bacteriana, conforme aponta os resultados de um estudo em que a hemocultura foi positiva em 50% dos casos não tratados de pacientes com meningococemia, valor que se reduziu a 5% depois da primeira dose do antibiótico.<sup>29</sup> Esse empecilho, por sua vez, também pode ser contornado com o uso do PCR, haja visto que ele não exige a presença de um grande número de microrganismos, além de conseguir detectar bactérias fastidiosas, de crescimento lento ou mesmo não viáveis.<sup>29,32</sup>

Outra vantagem do PCR é a possibilidade de ser realizado em amostras de sangue quando o paciente se encontra instável para punção lombar, de modo a apresentar maior sensibilidade e especificidade de uma hemocultura tradicional.<sup>33</sup> Além disso, vários testes que utilizam a técnica do PCR são capazes de determinar, não apenas o agente, mas também seu sorogrupo, fato

que permite o estabelecimento mais preciso do perfil epidemiológico daquele serviço e, com isso, viabiliza o melhor manejo de contactantes e uma análise de efetividade das vacinas disponibilizadas.<sup>29</sup>

É importante salientar que a aplicabilidade do PCR vai além das meningites bacterianas, pois é capaz de detectar material genético viral ou até mesmo fúngico, benefício considerável ao se pensar em meningites cuja apresentação clínica é atípica.<sup>1</sup> Além disso, a identificação do agente mostra-se essencial para a tomada de conduta acerca do isolamento respiratório do paciente e da quimioprofilaxia de contactantes.<sup>32,33</sup>

Desse modo, apesar do elevado custo, os benefícios da ampla implementação dessa nova ferramenta superam os gastos.<sup>1</sup> Por esse motivo, configura-se como uma alternativa para aprimorar a vigilância epidemiológica e reduzir a mortalidade por meningite no município de Uberlândia, afinal, apenas 0,8% dos diagnósticos são realizados por PCR na cidade.

Além dessa inovadora técnica molecular, um dos pilares do diagnóstico precoce é a rápida coleta de LCR em casos suspeitos, pois a correta interpretação da quimiocitologia e bacteriologia desse material contribui para o estabelecimento de condutas efetivas.<sup>34</sup> Contudo, essa etapa, muitas vezes, é retardada pelo inadvertido pedido de TC previamente à coleta, considerado, por muitos, processo essencial para a exclusão da possibilidade de hipertensão intracraniana e, conseqüentemente, prevenção da herniação durante a punção. Essa conduta errônea, por sua vez, atrasa o diagnóstico e, evidentemente, o início da antibioticoterapia, o que conduz a desfechos desfavoráveis.<sup>30,34,35</sup>

Sendo assim, é necessário capacitar as equipes de saúde quanto ao reconhecimento de sinais e sintomas clínicos que verdadeiramente indicam a realização de TC, tais como redução do nível de consciência, convulsões, sinais neurológicos focais, papiledema e imunodepressão.<sup>30,35</sup> Ainda, uma possibilidade de intervenção seria a condução de um programa educacional com todos os profissionais envolvidos no atendimento dessa emergência médica com o intuito de garantir a correta condução da propedêutica do LCR, especialmente quanto ao tempo e interpretação de resultados.<sup>34</sup>

Por fim, existem várias outras técnicas diagnósticas complementares em estudo que auxiliam na determinação do agente ou grupo de possíveis agentes e, conseqüentemente, na conduta a ser tomada em suspeita de meningite.<sup>36-41</sup> Dentre elas, está o teste de esterase leucocitária, uma ferramenta rápida capaz de identificar pleocitose no LCR, fator preditor de meningite bacteriana.<sup>41</sup>

Outra possibilidade é a identificação automatizada de marcadores bioquímicos no LCR, tais como a proteína ligadora de Heparina, Lipocalina 2,

Interleucina 6 e beta-glucuronidase, que se mostraram ferramentas potencialmente úteis na identificação etiológica de casos suspeitos de meningite em estudos primários.<sup>36-39</sup> Ainda, tiras reagentes de urina também vêm sendo estudadas como possíveis instrumentos de análise do LCR a beira do leito como um futuro suporte diagnóstico de meningite.<sup>40</sup>

Diante disso, é necessário reforçar a importância do direcionamento de membros das equipes de saúde para o acompanhamento dos achados acerca dessas novas ferramentas auxiliares na literatura médica, considerando a possibilidade de adotá-las no serviço assim que o nível de evidência relativo à sua efetividade seja completamente esclarecido. Por meio do estabelecimento de todas essas propostas de intervenção anteriormente apresentadas, busca-se reduzir o intervalo de tempo entre a admissão e o início da antibioticoterapia dos casos de meningites bacterianas, fato que contribuirá para a redução da morbimortalidade relacionada a essa emergência médica na cidade mineira.

Dentre as limitações no estudo, destaca o uso de dados secundários de vigilância, como o SINAN, o qual depende de métodos para coleta e classificação, susceptível, portanto, a erros sistemáticos e aleatórios quando comparados aos estudos observacionais.<sup>42</sup> Ademais, as informações estão sujeitas a possíveis subnotificações, preenchimentos incorreto e incompleto, uma vez que dependem do reporte feito pelos estabelecimentos de saúde. Quanto à revisão sistemática da literatura para elaboração do projeto de intervenção, a limitação encontra-se na ausência de um protocolo de avaliação da qualidade das publicações incluídas.

## CONCLUSÃO

A maior prevalência de casos de meningite asséptica seguida de bacteriana observada em Uberlândia condiz com amostras nacionais e internacionais. Contudo, a etiologia bacteriana tem especial relevância, uma vez que contribui com mais da metade dos óbitos na cidade e requer, portanto, diagnóstico e tratamento precoces. Entretanto, os testes empregados para o diagnóstico da doença na região são considerados de baixa sensibilidade e especificidade, além de estarem relacionados ao atraso na identificação da etiologia envolvida. Fato que contribui com a morbimortalidade observada no período.

Assim, a proposta de intervenção do presente estudo visa reduzir esses desfechos a partir do emprego e ampliação de instrumentos de maior rapidez e precisão, como o PCR que facilita o tratamento preciso e oportuno em menor tempo possível. Além disso, ressalta a importância de treinamento das equipes no que tange ao reconhecimento de situações que comprovadamente contraindicam a punção, a fim de limitar danos e sequelas inerentes ao processo infeccioso. Por fim,

as propostas supracitadas exploradas nesse projeto de intervenção visam suprir as demandas relativas à meningite em Uberlândia, além de melhorar os indicadores epidemiológicos observados.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores negam qualquer conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Peñata A, Mesa S, Leal A, Castaño T, Bustamante J, Sigifredo O. Molecular diagnosis of meningitis and meningoencephalitis with an automated real-time multiplex polymerase chain reaction in a tertiary reference complex in Medellín, Colombia. *Rev Inst Med Trop.* 2020; 62.
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. [citado em 26 jul. 2021]. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Acesso em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf).
3. Van Ettehoven CN, Van De Beek D, Brouwer MC. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. *Clinical Microbiology and Infection.* 2017; 23(9):601-6.
4. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (BR). Nossa história. [citado em 23 jul. 2021]. 2021. Acesso em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hc-ufu/acesso-a-informacao/institucional/sobre>.
5. Ministério da Saúde (BR). Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde: DATASUS. [citado em 10 jul. 2021]. 2007. Acesso em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/meninmg.def>.
6. Ministério da Saúde (BR). Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Dicionário de dados: Meningite. [citado em 21 jul. 2021]. 2010. Acesso em: [http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Meningite/DIC\\_DADOS\\_Meningite\\_v5.pdf](http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Meningite/DIC_DADOS_Meningite_v5.pdf).
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BR). Panorama das cidades e estados: Uberlândia. [citado em 10 jul. 2021]. IBGE; 2010a. Acesso em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/uberlandia/panorama>.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BR). Panorama. [citado em 23 jul. 2021]. 2010b. Acesso em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>.
9. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre as diretrizes e normas

- regulamentadoras de pesquisas em ciências humanas e sociais. Diário Oficial da União, 24 maio 2016.
10. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação Prisma. *Epidemiol Serv Saude*. 2015; 24(2):335-42.
  11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BR). Panorama das cidades e estados: Uberlândia. [citado em 10 jul. 2021]. IBGE; 2018. Acesso em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/uberlandia/panorama>.
  12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BR). Pesquisas Brasil. [citado em 10 jul. 2021]. Uberlândia: IBGE; 2009. Acesso em <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/uberlandia/pesquisa/32/28163>.
  13. Naves GRC, Dias LF, Lima NLS, Oliveira SV, Bonito RF. Incidência dos casos de meningite na cidade de Uberaba, Minas Gerais no período de 2010 a 2017: estudo populacional. *Revista Ciências em Saúde*. 2019; 9(3):6-9.
  14. Tarantini L, Navazio A, Cioffi G, Turiano G, Colivicchi F, Gabrielli D. Essere cardiologo ai tempidel SARS-COVID-19: è tempo diriconsiderareilnostro modo dilavorare? *G Ital Cardiol*. 2020; 21(5):354-7.
  15. Berezin EM. *Epidemiologia da infecção meningocócica*. AlamTec; 2015.
  16. Paim ACB, Gregio MM, Garcia SP. Perfil epidemiológico da meningite no estado de Santa Catarina no período de 2008 a 2018. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2019; 48(4):11-125.
  17. Gonçalves HC, Mezzaroba N. Meningite no Brasil em 2015: o panorama da atualidade. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2018; 47(1):34-46.
  18. Dias FCF, Junior CAR, Cardoso CRL, Veloso PFPS, Rosa RTAS, Figueiredo BNS. Meningite: aspectos epidemiológicos da doença na região norte do Brasil. *Revista de Patologia do Tocantins*. 2017; 4(2):46-49.
  19. Souza SF, Costa MDCN, Paim JS, Natividade MSD, Pereira SM, Andrade AMDS et al. Bacterial meningitis and living conditions. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45:323-8.
  20. Klein SL. The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2000; 24(6):627-38.
  21. Dazzi MC, Zatti CA, Baldissera R. Perfil dos casos de meningites ocorridas no Brasil de 2009 a 2012. *Revista UNINGÁ Review*. 2014; 19(3).
  22. Ministério da Saúde (BR). Nota informativa sobre mudanças no calendário Nacional de vacinação para o ano de 2017. [citado em 22 jul. 2021]. Acesso em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/28/Nota-Informativa-384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf>.
  23. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Population health metrics*. 2013; 11(1):1-9.
  24. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *Journal of Infection*. 2020; 81(4):483-98.
  25. Ministério da Saúde (BR). Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação geral do Programa Nacional de Imunizações. Introdução da vacina meningocócica C conjugada no calendário de vacinação da criança: incorporação: 2º semestre de 2010. [citado em 23 jul. 2021]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Acesso em: [http://www.sgc.goias.gov.br/upload/links/arq\\_626\\_menig.pdf](http://www.sgc.goias.gov.br/upload/links/arq_626_menig.pdf).
  26. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde (BR). Relatório de recomendação nº 556: setembro/2020: vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação. [citado em 23 jul. 2021]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201001\\_Relatorio\\_de\\_Recomendacao\\_556\\_Vacina\\_meningococica\\_ACWY.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201001_Relatorio_de_Recomendacao_556_Vacina_meningococica_ACWY.pdf).
  27. Leite CR, Azevedo J, Galvão VS, Moreno-Carvalho O, Reis JN, Nascimento-Carvalho C. Clinical and bacteriological characteristics of invasive pneumococcal disease after pneumococcal 10-valent conjugate vaccine implementation in Salvador, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016; 20:56-60.
  28. Azevedo LCP, Toscano CM, Bierrenbach AL. Bacterial meningitis in Brazil: baseline epidemiologic assessment of the decade prior to the introduction of pneumococcal and meningococcal vaccines. *PLoS One*. 2013; 8(6).
  29. Bronska E, Kalmusova J, Dzupova O, Maresova V, Kriz P, Benes J. Dynamics of PCR-based diagnosis in patients with invasive meningococcal disease. *Clinical microbiology and infection*. 2006; 12(2):137-41.
  30. Chadwick DR, Lever AML. The impact of new diagnostic methodologies in the management of meningitis in adults at a teaching hospital. *QJM*. 2002; 95(10):663-70.
  31. Shin SY, Kwon KC, Park JW, Kim JM, Shin SY, Koo SH. Evaluation of the Seeplex® Meningitis ACE Detection kit for the detection of 12 common bacterial and viral pathogens of acute meningitis. *Annals of laboratory medicine*. 2012; 32(1):44-9.
  32. Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, Pawlak J, Belian

B. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 36(1):40-5.

33. Pedro LGF, Boente RF, Madureira DJ, Matos JA, Rebelo CM, Igreja RP et al. Diagnosis of meningococcal meningitis in Brazil by use of PCR. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2007; 39(1):28-32.

34. Michael BD, Powell G, Curtis S, Bailey L, Almond S, McGill F et al. Improving the diagnosis of central nervous system infections in adults through introduction of a simple lumbar puncture pack. *Emergency Medicine Journal*. 2013; 30(5):402-5.

35. Glimåker M, Johansson B, Grindborg Ö, Bottai M, Lindquist L, Sjölin J. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 60(8):1162-9.

36. Beratis NG, Eliopoulou MI, Syrogiannopoulos GA.  $\beta$ -Glucuronidase in the diagnosis of bacterial meningitis and response to treatment. *Acta Pædiatrica*. 2003; 92(11):1272-6.

37. García-Hernández P, Prieto B, Martínez-Morillo E, Rodríguez V, Álvarez FV. Interleukin-6 in cerebrospinal fluid as a biomarker of acute meningitis. *Annals of clinical biochemistry*. 2016; 53(1):155-63.

38. Guiddir T, Deghmane AE, Giorgini D, Taha MK. Lipocalin 2 in cerebrospinal fluid as a marker of acute bacterial meningitis. *BMC Infect Dis*. 2014; 14(1):1-8.

39. Linder A, Åkesson P, Brink M, Studahl M, Björck L, Christensson B. Heparin-binding protein: a diagnostic marker of acute bacterial meningitis. *Critical Care Medicine*. 2011; 39(4):812-7.

40. Mazumder S, Ramya BS, Biligi DS. Utility of urine reagent strips in cerebrospinal fluid analysis: an aid to bedside diagnosis of meningitis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2018; 61(3):356.

41. Shokouhi S, Karamipour M, Darazam IA, Sepehrvand N, Ahmadi H, Sajadi MM. Diagnostic value of the leukocyte esterase test for early detection of pleocytosis in cerebrospinal fluid of patients with suspected acute bacterial meningitis. *Infect Disord Drug Targets*. 2018; 18(1):29-34.

42. Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierrenbach AL. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy*. 2012; 67(6):783-9.