ALEXANDRE LEITE DE SOUZA

**Fatores clínicos e laboratoriais associados à gravidade da doença
meningocócica.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências Médicas

Área de Concentração: Distúrbios do Crescimento
Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia

Orientador: Professor Dr. Antonio Carlos Seguro

**SÃO PAULO
2012**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

de Souza, Alexandre Leite

Fatores clínicos e laboratoriais associados à gravidade da doença meningocócica /
Alexandre Leite de Souza. -- São Paulo, 2012.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Distúrbios do Crescimento
Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia.

Orientador: Antonio Carlos Seguro.

Descritores: 1.Infecções meningocócicas 2.Citocinas 3.Sepse

USP/FM/DBD-050/12

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof Dr Antonio Carlos Seguro, que foi minha fonte de inspiração para iniciar meus estudos científicos e que proporcionou esta importante oportunidade de ser seu aluno de mestrado.

À Dra Etienne Macedo pela importante ajuda relacionada à análise estatística desse estudo.

A meus pais, Noé Leite de Souza e Jandyra Rezende de Souza, por construírem os alicerces de toda minha educação.

À Melissa Rodrigues de Lara pelo incentivo e apoio ao longo desse estudo.

À Zaira Araújo da Silva pela valorização de meus esforços ao longo dos anos.

Ao laboratório LIM 56 da FMUSP pela colaboração no estudo molecular das citocinas.

A todos pacientes que aceitaram participar desse estudo, o qual não existiria sem tal consentimento.

Aos funcionários do IIER que direta ou indiretamente colaboraram para realização deste estudo.

RESUMO

de Souza AL. Fatores Clínicos e Laboratoriais Associados à Gravidade da Doença Meningocócica. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2012. 99p.

O conhecimento científico da doença meningocócica cresceu significativamente desde que a natureza epidêmica da enfermidade foi pioneiramente descrita por Vieusseux no começo do século dezenove. De fato, dois séculos depois, houve avanços revolucionários nas esferas de saúde pública, técnicas diagnósticas, antibioticoterapia, assim como nas terapias adjuvantes envolvendo modulação das cascatas de coagulação e inflamação. Além disso, terapia de suporte para manter a homeostase via monitorização do status hemodinâmico, empregos de vasopressores, transfusão de plasma e suporte respiratório. Contudo, as taxas de letalidade e morbidade desta infecção não se alteraram significativamente nas últimas três décadas. Anualmente, a Organização Mundial de Saúde estima que ocorram 1.2 milhões de novos casos da doença, resultando em 135.000 mortes. No Brasil, anualmente, há 3500 casos da doença com uma taxa de incidência igual a 2 casos por 100.000 habitantes e uma taxa de letalidade igual a 20%. No Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER) há 100 casos por ano. Assim, nós observamos um amplo espectro clínico da infecção, incluindo manifestações dramáticas como purpura fulminans e complicações atípicas como peritonite. O propósito deste estudo foi avaliar as características clínicas e laboratoriais, assim como a severidade da doença nos pacientes hospitalizados no IIER entre 2003 e 2004. Assim, pacientes previamente hígidos com diagnóstico de infecção meningocócica foram incluídos neste estudo prospectivo. Durante o período de estudo um total de 91 (53 homens e 38 mulheres) pacientes foram identificados como casos confirmados de infecção meningocócica como previamente descrito em materiais e métodos. Culturas de sangue, líquido, ou biópsia de pele de 39 pacientes (43%) foram positivas para *N. meningitidis*. Todos os pacientes tiveram o exame de contraímunoeletroforese ou teste de aglutinação do látex positivo. A idade mediana dos pacientes foi igual a 6 anos (variação, 2 a 16 anos). A letalidade foi igual a 14% (13/91) e seqüelas ou complicações clínicas ocorreram em 63% (49/78) dos sobreviventes. Todos os pacientes morreram de choque séptico e o tempo mediano entre hospitalização e óbito foi igual a 24 horas (variação, 18-72 horas). Concluindo, os resultados deste estudo prospectivo criam um elo entre infecção meningocócica e uma constelação de fenômenos fisiopatológicos: hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipoglicemia, hiperglicemia, leucopenia, coagulopatia e plaquetopenia. Os níveis de IL-6 e IL-10 corresponderam bem com a classificação baseada em parâmetros clínicos. A letalidade foi igual a 14% (13/91) e seqüelas ou complicações clínicas ocorreram em 63% (49/78) dos sobreviventes. Uma complexa interação entre mediadores é responsável por determinar a severidade da infecção e tais observações podem ser utilizadas para identificar fatores associados com a gravidade na fase aguda da infecção meningocócica.

Descritores: infecções meningocócicas, citocinas, sepse

SUMMARY

de Souza AL. Clinical and laboratory features associate with severity of meningococcal disease. [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2012. 99p.

Scientific knowledge of meningococcal infection has increased greatly since the epidemic nature of the illness was first described by Vieusseux at the dawn of the nineteenth century. In fact, two centuries later, revolutionary advances have been made in public health measures, diagnostic procedures, antimicrobial therapy, and adjunctive therapies involving modulation of the inflammatory and coagulation cascades. In addition, supportive care facilities can maintain homeostasis by monitoring hemodynamic status, administering vasoactive agents and/or plasma exchange, and providing respiratory support. However, the prognosis of and case fatality rate among patients affected by meningococcal disease have not changed significantly over the past 3 decades. The World Health Organization estimates that there are 1.2 million cases of meningococcal disease and 135,000 related deaths annually. In Brazil, 3500 cases are reported annually, with a median incidence of 2 cases per 100,000 population and a case-fatality rate of 20%. At the Emílio Ribas Institute of Infectology (ERII), the incidence of meningococcal disease is approximately 100 cases per year. Therefore, we have observed a broad range of clinical presentations of *N. meningitidis* infection, including dramatic manifestations as purpura fulminans and atypical complications such as peritonitis. The purpose of this study was to evaluate the clinical features, laboratory features, and the severity of meningococcal disease in patients admitted to the ERII between 2003 and 2004. Therefore, consecutive previously healthy patients with a diagnosis of meningococcal disease were included in a prospective cohort study. During the study period a total of 91 (53 males and 38 females) patients were identified as confirmed cases of meningococcal infection as previously described in material and methods. Cultures of blood, CSF, or skin biopsy specimens from 39 patients (43%) yielded *N. meningitidis*. All patients had positive counterimmunoelectrophoresis or latex agglutination test in blood or CSF. The median age of the patients was 6 years (range, 2 years to 16 years). The case fatality rate was 14% (13/91) and sequelae or clinical complications occurred in 63% (49/78) of the survivors. All patients died of irreversible septic shock and the median duration from the hospitalization until death was 24 hours (range, 18-72 hours). In conclusion, results from this prospective cohort study support a link between meningococcal infection and a constellation of pathophysiological phenomena: hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalcemia, hyponatremia, hypoglycemia, hyperglycemia, leukopenia, coagulopathy, and thrombocytopenia. Both pro-inflammatory IL-6 and anti-inflammatory IL-10 corresponded well with a classification based on clinical parameters. The case fatality rate was 14% (13/91) and sequelae or clinical complications occurred in 63% (49/78) of the survivors. A complex interplay of mediators is responsible for determining severity of disease and these observations can be used to identify factors associated with severity in the acute phase of meningococcal infection.

Descriptors: meningococcal infection, cytokines, sepsis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Meningococo por microscopia eletrônica.....	34
Figura 2 – Eventos moleculares e celulares envolvidos na síntese de citocinas.....	36
Figura 3 – Pacientes com infecção meningocócica e lesões cutâneas em membros inferiores.....	42
Figura 4 – Paciente com infecção meningocócica e petéquias em mucosa ocular	43
Figura 5 – Choque séptico e CIVD secundários a infecção pela bactéria <i>N. meningitidis</i>	45
Figura 6 – Choque séptico e CIVD secundários a infecção pela bactéria <i>N. meningitidis</i>	46
Figura 7 – Bacterioscopia no sangue de doente com infecção meningocócica (DGN no sangue).....	50
Figura 8 – Bacterioscopia no raspado de lesão cutânea de doente com infecção meningocócica.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos grupos A, B e C	
.....	59
Tabela 2 – Características liquóricas dos grupos A, B e C.....	63
Tabela 3 – Concentração de citocinas nos grupos A, B e C.....	65
Tabela 4 – Complicações clínicas ou seqüelas nos sobreviventes.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

N. meningitidis – *Neisseria meningitidis*

OMS – Organização Mundial da Saúde

LOS – Lipo-oligossacárides

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

IL-1 β – Interleucina-1 beta

IL-6 – Interleucina-6

IL-8 – Interleucina-8

IL-10 – Interleucina-10

IFN- γ - Interferon gama

CIE – contra- imunoeletroforese

DGN – Diplococo gram-negativo

BE – Base excess

CIVD – Coagulação intravascular disseminada

TTPA – Tempo de tromboplastina parcialmente ativada

TP – tempo de protrombina

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 Introdução	10
2 OBJETIVO.....	15
2.1 Objetivo Geral.....	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3 PACIENTES E MÉTODO.....	17
3.1 Pacientes	18
3.1.1 Critérios de inclusão.....	18
3.1.2 Critérios de exclusão.....	19
3.2 Método	19
3.2.1 Avaliação Clínica.....	19
3.2.2 Avaliação Laboratorial.....	22
3.2.3 Análise Estatística	23
4 REVISÃO DE LITERATURA	24
4.1 Epidemiologia e Biologia da <i>N. meningitidis</i>	25
4.2 Fisiopatologia.....	29
4.2.1 Adesão, Colonização e Invasão das Células do Hospedeiro.....	29
4.2.2 Bases Moleculares e Celulares da Doença.	32
4.3 Espectro Clínico.....	38
4.3.1 Disfunção Miocárdica	47
4.4 Ferramentas Diagnósticas.....	49
4.5 Estratégias Terapêuticas.....	52
4.5.1 Antibióticos e Terapias Adjuvantes.....	52
4.5.2 A Doença Meningocócica na Unidade de Terapia Intensiva.....	53
5 RESULTADOS	57
5.1 Características Gerais dos Pacientes Estudados.....	58
5.2 Formas Clínicas	58
5.3 Evolução dos Pacientes	60
5.4 Ocorrência de insuficiência renal aguda (IRA)	61

5.5 Alterações séricas do potássio, cálcio total e magnésio	61
5.6 Sorogrupos de <i>N. meningitidis</i>	62
5.7 Número de leucócitos no sangue e líquido	62
5.8 Concentração de citocinas no sangue e líquido	64
5.9 Complicações clínicas ou seqüelas nos sobreviventes	66
6 DISCUSSÃO.....	68
7 CONCLUSÃO	77
REFERÊNCIAS	80

1 INTRODUÇÃO

1.1 Introdução

A doença meningocócica é uma infecção causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* (de Souza, van de Beek e Scheld, 2011). Morfologicamente, este patógeno revela-se como diplococos Gram-negativos (DGN) através de microscopia óptica (Bernardini et al., 2009). Historicamente, a *N. meningitidis* foi identificada e originalmente batizada de *diplococos intracellularis meningitidis* pelo patologista e anatomista Anton Weichselbaum em 1887 (de Souza et al., 2011; de Souza e Seguro, 2008a).

Classicamente, este patógeno está associado a diversas síndromes clínicas, incluindo bacteremia oculta (cl clinicamente, este quadro se caracteriza apenas pela presença de febre e não há um foco infeccioso), sepse, choque séptico e meningite (Sullivan e LaScolea, 1987; Kuppermann et al., 1999; de Souza e Seguro, 2010). Esta enfermidade infecciosa apresenta distribuição global, assim como variações sazonais e potencial comportamento epidêmico (Quagliarello, 2011). Globalmente, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), há 1.2 milhões de novos casos anualmente, resultando em 135.000 óbitos (Tan, Carlone e Borrow, 2010). Nos Estados Unidos, a taxa de incidência aproxima-se de 1.5 casos por 100.000 habitantes (Rosenstein et al., 2001). No Brasil, há 3500 novos casos da doença por ano, resultando em 600 óbitos aproximadamente (de Moraes e Barata, 2005). A taxa de incidência é igual a 3 casos por 100.000 habitantes e a letalidade envolvendo todas as formas clínicas aproxima-se de 20% (de Moraes e Barata, 2005).

Além da significativa taxa de letalidade associada à doença meningocócica, os doentes podem desenvolver múltiplas seqüelas, incluindo amputações de membros, o que resulta em um drástico impacto na qualidade de vida desses indivíduos (de Souza et al., 2007; Buysse et al., 2008). É importante assinalar que alguns indivíduos são mais suscetíveis ao desenvolvimento da infecção meningocócica, incluindo tabagistas, portadores de asplenia anatômica ou funcional e portadores de deficiência ou disfunção do sistema complemento (Fischer et al., 1997; Rosenstein et al., 2001). Além disso, atualmente, o papel de fatores genéticos envolvidos tanto na suscetibilidade quanto na severidade da infecção é um campo de estudo emergente (Brouwer e van de Beek, 2009; Deasy e Read, 2010).

O patógeno *N. meningitidis* classifica-se em sorogrupos em função dos polissacarídeos presentes na cápsula, sendo os sorogrupos mais freqüentes: A, B, C, W-135 e Y (Feavers, 2000; Nassif, 2000). Já, o sorotipo e subtipo da bactéria são estabelecidos em função dos antígenos protéicos presentes na membrana externa. Hoje, a primordial ferramenta profilática encontra-se nas estratégias de vacinação. A nova tecnologia desenvolvida com vacinas conjugadas, a qual é bioquimicamente caracterizada por polissacarídeos conjugados a proteínas, além de ser efetiva na prevenção da doença, também proporciona uma imunidade duradoura (Tan, Carlone e Borrow, 2010). Todavia, ainda não existe uma vacina efetiva para o controle da infecção causada pelo sorogrupo B, o qual é um dos principais sorogrupos presentes em nosso país, nos Estados Unidos e no continente Europeu (Bernardini et al., 2009).

Universalmente, a infecção meningocócica é considerada um formidável protótipo para o estudo dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos na fisiopatogenia da sepse e do choque séptico (van Deuren et al., 1998a; Giroir, 2000; Nielsen et al., 2009; Sprong et al., 2009). Fisiopatologicamente, durante o fenômeno de sepse meningocócica, a bactéria *N. meningitidis* secreta moléculas biologicamente ativas denominadas de lipo-oligosacárides (LOS), uma endotoxina, dentro da árvore vascular do hospedeiro. Notavelmente, tanto a severidade quanto a letalidade da infecção meningocócica estão relacionadas aos níveis de LOS circulantes dentro da corrente sanguínea do hospedeiro (Brandtzaeg et al., 1989a; Brandtzaeg et al., 1989b; Brandtzaeg, Ovstebø e Kierulf, 1992). Contudo, os estudos clínicos que empregaram estratégias terapêuticas para neutralizar as moléculas de LOS não revelaram redução significativa nas taxas de letalidade da doença (Derkx, Wittes e McCloskey, 1999; Levin et al., 2000).

O potencial efeito letal das moléculas de LOS depende na verdade das próprias células da imunidade inata do hospedeiro, isto é, os macrófagos são induzidos pelas moléculas de LOS a secretarem diversas citocinas, o que pode resultar em uma devastadora tempestade inflamatória dentro da corrente sanguínea do hospedeiro. Citocinas são críticos mensageiros moleculares que orquestram múltiplas ações biológicas dentro do ser humano, incluindo fenômenos como sepse e choque séptico (de Souza et al., 2006a; de Souza et al., 2006c; de Souza et al., 2007; de Souza et al., 2008). Hoje, sabe-se que o prognóstico dos doentes com infecção

meningocócica está correlacionado com os níveis séricos de algumas citocinas, tais como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 (Frieling et al., 1996; van Deuren et al., 1998a; Bjerre et al., 2004; Beran et al., 2009). Além disso, durante a infecção meningocócica, elevados níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) estão associados a um severo quadro de disfunção das células miocárdicas (Pathan et al., 2004). Notavelmente, a ação das citocinas não está limitada ao interior da árvore vascular, pois há uma produção independente desses mediadores moleculares dentro do sistema nervoso central (SNC) (de Souza et al., 2008; de Souza e Seguro, 2008c; Beran et al., 2009). Infelizmente, os estudos clínicos envolvendo estratégias de modulação da resposta inflamatória e da cascata de coagulação no paciente séptico, tais como corticóides e proteína C ativada, apresentaram resultados controversos até o presente momento (Nadel et al., 2007; de Souza e Seguro, 2008a; Ackerman, 2010; Zimmerman e Williams, 2011).

Historicamente, a fascinante jornada envolvendo o conhecimento científico da doença meningocócica emergiu há dois séculos, quando o médico Vieusseux publicou pioneiramente em uma revista médica as características clínicas universais da doença, assim como a natureza epidêmica da infecção (de Souza et al., 2011). Hoje, globalmente, esta infecção ainda apresenta substanciais taxas de letalidade e morbidade (Roberts, 2008; Roberts, 2009; Quagliarello, 2011). Além disso, esta complexa enfermidade continua intrigando médicos e pesquisadores em função de seu amplo espectro de manifestações clínicas, o qual pode variar de um simples quadro de bacteremia oculta a um dramático quadro de

choque séptico (Sullivan e LaScolea, 1987; Kuppermann et al., 1999; Emonts et al., 2003). Acredita-se que esse intrigante cenário seja causado em parte por um entendimento imperfeito dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos nas respostas inflamatória e imunológica do hospedeiro (Rittirsch, Flierl e Ward, 2008; Beran et al., 2009). Desta forma, estudaram-se as seguintes citocinas tanto no líquido quanto no soro dos doentes: IL-6, IL-10 e IFN- γ . O principal objetivo deste estudo foi correlacionar as concentrações séricas e líquóricas das citocinas acima mencionadas com os achados clínicos e laboratoriais dos doentes. Objetivou-se também analisar a relação entre os níveis séricos e líquóricos destas citocinas com a severidade do quadro clínico do doente. Expandir as fronteiras do entendimento dos múltiplos mediadores que orquestram as respostas inflamatória e imunológica envolvidas na fisiopatogênese da infecção meningocócica pode revelar novos alvos terapêuticos e, conseqüentemente, reduzir a letalidade e a morbidade ligada a esta enfermidade.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Correlacionar os fatores clínicos e laboratoriais com a gravidade da doença meningocócica.

2.2 Objetivos Específicos

- a) avaliação dos níveis das seguintes citocinas tanto no sangue quanto no líquido: IL-6, IFN- γ e IL-10.
- b) avaliação da hemostasia do paciente, incluindo Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada (TTPA), assim como contagem do número de plaquetas e dosagem de fibrinogênio;
- c) avaliação do status acido-base do doente via gasometria arterial, incluindo pH, HCO₃ e BE;
- d) avaliação da bioquímica sérica do doente, incluindo potássio, sódio, glicemia, cálcio, albumina e magnésio.
- e) avaliação da função renal do doente via creatinina sérica e diurese;
- f) avaliação do hemograma do doente, incluindo contagem do número de leucócitos e hemoglobina;
- g) avaliação do líquido do doente, incluindo celularidade e bioquímica (proteínoorraquia e glicorraquia);
- h) avaliação das seqüelas e complicações da infecção meningocócica durante o período de internação hospitalar;
- i) tempo de internação hospitalar.

3 PACIENTES E MÉTODO

3.1 Pacientes

O estudo foi observacional longitudinal prospectivo, realizado com os pacientes internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (I.I.E.R.), durante os anos de 2003 e 2004, os quais apresentaram suspeita clínica de doença meningocócica, confirmada por método laboratorial.

3.1.1 Critérios de inclusão

A suspeita clínica de doença meningocócica foi feita para aqueles pacientes que apresentaram história aguda de febre, náuseas ou vômitos, cefaléia, convulsão, aparecimento de petéquias ou púrpura pelo corpo, alteração do nível de consciência ou abaulamento de fontanela. Similarmente a outros estudos (Halstensen et al., 1993; van Deuren et al., 1995; Bjerre et al., 2004), a partir da suspeita clínica e laboratorial, o diagnóstico foi confirmado por um dos seguintes critérios: identificação do meningococo no líquido via cultura, látex, contra-imunoeletroforese (CIE), PCR ou bacterioscopia; identificação do meningococo no sangue via cultura, contra-imunoeletroforese (CIE) ou bacterioscopia (Figura 7); identificação do meningococo via cultura de biópsia de pele ou o encontro de Diplococo Gram Negativo (DGN) no raspado da lesão de pele (Figura 8) (de Souza et al., 2007).

3.1.2 Critérios de exclusão

Pacientes portadores sabidamente de doenças subjacentes (neoplasias, cirrose hepática, diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, portadores de HIV) ou indivíduos cuja pesquisa microbiológica indicou outro agente infeccioso não foram incluídos no estudo.

3.2 Método

3.2.1 Avaliação Clínica

Os pacientes foram divididos em três grupos em função da gravidade da doença, similarmente a outros estudos (Halstensen et al., 1993; Frieling et al., 1996; van Deuren et al., 1998a):

- a) Um grupo incluiu pacientes com meningite meningocócica (contagem de leucócitos no líquido acima de $100/\text{mm}^3$) sem choque séptico.
- b) Um segundo grupo incluiu pacientes com choque séptico e meningite meningocócica.

Choque séptico foi definido pela presença de pelo menos 2 dos seguintes critérios, similarmente a outros estudos (Kornelisse et al., 1997; Verhoeven et al., 2011):

1. Presença de hipotensão refratária à reposição volêmica com necessidade do uso de vasopressores ou inotrópicos (van Deuren et al., 1998a). Hipotensão foi definida da seguinte forma: Pressão arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg em pacientes maiores de 14 anos de idade; PAS < 85 mmHg em pacientes entre 4 e 14 anos; PAS < 75 mmHg em pacientes menores de 4 anos de idade (van Deuren et al., 1995) ;
2. Acidemia ou acidose metabólica inexplicada ($\text{pH} < 7.3$ ou base excess (BE) < -5 mmol/L ou lactato sérico > 2 mmol/L) (Kornelisse et al., 1997; Verhoeven et al., 2011);
3. Hipoxemia ($\text{PO}_2 < 75$ mmHg ou relação $\text{PO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ ou saturação transcutânea de $\text{O}_2 < 96\%$) em doentes sem doença cardiopulmonar prévia (Kornelisse et al., 1997; Verhoeven et al., 2011);
4. Insuficiência renal aguda (diurese < 0,5 mL/Kg/h apesar de adequada reposição volêmica e creatinina > 1 mg/dL para crianças ou > 1,5 mg/dL para adultos) (Marotto et al., 1997; Kornelisse et al., 1997; Verhoeven et al., 2011);
5. Deterioração súbita do nível de consciência (Kornelisse et al., 1997; Verhoeven et al., 2011).

c) Um terceiro grupo incluiu pacientes com choque séptico sem meningite meningocócica.

Durante as primeiras horas após admissão, os pacientes foram classificados em um dos três grupos descritos acima, similarmente a Frieling e colaboradores (Frieling et al., 1996). Além disso, as complicações clínicas, durante o período de internação dos doentes que não evoluíram para óbito, foram registradas.

Similarmente a outro estudo (Kornelisse et al., 1997), coagulação intravascular disseminada (CIVD) foi definida pela combinação de 3 dos seguintes critérios:

1. Sangramento espontâneo de mucosa oral ou nasal e/ou necrose de extremidades (Figuras 19 e 20);
2. Plaquetopenia (definida como contagem de plaquetas $< 150 \times 10^9/L$);
3. Fibrinogênio $< 180 \text{ mg\%}$;
4. TTPA > 34 segundos;
5. TP > 13.2 segundos;

Hiperglicemia foi definida como glicemia $> 150 \text{ mg/dL}$ (Verhoeven et al., 2011). Hiponatremia foi definida como níveis de sódio $< 135 \text{ mEq/L}$, enquanto que níveis de sódio $> 145 \text{ mEq/L}$ foram indicativos de hipernatremia (Santos, Seguro e Andrade, 2010). Hipercalemia foi definida como níveis de potássio sérico $> 5 \text{ mEq/L}$ e hipocalemia foi definida como níveis de potássio sérico $< 3,5 \text{ mEq/L}$ (Santos, Seguro e Andrade, 2010). Hipomagnesemia foi definida como níveis de magnésio sérico $< 1,7 \text{ mg/dL}$ enquanto que hipermagnesemia foi definida como níveis de magnésio sérico $> 2,1 \text{ mg/d}$ (Santos, Seguro e Andrade, 2010).

3.2.2 Avaliação Laboratorial

Foram dosados os níveis de IL-6, IL-10 e interferon-gama no soro e líquido dos pacientes. Todos foram coletados no momento da admissão do indivíduo. As amostras de líquido e sangue foram encaminhadas para o laboratório do I.I.E.R., onde foram centrifugadas. Depois de centrifugadas, as amostras de soro e líquido foram pipetadas para frascos de Eppendorf e congeladas a -70° Celsius no I.I.E.R. Posteriormente, a dosagem de citocinas foi realizada no Laboratório de Investigação Médica (LIM-56) em Alergia e Imunologia Clínica e Experimental da Faculdade de Medicina da USP via ensaio imunoenzimático (ELISA). As culturas de sangue ou líquido foram realizadas rotineiramente no próprio laboratório do I.I.E.R., assim como o látex no líquido. A contra-imunoelektroforese no sangue e líquido foram realizadas habitualmente no Instituto Adolfo Lutz (I.A.L.).

As amostras foram coletadas após autorização do paciente e/ou responsável. O protocolo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IIER, assim como foi aprovado na CAPESQ do HCFMUSP com o número 1357/09 e também foi registrado no *clinical trials.gov* com o seguinte número NCT01133834. Os exames foram realizados somente com termo de consentimento, assinado pelo paciente ou responsável.

Para a dosagem de citocinas no soro, foi coletado 2ml de sangue adicional no próprio frasco (tubo seco) de rotina, sendo tal procedimento padrão para obter os exames na admissão do paciente. Para dosagem das citocinas no líquido não foi necessário coletar nenhum volume adicional, pois

o material colhido na punção de rotina foi suficiente. O paciente não foi submetido à punção de líquido em função desse estudo.

3.2.3 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas na forma de frequência absoluta (n) e relativa (%) e analisadas através do teste de Qui-quadrado de Pearson para grupos independentes. Para avaliação dos dados contínuos foi aplicado o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. As variáveis não-paramétricas foram expressas na forma de mediana e quartis 25-75, com utilização do teste de Mann-Whitney para comparação entre grupos.

Foi realizada análise univariada para caracterização do perfil dos pacientes e realizada análise bivariada para comparação entre os grupos das formas clínicas. As variáveis foram colocadas simultaneamente no modelo e a colinearidade foi avaliada através da associação entre elas.

Para armazenamento e ordenação dos dados, usou-se a planilha eletrônica Excel (Excel, versão 2007 para Windows, Microsoft incorporation, Redmond, WA). A análise estatística foi realizada pelos programas SPSS (Statistical Package for Social Sciences, versão 18.0 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL).

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Epidemiologia e Biologia da *N. meningitidis*

Globalmente, a doença meningocócica permanece como uma relevante causa de morbidade e mortalidade (Roberts, 2008; Apicella, 2010). Após a introdução da vacina conjugada para *Haemophilus influenzae* tipo B no calendário vacinal, a *N. meningitidis* tornou-se a principal causa de meningite bacteriana e sepse tanto no Brasil quanto nos países desenvolvidos (Rosenstein et al., 2001; Stephens, Greenwood e Brandtzaeg, 2007; de Souza e Seguro, 2008a). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), há anualmente 1.2 milhões de novos casos de infecção meningocócica em todo mundo, resultando em 135.000 óbitos (Tan, Carlone e Borrow, 2010). Há 100 anos, o “cinturão africano da meningite” (uma região de savana que se estende desde a Etiópia até o Senegal) é o cenário de drásticas ondas epidêmicas deflagradas pela *N. meningitidis* sorogrupo A (Greenwood, 2006). Ilustrativamente, em 1996, a OMS documentou nessa área geográfica uma brutal onda epidêmica constituída por aproximadamente 250.000 casos, a qual resultou em 25.000 óbitos (de Souza, van de Beek e Scheld, 2011).

Os sorogrupos A, B e C são os principais responsáveis pela infecção no mundo, sendo que os sorogrupos B e C predominam nos continentes Europeu e Americano, enquanto que os sorogrupos A e C predominam na Ásia e África (Feavers, 2000; Rosenstein et al., 2001; Stephens, Greenwood e Brandtzaeg, 2007). Hoje, no Brasil, a infecção é atribuída especialmente ao sorogrupo C, seguida do B e apenas uma

pequena percentagem ao sorogrupo W-135. Notavelmente, os meningococos trocam genes responsáveis pela síntese da cápsula e, desta forma, um meningococo do sorogrupo B pode tornar-se do sorogrupo C e vice-versa (Swartley et al., 1997). Este mecanismo de “switch” de cápsula ilustra uma formidável plasticidade gênica do agente com relevante impacto sobre as estratégias de vacinação (Feavers, 2000; Davidsen e Tønjum, 2006). Recentemente, um interessante estudo epidemiológico realizado por Howitz e colaboradores (2009) apontou 2 fenótipos de *N. meningitidis* associados com maiores taxas de letalidade: B:15:P1.7,16 (sorogrupo:B; sorotipo:15; subtipo: P1.7,16) e C:2a:P1.2,5 (sorogrupo:C; sorotipo:2a; subtipo: P1.2,5) (Howitz et al., 2009). Além disso, este estudo atribuiu ao fenótipo B:15:P1.7,16 maiores taxas de déficit auditivo. Há 12 anos, Erickson e De Wals também encontraram maiores taxas de morbidade e letalidade associadas com o fenótipo C:2a em um estudo realizado no Canadá (Erickson e De Wals, 1998).

Universalmente, a letalidade da infecção meningocócica está associada com a forma clínica predominante (Emonts et al., 2003). Por exemplo, quando há choque séptico, a taxa de letalidade alcança 50%, já na forma meningite com sepse é igual a 25%, enquanto que na forma meningite sem sepse é igual a 10% (de Souza et al., 2008). Embora a doença tenha maior incidência em crianças, particularmente na faixa etária compreendida entre 1 e 4 anos, todas as faixas etárias são suscetíveis. Enfatizamos que crianças menores de 6 meses de idade apresentam menor incidência da infecção em função do efeito protetor dos anticorpos maternos. Embora haja

estudos que apontem predomínio de casos no sexo masculino (Hubacek et al., 2001) e maiores taxas de letalidade no sexo feminino (Scholten e Bijlmer, 1995; Lodder et al., 1996), tais tópicos permanecem controversos e requerem novos estudos.

No Brasil, esta infecção é endêmica e ostenta um padrão cíclico, isto é, há maior número de casos no inverno. Anualmente, há 3500 casos da doença em nosso país, resultando em 600 óbitos aproximadamente. A taxa de incidência é igual a 3/100.000 habitantes e a letalidade envolvendo todas as formas clínicas aproxima-se de 20% (de Moraes e Barata, 2005). No ano de 2009, houve 1200 casos da doença no Estado de São Paulo e observou-se maior letalidade nos extremos de idade, isto é, em crianças menores de 1 ano e indivíduos com mais de 40 anos (CVE, 2010). Recentemente, o Ministério da Saúde adicionou a vacina conjugada contra o meningococo C ao calendário básico de vacinação da rede pública de saúde em nosso país. A primeira dose desta vacina deve ser dada aos 3 meses de idade, a segunda dose aos 5 meses e um reforço aos 15 meses de idade.

Ecologicamente, a nasofaringe da espécie humana é o habitat natural da bactéria *N. meningitidis*, a qual coloniza 10% da população em geral sem causar doença (estado de portador assintomático) (Feavers, 2000). Contudo, a taxa de colonização pode exceder 50%, quando a população estudada está infectada por vírus respiratórios (Musher, 2003). Universalmente, a moléstia é transmitida de uma pessoa para outra via gotículas aéreas, secreções respiratórias e contato físico direto tal como

beijo. Contudo, nas últimas décadas, descobriu-se um intrigante comportamento ecológico da *N. meningitidis* e sabemos hoje que a nasofaringe humana não é o único habitat deste microorganismo (de Souza e Seguro, 2008a). Na verdade, este patógeno tem sido encontrado em sítios inesperados, tais como os seguintes: mucosa cervical, canal anal e conjuntiva. O potencial do meningococo em colonizar a mucosa cervical está ligado ao transporte desta bactéria a partir da orofaringe até o sítio genital via sexo oral (de Souza e Seguro, 2009a). Por sua vez, a mucosa cervical colonizada poderia contaminar a conjuntiva do recém nascido durante o parto (transmissão vertical). Similarmente, o canal anal pode se tornar o habitat do meningococo através da prática de sexo-oral. Desta forma, o meningococo expandiu as fronteiras de seu habitat original e desafiou o tradicional entendimento epidemiológico sobre a doença.

Notavelmente, em 2007, um estudo experimental de Swain e Martin demonstrou que uma cepa epidêmica de meningococo B:4:P1.7-2,4 (sorogrupo:B; sorotipo:4; subtipo: P1.7-2,4), oriunda da Nova Zelândia, conseguiu sobreviver durante dias sobre utensílios de vidro (Swain e Martin, 2007). Além disso, esta cepa conservou sua capacidade de expressar cápsula e proteínas da membrana externa (fatores envolvidos na virulência do agente). Estes surpreendentes achados sugerem o potencial de transmissão do patógeno via fômites (copos, talheres, pratos) contaminados com secreções de orofaringe de portadores do meningococo.

4.2 Fisiopatologia

Hoje, sabemos que há uma tríade central envolvida no delicado equilíbrio entre a *N. meningitidis* e o hospedeiro humano: fatores ligados ao estilo de vida ou ambientais tais como tabagismo passivo ou ativo, baixa umidade relativa do ar e baixas temperaturas (Stanwell-Smith et al., 1994; Fischer et al., 1997; Greenwood, 2006; Roberts, 2008; Palmgren, 2009); fatores ligados à virulência do meningococo (fenótipo do meningococo, bacteriófagos) (Erickson e De Wals, 1998; Howitz et al., 2009); fatores ligados ao hospedeiro (polimorfismo genético, deficiência de complemento ou imunoglobulinas) (Emonts et al., 2003; Brouwer e van de Beek, 2009; Deasy e Read, 2010).

A seguir, enfatizamos os críticos fenômenos fisiopatológicos envolvidos nessa enfermidade infecciosa.

4.2.1 Adesão, Colonização e Invasão das Células do Hospedeiro

Habitualmente, o meningococo se comporta como um organismo comensal da nasofaringe humana, sendo incomum seu comportamento invasivo (Feavers, 2000; Nassif, 2000). Contudo, uma agressão ao epitélio colunar ciliado da nasofaringe causada por tabagismo ou vírus respiratórios, pode criar um ambiente favorável para o meningococo se fixar ao epitélio e, subseqüentemente, colonizá-lo (Stanwell-Smith et al., 1994; Fischer et al., 1997). De fato, o tabagismo induz perda dos cílios do epitélio colunar da

nasofaringe. Esse efeito deletério do tabagismo é altamente relevante, pois o meningococo apenas consegue aderir às células epiteliais desprovidas de cílios, já que estes constituem uma barreira física para o patógeno. Desta forma, nas células epiteliais não ciliadas da nasofaringe irá ocorrer o contato primário entre a *N. meningitidis* e o ser humano (Stephens, Hoffman e McGee, 1983).

O meningococo então irá ancorar nessas células epiteliais via receptor CD46. O receptor CD46 é uma glicoproteína presente na superfície celular do epitélio respiratório e barreira hemato-encefálica (Johansson et al., 2003). A ancoragem ou acoplamento do meningococo às células eucarióticas é um fenômeno altamente intrincado, pois envolve diferentes fatores de adesão e depende de estruturas específicas de cada compartimento humano (de Souza e Seguro, 2008a). A ligação da *N. meningitidis* ao receptor CD46 depende de estruturas bacterianas denominadas de pili tipo 4. Fímbrias ou pili são projeções protéicas flexíveis que “coroam” a célula meningocócica, as quais funcionam como um verdadeira estrutura sensorial bacteriana, imprescindíveis para estabelecer uma comunicação primária entre o patógeno e as células alvo do hospedeiro (Nassif, 2000; Rytönen et al., 2004). Desta forma, o pili tipo 4 reconhece o receptor CD46, uma glicoproteína presente na superfície celular, estabelecendo um crucial elo de ligação entre a *N. meningitidis* e as células alvo durante a fase inicial da infecção.

Subseqüentemente, após a fixação do patógeno ao epitélio, seguem-se múltiplos fenômenos físico-químicos, caracterizados pela ativação de diversos mensageiros intracelulares e substanciais alterações na arquitetura do citoesqueleto das células epiteliais da nasofaringe (de Souza e Seguro, 2008a). Morfologicamente, como efeito dessas alterações de citoesqueleto, projeções citoplasmáticas emergem ao redor da célula meningocócica, envolvendo-a e formando um vacúolo fagocítico que interioriza o meningococo dentro da própria célula epitelial. Via transcelular, a bactéria será então transportada da porção apical até a porção basal, onde o meningococo será exteriorizado da célula epitelial, alcançando o espaço submucoso e penetrando enfim na corrente sanguínea (bacteremia) (Quagliarello, 2011). Assinalamos que o fenômeno de bacteremia poderá ou não evocar uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), ou seja, bacteremia não é uma fase inexoravelmente seguida de sepse (de Souza e Seguro, 2010). De fato, há casos de bacteremia oculta por meningococo, isto é, casos clinicamente silenciosos, os quais evoluem espontaneamente para cura, sem nenhum tipo de tratamento, incluindo antibióticos (Sullivan e LaScolea, 1987; Kuppermann et al., 1999). Além disso, bacteremia sem sepse constitui uma das 4 principais expressões clínicas da doença meningocócica (de Souza, van de Beek e Scheld, 2011).

Similarmente, o meningococo invade o espaço subaracnóide (de Souza e Seguro, 2008a). Ao circular dentro da corrente sanguínea, a *N. meningitidis* alcança a barreira hemato-encefálica e interage com as células endoteliais do plexo coróide no sistema nervoso central (SNC). Inicialmente,

o meningococo emprega seu pili tipo 4 para criar um elo de comunicação com o receptor CD46, o qual também está presente na superfície das células endoteliais (Johansson et al., 2003; Coureuil et al., 2009). Essa interação entre pili e receptor CD46 induz profundas alterações morfológicas na arquitetura da célula endotelial, resultando na formação de projeções citoplasmáticas ao redor do meningococo. Conseqüentemente, o meningococo é internalizado dentro de vacúolos e transportado via transcelular até o espaço subaracnóide, onde poderá evocar uma resposta inflamatória (meningite).

4.2.2 Bases Moleculares e Celulares da Doença.

Os fenômenos fisiopatológicos subjacentes ao quadro clínico de sepse ou meningite são altamente complexos (Apicella, 2010). Na verdade, o cenário fisiopatológico da infecção meningocócica envolve múltiplos elos, os quais formam uma intrincada e delicada cadeia de eventos, desde o acoplamento da *N. meningitidis* às células epiteliais da nasofaringe humana até o quadro clínico de sepse ou meningite (de Souza e Seguro, 2008a).

Há uma constelação de moléculas e células envolvidas na interação entre o meningococo e o hospedeiro humano (Kolb-Mäurer et al., 2001). Tais moléculas e células se comunicam e interagem com diferentes vias dentro do compartimento vascular e SNC. Alguns desses fatores e vias centrais envolvidos na doença são os seguintes: sistema complemento

(Brandtzaeg e van Deuren, 2002; Emonts et al., 2003); cascata de coagulação (Brandtzaeg et al., 1989b; Faust et al., 2001); rede de citocinas (Pathan et al., 2004; Rittirsch, Flierl e Ward, 2008; Beran et al., 2009); sistema neuroendócrino (den Brinker et al., 2005); receptores “Toll-like” (TLR) 2, TLR-4 e TLR-9 (Mogensen et al., 2006); receptor CD46 (Johansson et al., 2003); moléculas de endotoxina ou lipo-oligossacárides (LOS) (Devoe e Gilchrist, 1973; Brandtzaeg et al., 1989a; Brandtzaeg et al., 1989b; Prins et al., 1998); óxido nítrico (Visser, Scholten e Hoekman, 1994; Baines et al., 1999); agentes oxidantes (van der Flier et al., 2003); assim como moléculas de colesterol (Vermont et al., 2005). Contudo, o universo molecular e celular envolvido na infecção meningocócica ainda não foi completamente decifrado (Van Amersfoort, Van Berkel and Kuiper, 2003). A resposta imunológica é vital para o controle do agente infeccioso, mas também pode se transformar em uma força inflamatória devastadora para a homeostase celular humana, resultando em colapso circulatório, disfunção de múltiplos órgãos e morte.

Na década de 70, os pesquisadores DeVoe e Gilchrist demonstraram que as células meningocócicas, durante seu processo de divisão celular, liberam produtos biologicamente ativos denominados de LOS (Figura 1) (Devoe e Gilchrist, 1973).

Figura 1 - Meningococo por microscopia eletrônica, onde se observa a síntese de endotoxinas (lipo-oligosacárides, LOS) na forma de “blebs” (formações vesiculares), a partir da membrana externa (Fonte: de Souza e Seguro, 2008a).

As moléculas de LOS contêm lipídeo A, o qual é um poderoso gatilho da resposta inflamatória, tanto dentro do compartimento vascular quanto dentro no SNC. De fato, tanto a severidade quanto a letalidade da infecção meningocócica estão relacionadas aos níveis de LOS circulantes no sangue. Em 1989, Brandtzaeg e colaboradores demonstraram que elevados níveis de LOS no sangue de doentes com infecção meningocócica estão correlacionados ao desenvolvimento de choque séptico persistente, insuficiência renal aguda (IRA) e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (Brandtzaeg et al., 1989a; Brandtzaeg et al., 1989b). Além disso, a molécula de LOS desempenha um importante papel na ativação da cascata de coagulação via fator tecidual (Fransen et al., 2009). Outras estruturas

presentes na célula meningocócica também induzem resposta inflamatória, tais como as moléculas de DNA liberadas durante a lise do meningococo, mas essa força inflamatória é substancialmente menor que a evocada pelas moléculas de LOS (Sprong et al., 2001; Sprong et al., 2002).

Dentro da corrente sanguínea, as moléculas de LOS se ligam a proteínas transportadoras de LOS, formando um complexo que irá se ligar a um receptor de membrana denominado de CD14, o qual está presente em várias células do sistema imunológico, tais como macrófagos e células dendríticas (Figura 2) (de Souza e Sztajnbock, 2004). Subseqüentemente, o receptor CD14 interage com um receptor transmembrana denominado TLR-4 e seu cofator denominado de fator 2 de diferenciação mielóide (MD-2), os quais, por sua vez, geram um sinal dentro da célula para que haja a transcrição dos genes envolvidos com a síntese de citocinas (Figura 2) (Mogensen et al., 2006; Mogensen, 2009).

Figura 2 - As células meningocócicas liberam moléculas denominadas endotoxinas (lipo-oligossacárides, LPS). Por sua vez, a molécula de LPS forma um complexo com a proteína ligadora de LPS. Subseqüentemente, este complexo interage com os receptores de membrana (TLR-4 e CD14) de células como os macrófagos. Esta interação gera um sinal intracelular que irá promover a transcrição de genes envolvidos com a síntese de citocinas (de Souza e Sztajnbock, 2011; de Souza e Sztajnbock, 2004).

Citocinas são mensageiros moleculares estratégicos tanto do sistema imunológico quanto da cascata inflamatória e constituem um elo fundamental dentro da complexa teia fisiopatológica da doença meningocócica. De fato, tanto a severidade quanto a letalidade da infecção meningocócica estão relacionadas aos níveis de citocinas (van Deuren, Brandtzaeg e van der Meer, 2000).

Durante a sepse meningocócica, inúmeras células sintetizam e secretam citocinas dentro da árvore vascular, tais como as seguintes:

linfócitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliais e células dendríticas (de Souza e Seguro, 2008a). Enquanto que durante a meningite meningocócica, as citocinas e quimiocinas presentes no líquido são produzidas pelas seguintes células: micróglias, astrócitos, células endodimárias, células endoteliais e macrófagos oriundos da corrente sanguínea (de Souza e Seguro, 2008a). Fisiologicamente, o líquido contém poucos fatores de defesa humorais e celulares. Essa característica do líquido permite que a *N. meningitidis* se multiplique livremente nesse ambiente e, concomitantemente, secrete moléculas de LOS que irão induzir uma resposta inflamatória via citocinas dentro do SNC.

Além disso, as citocinas orquestram e integram as respostas endócrina, metabólica e hemostática durante a infecção meningocócica (Brandtzaeg et al, 1989b; Romijn et al., 1990; Joosten et al., 2000; den Brinker et al., 2005). Na verdade, as citocinas estão envolvidas em múltiplos fenômenos fisiopatológicos, tais como os seguintes: sepse, choque séptico, coagulação intravascular disseminada (CIVD), síndrome do eutiroidiano doente, rabdomiólise, disfunção miocárdica, pericardite, peritonite, acidente vascular cerebral (AVC), degradação de albumina, *purpura fulminans* e SARA (Pathan et al., 2004; de Souza e Seguro, 2007; de Souza et al., 2007; de Souza e Seguro, 2008a; de Souza e Seguro, 2008c; de Souza e Seguro, 2008d). Ressaltamos que embora os níveis de citocinas no sangue estejam elevados durante a sepse meningocócica, declinam velozmente após a introdução dos antibióticos, refletindo a importância do início precoce da

antibioticoterapia (van Deuren, Brandtzaeg e van der Meer, 2000; Møller et al., 2005).

Notavelmente, pacientes com choque séptico causado por bactérias Gram-positivas como *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* apresentam maiores concentrações plasmáticas de interferon-gama (IFN- γ) do que pacientes com choque séptico por *N. meningitidis*. Enquanto que choque séptico por *N. meningitidis* apresenta maiores níveis de interleucina-10 (IL-10) do que choque séptico por *S. pneumoniae* (Bjerre et al., 2004). Desta forma, há um distinto padrão de citocinas entre bactérias Gram-positivas e a bactéria *N. meningitidis* (de Souza e Seguro, 2008e).

4.3 Espectro Clínico

Anualmente, no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), há aproximadamente 100 casos de infecção meningocócica (de Souza, Andrade e Seguro, 2007). Desta forma, nós tivemos a oportunidade de observar o amplo espectro clínico ligado a esta síndrome infecciosa, incluindo quadros dramáticos como *purpura fulminans* (Figura 6) e manifestações atípicas como peritonite (de Souza et al., 2006c; de Souza et al., 2007). De fato, esta moléstia está associada a uma constelação de fenômenos clínicos e fisiopatológicos, tais como os seguintes: osteomielite (Buijze, Snoep e Brevoord, 2009), pericardite séptica e imunológica (de

Souza et al., 2006a; de Souza et al., 2006b; de Souza e Seguro, 2008b), bacteremia oculta (Sullivan e LaScolea, 1987; Kuppermann et al., 1999), síndrome do eutiroidiano doente (Joosten et al., 2000; den Brinker et al., 2005), ceratite (Elias e Pandit, 2009), conjuntivite (de Souza e Seguro, 2009a), vasculite gastrointestinal (Seaton et al., 2000) e lesão das células intestinais (Derikx et al., 2010), insuficiência renal aguda (IRA) (Marotto et al., 1997), síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (Eisenhut et al., 2006), acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico e isquêmico (de Souza, Sztajnbock e Seguro, 2008a; de Souza et al., 2008), infarto agudo do miocárdio (IAM) (de Souza, Sztajnbock e Seguro, 2008b), inflamação do sistema de condução atrioventricular (Robboy, 1972), abscesso cerebral (Rothbaum, Nicholson e Prince, 2006), infecção intra-uterina (Bhutta, Khan e Agha, 1991) alterações eletrolíticas e do equilíbrio ácido-base (Kornelisse et al., 1997; Baines et al., 2000; Holland et al., 2001; Holland et al., 2002), disfunção miocárdica (van Deuren e Brandtzaeg, 2005), osteonecrose (Campbell, Joshi e Sileo, 1997), endocardite (Arias et al., 2007), rabdomiólise (van Deuren et al., 1998b) e uretrite (de Souza e Seguro, 2009a). Recentemente, Wehrhahn e colaboradores descreveram um intrigante caso de meningite crônica causado pela bactéria *N. meningitidis* (Wehrhahn, Heath e Leong, 2009).

Classicamente, a literatura médica sobre a infecção meningocócica destaca 4 principais síndromes clínicas atribuídas a *N. meningitidis*: bacteremia sem sepse, meningococemia sem meningite, meningite com ou sem meningococemia e meningoencefalite (Apicella,

2010). Contudo, esta classificação clínica origina-se de um estudo realizado no final da década de 60 (Wolfe e Birbara, 1968) e o conhecimento sobre os mecanismos moleculares e celulares envolvidos na fisiopatologia da doença meningocócica vivenciou um explosivo crescimento nos últimos anos. Hoje, a infecção meningocócica é considerada um protótipo universal para o estudo de sepse e choque séptico. Portanto, necessita-se caracterizar o espectro clínico da doença em função das atuais definições de sepse e choque séptico, assim como dos novos conhecimentos de fisiopatologia, a fim de otimizar o diagnóstico e tratamento do doente (Tarlow e Geddes, 1992; Dellinger et al., 2008). Propomos a seguir uma adaptação da classificação de Wolfe e Birbara às contemporâneas definições de sepse, norteadas pelo mecanismo de compartimentalização do processo inflamatório e respeito às particularidades da doença (Brandtzaeg et al., 1992; Cavaillon e Annane, 2006).

1. Estado de portador. Globalmente, 10% dos indivíduos são hospedeiros da *N. meningitidis*, a qual se comporta habitualmente como um comensal da nasofaringe humana. Contudo, alguns autores consideram tal interação como uma forma de infecção, pois os indivíduos colonizados podem desenvolver faringite e apresentar ascensão dos níveis de anticorpos contra a bactéria (Stephens, 1999).

2. Bacteremia sem sepse (bacteremia oculta). Fisiopatologicamente, a bactéria circula dentro da corrente sanguínea (bacteremia), mas não produz uma resposta inflamatória sistêmica (sepse). Notavelmente, alguns indivíduos podem evoluir espontaneamente para cura, isto é, sem

receberem tratamento com antibióticos (Sullivan e LaScolea, 1987). Por definição, o único sintoma é febre e não existe um foco infeccioso (Sullivan e LaScolea, 1987). Nesse contexto, os médicos solicitam uma hemocultura, prescrevem sintomáticos e encaminham o paciente para casa. Posteriormente, a bactéria *N. meningitidis* é surpreendentemente isolada na hemocultura (Kuppermann et al., 1999). Em 1987, Sullivan e LaScolea relacionaram a evolução deste quadro ao número de organismos circulantes na corrente sanguínea. Isto é, todos os indivíduos cuja bacteremia foi maior que 500 organismos/mL de sangue desenvolveram sepse. Enquanto que apenas 55% dos indivíduos cuja bacteremia foi menor que 500 organismos/mL desenvolveram sepse ou meningite.

3. Sepse meningocócica. Caracteriza-se por uma resposta inflamatória sistêmica deflagrada pela *N. meningitidis* e/ou seus produtos (LOS). Clinicamente, o doente deve apresentar 2 ou mais dos seguintes sinais (Annane, Bellissant e Cavaillon, 2005): taquicardia (FC > 90 bpm), taquipnéia (FR > 20 rpm), alteração da temperatura corpórea (T > 38.5°C ou < 35°C), alteração do número ou perfil dos leucócitos no hemograma (leucocitose > 12.000/mm³ ou leucopenia < 4000/mm³ ou formas jovens > 10%). Em geral, o doente desenvolve lesões cutâneas e na conjuntiva (petéquias ou púrpuras) (Figuras 3 e 4) e refere uma mialgia severa, sobretudo em membros inferiores (Thompson et al., 2006).

É importante enfatizar que outros agentes infecciosos e quadros não infecciosos também produzem petéquias na pele que podem ser erroneamente interpretadas como secundárias a bactéria *N. meningitidis* (de

Souza, van de Beek e Scheld, 2011). De fato, acompanhamos um caso de heatstroke que inicialmente foi diagnosticado como infecção meningocócica em função da presença de petéquias na pele, alteração do nível de consciência e febre (de Souza et al., 2006d).

Figura 3 - Paciente com infecção meningocócica apresentando lesões cutâneas em membros inferiores (petéquias e púrpuras) (Fonte: de Souza, van de Beek e Scheld, 2011).

Figura 4 - Paciente com infecção meningocócica apresentando petéquias em mucosa ocular (Fonte: de Souza e Seguro, 2011).

4. Sepses meningocócica severa. Definida pela presença de sepse e disfunção ou hipoperfusão de pelo menos um órgão, esta sendo caracterizada por um dos seguintes fatores (Annane, Bellissant e Cavaillon, 2005): tempo de enchimento capilar > 3 segundos, débito urinário $< 0,5$ mL/Kg/h, lactato > 2 mmol/L, mudança brusca do nível de consciência, contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mL}$, lesão pulmonar aguda (SARA) ou disfunção cardíaca (avaliada pelo ecodoppler cardiograma).

5. Choque séptico meningocócico. Caracteriza-se pela presença de sepse severa e pressão arterial média < 60 mmHg ($\text{PAM} = 2 \times \text{PAD} + 1 \times \text{PAS} / 3$) após 40 a 60 mL/kg de reposição volêmica com cristalóide, resultando na necessidade do emprego de vasopressores para manter uma PAM > 60 mmHg (Annane, Bellissant e Cavaillon, 2005). As características clínicas do

choque séptico emergem quando a perfusão de órgãos vitais, tais como cérebro e coração, é mantida às custas da hipoperfusão de órgãos como rim, pele e trato gastro-intestinal (Derikx et al., 2010). Fisiopatologicamente, o choque séptico meningocócico envolve múltiplas vias e mecanismos, tais como: disfunção miocárdica, alteração do tônus vasomotor, CIVD (Figuras 5 e 6) e síndrome do extravasamento capilar. Subjacente a estes mecanismos cardiovasculares e hemostáticos existe uma complexa orquestra de citocinas, a qual já foi discutida na seção de biologia molecular e celular (de Souza e Seguro, 2008a). A letalidade deste cenário dramático flutua entre 50% e 80% e até 50% dos sobreviventes podem desenvolver seqüelas, incluindo cicatrizes cutâneas e amputação de membros (Figura 6) (Tarlow e Geddes, 1992; Buysse et al., 2008). Peculiarmente, 90% desses óbitos ocorrem nas primeiras 48 horas (Kornelisse et al., 1997).

Figura 5 - Paciente com quadro dramático de coagulação intravascular disseminada (CIVD) causado pela bactéria *N. meningitidis*, caracterizado clinicamente por sangramento espontâneo de mucosa oral e nasal. Laboratorialmente, o doente apresentou severo desequilíbrio hemostático (plaquetopenia e coagulopatia) (Fonte: de Souza e Seguro, 2011).

Figura 6 - Paciente com choque séptico e crítico quadro de coagulação intravascular disseminada (CIVD) induzidos pela bactéria *N. meningitidis*. Clinicamente, este quadro de CIVD foi caracterizado por uma irreversível isquemia e subsequente necrose de ambos os membros inferiores. Laboratorialmente, o doente apresentou severa plaquetopenia e coagulopatia (Fonte: de Souza et al., 2007).

6. Meningoencefalite. Nesta forma clínica, o paciente apresenta comprometimento predominante do SNC, caracterizado por meningite ou encefalite. Os reflexos superficiais e osteotendíneos podem estar alterados, assim como há relevante alteração do nível de consciência. A letalidade desta forma clínica é usualmente 5% e a principal seqüela é o déficit auditivo neurossensorial, o qual está associado à lesão da cóclea (Abad, Ng e Somasunderam, 1983; Tarlow e Geddes, 1992).

Nas formas clínicas de sepse, sepse severa e choque séptico há compartimentalização do processo inflamatório dentro da árvore vascular, já na meningoencefalite há compartimentalização do processo inflamatório dentro do SNC (Brandtzaeg et al., 1992). Em geral, a meningite acompanha as formas clínicas de sepse e sepse severa, enquanto que no choque séptico ou *purpura fulminans* o doente pode evoluir para óbito e não desenvolver meningite (Malley et al., 1998; Anderson, Glodé e Smith, 1998;). Embora a *N. meningitidis* apresente um especial tropismo pelas leptomeninges (compartimento do SNC), o compartimento do hospedeiro que é inexoravelmente invadido pela bactéria é a corrente sanguínea (compartimento da árvore vascular). De fato, o fenômeno de bacteremia é uma condição “*sine qua non*” para o desenvolvimento da doença, reflete a própria essência da enfermidade (de Souza e Seguro, 2010). Sempre há bacteremia, mas nem sempre há meningite (Herrick, 1919). Ressaltamos finalmente que o comportamento da doença é altamente dinâmico, isto é, um quadro de bacteremia sem sepse pode evoluir velozmente para choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos.

4.3.1 Disfunção miocárdica

Durante a sepse meningocócica, o comprometimento do miocárdio influencia profundamente a evolução do doente, sendo que a incidência de disfunção miocárdica atribuída ao meningococo é maior do que a causada por outros patógenos (de Souza, van de Beek e Scheld, 2011).

De fato, em 1969, um estudo histopatológico encontrou uma taxa de miocardite igual a 78% entre 200 casos fatais de infecção meningocócica (Hardman e Earle, 1969). É vital assinalar que, nos 10 primeiros dias da doença, o comprometimento cardíaco ameaça drasticamente a vida do doente (van Deuren e Brandtzaeg, 2005). Clinicamente, o comprometimento cardiológico pode ser reconhecido pela presença de uma taquicardia persistente, refratária à administração de volume. O estudo ecocardiográfico pode revelar um coração dilatado e decréscimo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($< 50\%$). A disfunção miocárdica também é uma importante causa de edema pulmonar agudo e colapso circulatório. De fato, substancial edema pulmonar pode emergir entre o terceiro e o sétimo dia da infecção, pois há reabsorção do edema periférico, resultando em aumento do volume intravascular (van Deuren e Brandtzaeg, 2005). Há também casos que podem evoluir fatalmente em função de assistolia secundária à inflamação do sistema de condução cardíaco ou desequilíbrio eletrolítico (de Souza e Seguro, 2008a).

Durante a sepse meningocócica, a disfunção das células miocárdicas deriva de múltiplos mecanismos fisiopatológicos, incluindo alterações eletrolíticas, desequilíbrio ácido-base e comprometimento metabólico, ilustrados a seguir: hipoxemia, acidemia, hipocalcemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipoglicemia (Nadel e Kroll, 2007). Além disso, um estudo clínico, envolvendo infecção meningocócica, mostrou que 5 de 22 doentes apresentaram sinais de isquemia miocárdica, a qual foi caracterizada pela elevação dos níveis de

troponina I (Briassoulis et al., 2001). Comumente, a contratilidade miocárdica melhora com a reposição volêmica e correção dos desequilíbrios ácido-base e eletrolíticos. Contudo, pacientes críticos com persistência de instabilidade hemodinâmica, apesar de adequada reposição volêmica, irão demandar emprego de vasopressores e/ou inotrópicos para otimizar a função cardíaca. Restaurar a homeostase celular é vital para a evolução do doente.

Há 30 anos, estudos avaliando potenciais fatores inotrópicos negativos começaram a florescer na literatura médica (van Deuren e Brandtzaeg, 2005). Em 2004, Pathan e colaboradores demonstraram que a interleucina-6 (IL-6) exerceu relevante ação depressora no miocárdio (dose-dependente), enquanto que o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) não teve um papel relevante (Pathan et al., 2004). Contudo, o papel de outros mediadores moleculares sobre a célula miocárdica permanece imperfeitamente entendido.

4.4 Ferramentas Diagnósticas

O método “gold standard” para o diagnóstico da infecção meningocócica é a cultura da *N. meningitidis* a partir de um material biológico usualmente estéril como sangue, líquido ou líquido pericárdico (de Souza, van de Beek e Scheld, 2011). O isolamento da *N. meningitidis* através de uma cultura permite a caracterização fenotípica e genotípica deste organismo, gerando informações cruciais sobre o perfil de

sensibilidade da bactéria, além de nortear as estratégias de vacinação. Contudo, após o paciente receber antibióticos, a cultura é normalmente negativa. Assim, é necessário explorar outras ferramentas diagnósticas como o teste de aglutinação em látex e a contraímunoeletroforese (CIE), os quais podem detectar antígenos da bactéria em diversos fluídos biológicos como sangue, líquido, urina, líquido pericárdico ou líquido peritoneal (de Souza et al., 2006a; de Souza et al., 2006c). Além disso, é possível utilizar a bacterioscopia no líquido, sangue (Figura 7) e raspado de lesão cutânea (Figura 8), onde poderão ser visualizados os diplococos Gram negativo (DGN) (de Souza et al., 2007; de Souza e Seguro, 2009b).

Figura 7 - Bacterioscopia realizada no sangue de um paciente com infecção meningocócica, revelando a presença de DGN (diplococo Gram negativo). (Fonte: de Souza e Seguro, 2011).

Figura 8 - Bacterioscopia realizada em material biológico oriundo de lesões cutâneas (petéquias) em um paciente com infecção meningocócica, revelando a presença de DGN (diplococo Gram negativo) (Fonte: de Souza et al., 2007).

Atualmente, as técnicas de biologia molecular, a exemplo da reação de cadeia polimerase (PCR), constituem poderosas ferramentas diagnósticas, especialmente quando já houve administração de antibióticos, pois são altamente sensíveis e específicas (de Souza et al., 2006a; de Souza et al., 2006b; de Souza et al., 2006c).

4.5 Estratégias terapêuticas

4.5.1 Antibióticos e terapias adjuvantes

A ênfase no tratamento da doença meningocócica permanece no diagnóstico precoce e imediata introdução dos antibióticos (de Souza e Seguro, 2008a). Para cepas sensíveis de *N. meningitidis*, a penicilina G cristalina 300.000 unidades/kg/dia (4/4 horas por 5 dias) ou ampicilina 400 mg/kg/dia (4/4 horas por 5 dias) são os antibióticos de eleição. Para cepas de meningococo resistentes a penicilina, as cefalosporinas de terceira geração como cefotaxima ou ceftriaxone constituem uma terapia adequada. Ceftriaxone 100 mg/Kg/dia (12/12 horas por 5 dias) ou cefotaxima 200 mg/Kg/dia (8/8 horas por 5 dias).

Como as taxas de morbidade e letalidade da doença meningocócica são significativas mesmo quando o antibiótico apropriado é empregado, as terapias adjuvantes emergem como uma promessa de melhor prognóstico. Por exemplo, evidências produzidas por estudos atuais

justificam o uso dos esteróides para todos os casos de meningite bacteriana adquirida na comunidade, independente do agente etiológico ter sido identificado (Fitch e van de Beek, 2008; de Souza, van de Beek e Scheld, 2011). Recomenda-se o seguinte esquema: dexametasona 10 mg IV de 6/6 horas por 4 dias para adultos e dexametasona 0,15mg/Kg IV de 6/6 horas por 4 dias para crianças. Enfatizamos que a dexametasona deve ser iniciada antes ou concomitantemente aos antibióticos.

Glicerol, um diurético osmótico, constitui outro instrumento que tem sido avaliado como adjuvante no tratamento da meningite bacteriana (de Souza, van de Beek e Scheld, 2011). Um estudo multicêntrico e randomizado, envolvendo 654 crianças (cuja idade variou entre 2 meses e 16 anos) com diagnóstico de meningite bacteriana, demonstrou que os grupos de pacientes que receberam glicerol ou glicerol + dexametasona apresentaram menos seqüelas neurológicas quando comparados ao grupo placebo (Peltola et al., 2007). O esquema de glicerol empregado foi de 1,5g/Kg de 6/6 horas por via oral durante 48 horas, enquanto que a dexametasona foi administrada na dose de 0,15 mg/Kg de 6/6 horas por via intravenosa durante 48 horas.

4.5.2 A doença meningocócica na unidade de terapia intensiva

Hoje, a doença meningocócica é considerada um protótipo para o estudo de sepse e choque séptico. Assim, o choque séptico secundário à infecção meningocócica deve ser norteado pelas diretrizes do “Surviving

Sepsis Campaign” (Dellinger et al., 2008). Universalmente, a terapia de suporte objetiva restituir a delicada homeostase celular do doente com quadro séptico (de Souza e Sztajnbock, 2004). Assim, é imprescindível monitorar múltiplos parâmetros clínicos e laboratoriais, incluindo exames de coagulação, gasometria, lactato, bioquímica sanguínea, débito urinário, frequência cardíaca, pressão venosa central (PVC) e saturação venosa de oxigênio (SvO₂) (de Souza e Seguro, 2011). Em geral, o lactato sérico eleva-se antes do paciente desenvolver hipotensão e sinaliza a presença de hipoperfusão tecidual (Dellinger et al., 2008). Durante o cenário de sepse severa ou choque séptico, as principais metas a serem alcançadas nas primeiras 6 horas de ressuscitação são as seguintes: PVC entre 8 e 12 mmHg, pressão arterial média (PAM) $\geq$ 65 mmHg, débito urinário $\geq$ 0,5 mL/kg/hora e SvO₂ $\geq$ 70% (Dellinger et al., 2008). Se durante as primeiras 6 horas, uma SvO₂ igual a 70% não for alcançada via reposição volêmica e o paciente já atingiu uma PVC entre 8 e 12 mmHg, devemos considerar a necessidade de transfusão sanguínea para obter um hematócrito igual a 30% e/ou administração de dobutamina (máximo de 20 µg/Kg/min). Além disso, se insistirmos em uma reposição volêmica agressiva, mesmo após alcançarmos uma PVC adequada, haverá sobrecarga hídrica e risco de edema pulmonar severo (Nadel e Kroll, 2007).

Nos quadros de insuficiência renal aguda severa ou anúria persistente, devemos considerar a necessidade de terapias de substituição renal, tais como hemodiálise e diálise peritoneal. Finalmente, quando o choque séptico é refratário a volume e vasopressores, podemos empregar

um corticóide, pois há possibilidade de um quadro de insuficiência de adrenal (de Souza e Sztajnbock, 2004). A hidrocortisona pode ser empregada na dose de 100 mg a cada 8 horas por 7 dias (Dellinger et al., 2008) .

Embora a causa da taquicardia no paciente séptico seja multifatorial, um decréscimo da frequência cardíaca após ressuscitação volêmica reflete geralmente aumento do volume intravascular efetivo (Dellinger et al., 2008). Em crianças, é vital sublinhar que monitorar a pressão sistólica é insuficiente para detectar o desenvolvimento de choque séptico (van Deuren et al., 1992; Nadel e Kroll, 2007; de Souza e Seguro, 2008a). De fato, em crianças, o diagnóstico de choque não deve ser focado no desenvolvimento de hipotensão, pois crianças são capazes de compensar perdas substanciais de volume intravascular (acima de 40%) sem desenvolverem hipotensão (Nadel e Kroll, 2007). Além disso, as crianças habitualmente aparentam um nível de consciência “normal” mesmo quando estão em choque séptico, devido à preservação do fluxo sanguíneo cerebral. Desta forma, ao assistirmos crianças, devemos valorizar os seguintes parâmetros clínicos: débito urinário $< 0,5$ mL/Kg/hora, tempo de enchimento capilar ≥ 3 segundos, extremidades frias e taquicardia (de Souza e Seguro, 2008a).

Frequentemente, algum grau de disfunção hemostática (alteração nos fatores de coagulação e número de plaquetas) advém nos pacientes com doença meningocócica. Um crítico desequilíbrio hemostático pode sinalizar a presença de CIVD (Figuras 5 e 6). O status hemostático do

doente pode ser avaliado e acompanhado através dos seguintes parâmetros clínicos e laboratoriais: tamanho e número das lesões cutâneas (petéquias e sufusões hemorrágicas), medida do Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada (TTPA), assim como contagem do número de plaquetas e dosagem de fibrinogênio. O quadro de CIVD pode ser tratado via transfusão de plasma, transfusão de plaquetas e administração de vitamina K (van Deuren et al., 1992; Leclerc et al., 2000; Nadel e Kroll, 2007; de Souza e Seguro, 2008a).

5 RESULTADOS

5.1 Características gerais dos pacientes estudados

Durante o período de estudo, 91 pacientes foram selecionados para integrar este estudo, pois tiveram confirmação microbiológica da presença da bactéria *Neisseria meningitidis* no material biológico (sangue, líquido e/ou tecido cutâneo) por meio de pelo menos uma das seguintes ferramentas diagnósticas: cultura, CIE, látex, PCR ou bacterioscopia. Houve 53 homens (58%) e 38 mulheres (42%) neste estudo, sendo a mediana da idade dos 91 pacientes igual a 6 anos.

Todos os pacientes receberam antibioticoterapia com penicilina G cristalina, ampicilina ou ceftriaxona. Pacientes que desenvolveram severo distúrbio de coagulação receberam plasma e vitamina K, assim como pacientes com plaquetopenia (< 50.000) e sinais de sangramento receberam transfusão de plaquetas. Pacientes com choque séptico receberam vasopressores (dopamina e/ou noradrenalina) e quando necessários agentes inotrópicos (dobutamina). Nos pacientes com choque séptico em que houve suspeita de insuficiência de adrenal, empregou-se hidrocortisona na dose de 200 mg por dia.

5.2 Formas clínicas

Os pacientes foram clinicamente classificados em 3 grupos (tabela 1): grupo A (choque sem meningite) constituído por 16 pacientes; grupo B (choque com meningite) constituído por 34 pacientes e grupo C (meningite sem choque) constituído por 41 pacientes.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais dos 3 grupos (A, B, C) de pacientes com doença meningocócica no momento da admissão. Nota: os valores estão expressos em mediana ou (%).

Fatores Avaliados	Grupo A:	Grupo B:	Grupo C:	P
	Choque sem meningite (n = 16) mediana (25-75)	Choque com meningite (n = 34) mediana (25-75)	Meningite sem choque (n = 41) mediana (25-75)	
Número de óbitos	10/16 (62,5%)	3/34 (9%)	0	.001
Idade (anos)	4,5 (2,0-24,25)	6,0 (1,75-14,50)	11,0 (3,5-17,5)	.436
Leucócitos/mm ³	5650,0 (4300,0-10325,0)	13000,0 (8850,0-16775,0)	21400,0 (16050,0-25800,0)	.001
Plaqueta (x 10 ³ /mm ³)	54,0 (32,75-69,5)	119,5 (72,5-137,5)	196,0 (132,5-267,0)	.001
Fibrinogênio (mg%)	193,0 (155,25-283,0)	485,0 (409,25-609,25)	753,0 (651,5-877,0)	.001
INR	4,42 (2,85-6,21)	2,59 (1,98-3,38)	1,28 (1,09-1,78)	.001
TTPA (segundos)	70,7 (61,05-75,0)	40,2 (36,85-52,0)	31,5 (29,67-38,0)	.001
TP (segundos)	36,5 (23,02-44,3)	22,3 (19,0-27,8)	14,0 (13,0-15,52)	.001
K (mEq/L)	4,4 (3,75-4,75)	3,3 (3,0-4,0)	3,9 (3,5-4,25)	.001
CPK (U/L)	1279,5 (351,25-2454,5)	461,0 (106,5-964,0)	66,0 (44,5-241,0)	.001
Hb (g/dL)	8,75 (7,625-11,15)	9,9 (9,0-11,0)	11,8 (10,0-12,95)	.001
Na (mEq/L)	138,0 (134,0-140,75)	137,0 (133,75-141,25)	136,0 (133,5-140,0)	.661
Glicemia (mg/dL)	84,5 (47,5-109,5)	133,5 (102,75-166,25)	120,0 (98,5-134,0)	.001
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,6-1,65)	0,7 (0,5-1,0)	0,55 (0,5-0,9)	.021
TGO (U/L)	67,5 (41,75-226,25)	66 (37,5-80,5)	16	.013
TGP (U/L)	42 (29,5-100,5)	32 (15,25-51)	11	.043
Albumina (g/dL)	1,9 (1,6-2,3)	2,6 (2,5-2,9)	3,6 (2,85-3,825)	.001
Ca total (mg/dL)	6,6 (6,17-7,35)	7,65 (6,90-8,0)	9,0 (8,375-9,35)	.001
Mg (mg/dL)	1,7 (1,4-2,2)	1,9 (1,6-2,1)	2,0 (1,7-2,2)	.198
pH	7,28 (7,2075-7,3225)	7,33 (7,265-7,36)	7,41 (7,3725-7,43)	.001
BE (mmol/L)	-15 (-19 a -10)	-10 (-13,5 a -7,5)	-3 (-4 a -1,25)	.001
HCO ₃ (mmol/L)	11,5 (7,0-14,0)	13,0 (12,0-16,0)	19,0 (18,0-21,0)	.001
Tempo de alta ou óbito (horas)	72 (24-516)	360 (258-678)	264 (192-396)	.017

Como ilustrado na tabela 1, os pacientes do grupo A (choque sem meningite) apresentaram vários parâmetros que diferiram consideravelmente dos demais grupos, tais como os seguintes: anemia mais severa, leucopenia, plaquetopenia mais acentuada, menores níveis séricos de fibrinogênio e alterações mais intensas no TP, TTPA e INR. Todos esses achados foram associados à acidose metabólica mais grave, hipoalbuminemia e hipocalcemia mais acentuadas.

5.3 Evolução dos pacientes

No total ocorreram 13 óbitos e a mediana do tempo entre a internação e o óbito foi igual a 24 horas. Como podemos ver na tabela 1, no grupo A, ocorreram 10 óbitos (77% do total de óbitos) secundários ao quadro de choque séptico refratário a administração de volume e vasopressores. Destes 10 óbitos, houve 5 homens e 5 mulheres. A mediana da idade apontada neste grupo A foi igual a 4,5 anos. No grupo B, houve 3 óbitos (23% do total de óbitos) causados também por choque séptico refratário a administração de volume e vasopressores. Destes 3 óbitos, houve duas mulheres e 1 homem. A mediana da idade neste grupo B foi igual a 6 anos. No grupo C, não houve óbitos. A mediana da idade neste grupo C foi igual a 11 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa na mediana da idade entre os 3 grupos (A, B e C) (tabela 1).

5.4 Ocorrência de insuficiência renal aguda (IRA)

No grupo A, 7 pacientes desenvolveram IRA e apenas 1 sobreviveu. No grupo B, também houve 7 casos de IRA, mas contrastando com o grupo A, apenas 2 evoluíram para óbito. Nenhum paciente do grupo C apresentou IRA.

5.5 Alterações séricas do potássio, cálcio total e magnésio

No grupo A, os níveis de potássio foram significativamente maiores quando comparados ao grupo B (tabela 1). Curiosamente, o grupo B teve 19 (56%) pacientes que apresentaram hipocalemia. Os pacientes que evoluíram para óbito mostraram níveis significativamente maiores de potássio quando comparados ao grupo de sobreviventes. Todos os 16 pacientes do grupo A e 18 (52%) pacientes do grupo B revelaram ter hipocalcemia na admissão (tabela 1). Hipomagnesemia ocorreu em 7 (43%) pacientes do grupo A e em 7 (20%) pacientes do grupo B, enquanto que apenas 1 paciente do grupo C desenvolveu hipomagnesemia. Contudo, a análise realizada entre os grupos A, B e C não demonstrou diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de magnésio.

5.6 Sorogrupos de *N. meningitidis*

Os sorogrupos da bactéria *N. meningitidis* foram identificados em 79 pacientes, sendo o sorogrupo mais freqüente o tipo C (n = 55), seguido do B (n = 23) e apenas um caso da doença ligado ao sorogrupo W-135.

5.7 Número de leucócitos no sangue e líquido

Em relação à contagem do número de leucócitos tanto no sangue quanto no líquido também houve diferenças significativas entre os 3 grupos (A, B, C) (tabelas 1 e 2). Os pacientes do grupo A demonstraram uma tendência a desenvolver leucopenia. No grupo A, dentre os 10 doentes que evoluíram para óbito, 8 (80%) deles apresentaram leucopenia no momento da admissão.

Tabela 2. Características líquóricas no momento da admissão dos 3 grupos de pacientes com doença meningocócica. Nota: os valores estão expressos em mediana ou (%).

Fatores avaliados no líquido	Grupo A: Choque sem meningite (n = 16) mediana (25-75)	Grupo B: Choque com meningite (n = 34) mediana (25-75)	Grupo C: Meningite sem choque (n = 41) mediana (25-75)	P
Glicose (mg/dL)	65,5 (51,5-76,0)	35,0 (10,0-46,0)	19,0 (5,5-44,0)	.001
Proteína (mg/dL)	42,0 (25,0-58,75)	135,5 (80,0-342,0)	345,0 (196,0-558,0)	.001
Leucócitos /mm³	8,0 (4,25-27,25)	2170,0 (837,25-4600,0)	10400,0 (5232,0-17600,0)	.001

5.8 Concentração de citocinas no sangue e líquido

Na admissão, as concentrações séricas tanto de IL-6 (citocina pro-inflamatória) quanto de IL-10 (citocina anti-inflamatória) estavam elevadas nos pacientes com choque (A e B) (tabela 3). Houve diferença significativa nos níveis séricos de IL-6 e IL-10 entre os 3 grupos, enquanto que os níveis séricos de IFN- γ apenas foram distintos entre os pacientes com choque (grupos A e B) e sem choque (grupo C). Os níveis líquidos de IL-6 e IL-10 foram significativamente maiores nos grupos com meningite (B e C) quando comparados ao grupo A (sem meningite) (tabela 3). Os níveis líquidos de IFN- γ não foram estatisticamente diferentes entre os grupos A, B e C.

Tabela 3. Concentrações séricas e líquóricas de citocinas no momento da admissão dos 3 grupos clínicos de pacientes com doença meningocócica. Nota: os valores estão expressos em mediana ou (%); s = soro e L = líquor.

Fatores Avaliados	Grupo A: Choque sem Meningite (n = 16)	Grupo B: Choque com Meningite (n = 34)	Grupo C: Meningite sem Choque (n = 41)	P
	mediana (25-75)	mediana (25-75)	mediana (25-75)	
IL-10/s (pg/mL)	876,0 (838,25-918,0)	617,0 (525,75-737,25)	121,0 (67,0-236,0)	.001
IL-10/L (pg/mL)	255,0 (114,25-375,50)	424,0 (350,0-544,0)	833,0 (603,0-942,0)	.001
IL-6/s (pg/mL)	951,5 (897,25-998,50)	712,5 (611,5-839,5)	166,0 (125,5-317,0)	.001
IL-6/L (pg/mL)	354,5 (167,0-433,5)	494,0 (399,5-669,0)	911,0 (667,0-983,0)	.001
IFN- γ /s (pg/mL)	14,0 (9,0-21,0)	13 (7,0-27)	4 (0,0-11)	.001
IFN- γ /L (pg/mL)	8,0 (5,0-16,0)	11 (5.75-22,00)	13 (8,0-18,0)	.360

5.9 Complicações clínicas ou seqüelas nos sobreviventes

Dentro do grupo dos 78 sobreviventes, 49 (63%) pacientes desenvolveram algum tipo de seqüela ou complicação. Seqüelas dramáticas com significativo impacto na qualidade de vida dos doentes como amputações de membros ou extremidades ocorreram em 4 pacientes (tabela 4). A complicação mais freqüente foi artrite, cujo número total foi igual a 20 pacientes (13 casos no grupo B e 7 casos no grupo C), embora não tenha ocorrido no grupo A. Após artrite, as complicações clínicas mais freqüentes em ordem decrescente foram as seguintes: convulsão (total de 12 casos), herpes simples labial (total de 10 casos) e pericardite (total de 8 casos). O quadro clínico de herpes simples labial embora tenha emergido em 10 pacientes, apenas incidiu no grupo C. Acidente vascular cerebral (AVC) adveio em 4 pacientes, sendo 2 isquêmicos (AVCI) e 2 hemorrágicos (AVCH). Lesões envolvendo nervos cranianos incidiram em 4 pacientes e apenas um paciente desenvolveu hipoacusia significativa durante a internação.

Tabela 4. Complicações clínicas e seqüelas nos 78 sobreviventes de infecção meningocócica.

Complicações clínicas ou seqüelas	Grupo A: Choque sem meningite (n=6)	Grupo B: Choque com meningite (n=31)	Grupo C: Meningite sem choque (n=41)
Cicatrizes cutâneas	1/6 (16,6 %)	3/31 (9,6%)	0
Amputação de membros ou extremidades	1/6 (16,6%)	3/31 (9,6%)	0
Osteomielite	1/6 (16,6%)	1/31 (3,2%)	0
IRA	1/6 (16,6%)	5/31 (16,1%)	0
HDA	0	1/31 (3,2%)	0
Convulsão	1/6 (16,6%)	5/31 (16,1%)	6/41 (14,6%)
AVCI	0	1/31 (3,2%)	1/41 (2,4%)
AVCH	0	2/31 (6,4%)	0
Hipertensão intracraniana	0	0	1/41 (2,4%)
Empiema subdural	0	0	3/41 (7,3%)
Hipoacusia neurosensorial	0	0	1/41 (2,4%)
Bexiga neurogênica	0	1/31 (3,2%)	0
Ataxia (lesão de nervo vestibular)	0	1/31 (3,2%)	2/41 (4,8%)
Paralisia facial (lesão do 7º par craniano)	0	0	1/41 (2,4%)
Artrite	0	13/31 (41,9%)	7/41 (17,0%)
Pericardite	0	4/31 (12,9%)	4/41 (9,7%)
Derrame pleural	0	0	1/41 (2,4%)
Herpes simples labial	0	0	10/41 (24,3%)

6 DISCUSSÃO

Hoje, sabemos que a gênese do choque séptico meningocócico envolve múltiplas alterações celulares e moleculares no ambiente intravascular do hospedeiro, as quais resultam subsequente em modificações sistêmicas (hipovolemia secundária a síndrome do extravasamento capilar, por exemplo) e disfunção de múltiplos órgãos (insuficiência renal aguda, por exemplo) (de Souza e Seguro, 2008a). Finalmente, as características clínicas do choque séptico emergem quando a perfusão de órgãos vitais tais como cérebro e coração é mantida através da hipoperfusão de outros órgãos ou tecidos tais como rim, trato digestivo e pele (de Souza, van de Beek e Scheld, 2011).

As modificações moleculares e celulares durante a infecção meningocócica são deflagradas em parte pela bactéria *N. meningitidis* e/ou seus produtos, especialmente as moléculas de LOS (Brandtzaeg et al., 1989a; Brandtzaeg et al., 1989b; Brandtzaeg, Ovstebø e Kierulf, 1992). Contudo, a natureza da resposta inflamatória e imunológica do hospedeiro também é uma força central na fisiopatologia da doença, sobretudo a produção de citocinas na corrente sanguínea (Bjerre et al., 2004; Beran et al., 2009). Os estudos clínicos ligados à doença meningocócica revelam que as concentrações séricas de diversas citocinas refletem a severidade da infecção e o prognóstico dos pacientes (Brandtzaeg e van Deuren, 2002). Os resultados deste estudo também reforçam a relação entre elevados níveis séricos de IL-6 e IL-10 com a severidade da doença (tabela 3).

Embora os níveis séricos de IFN- γ tenham sido substancialmente inferiores às concentrações séricas de IL-6 e IL-10, as concentrações

séricas de IFN- γ também foram significativamente maiores nos grupos com choque (A e B) quando comparadas ao grupo não choque (C) (tabela 3). Provavelmente, concentrações maiores de LOS no sangue são necessárias para induzir a produção de IFN- γ no ser humano, contrastando com a síntese de outras citocinas tais como IL-10, IL-6, IL-1 β e TNF- α (Bjerre et al., 2004). Além disso, como a IL-10 apresenta um efeito inibitório sobre a produção de IFN- γ “in vitro”, os elevados níveis de IL-10 encontrados no soro de nossos pacientes também podem ter influenciado nos baixos níveis de IFN- γ (Marchante et al., 1994).

Em nosso estudo, as concentrações elevadas de IL-10 foram encontradas apenas quando as concentrações de IL-6 também estavam elevadas. Esta relação entre a IL-6 e IL-10 ocorreu tanto no sangue quanto no líquido (tabela 3). Esses achados sugerem que as sínteses de IL-6 e IL-10 compartilham o mesmo gatilho inflamatório, provavelmente as moléculas de LOS.

Os pacientes com meningite sem choque (grupo C) apresentaram altos níveis de IL-6 e IL-10 no líquido e, concomitantemente, baixos níveis desses mediadores no sangue, refletindo um predomínio do processo inflamatório no sistema nervoso central (tabela 3). Enquanto que os pacientes com choque sem meningite (grupo A) apresentaram elevados níveis de IL-6 e IL-10 na corrente sanguínea e, concomitantemente, baixos níveis desses mediadores no líquido, refletindo predomínio do processo inflamatório na árvore vascular. Embora os níveis de IFN- γ tenham sido consideravelmente inferiores às concentrações de IL-6 e IL-10 tanto no

sangue quanto no líquido, esta citocina também apresentou um padrão de distribuição similar nos grupos A e C (tabela 3). Esse padrão de distribuição de citocinas pode ser denominado de compartimentalização do processo inflamatório na doença meningocócica (Møller et al., 2005). Previamente, demonstramos que este padrão de compartimentalização do processo inflamatório não se limita apenas ao compartimento da árvore vascular e espaço subaracnóide, mas também pode ocorrer no pericárdio e peritônio (de Souza e Seguro, 2008d; de Souza et al., 2006a; de Souza et al., 2006c).

Caracteristicamente, na doença meningocócica, os pacientes mais graves apresentam leucopenia no momento da admissão hospitalar (Møller et al., 2005). No grupo A, dentre os 10 doentes que evoluíram para óbito, 8 (80%) deles apresentaram leucopenia no momento da admissão. Fisiopatologicamente, as citocinas causam aumento da expressão de moléculas de adesão na superfície dos leucócitos e células endoteliais, resultando na fixação dos leucócitos na parede dos vasos sanguíneos periféricos e, conseqüentemente, leucopenia (Møller et al., 2005).

Em nosso estudo, a análise estatística apontou diferenças clínicas e laboratoriais significativas entre os 3 grupos: A, B e C (tabela 1). O grupo A, no qual houve aproximadamente 77% de todos óbitos, apresentou consideráveis diferenças eletrolíticas, do equilíbrio ácido-base, da hemostasia e um padrão distinto do número de leucócitos tanto no sangue quanto no líquido quando comparado aos grupos B e C (tabelas 1 e 2). Todos estes diferentes sinalizadores de comprometimento da homeostase celular podem ser secundários às elevadas concentrações séricas de citocinas

encontradas nestes pacientes no momento da admissão (tabelas 3) (de Souza e Seguro, 2008a).

No grupo A houve 44% de IRA e 30% dos doentes desenvolveram hipoglicemia. O mecanismo fisiopatológico da IRA na infecção meningocócica envolve severa hipovolemia, a qual pode ser causada pela síndrome do extravasamento capilar e disfunção cardíaca, resultando em necrose tubular aguda (Marotto et al., 1997). Nos casos mais graves, a presença de coagulação intravascular disseminada pode determinar a formação de microtrombos nas arteríolas renais e glomérulos, resultando em necrose cortical bilateral (Marotto et al., 1997).

Pacientes com quadro de sepse ou choque séptico apresentam profundas alterações endócrinas e metabólicas, as quais podem comprometer a homeostase glicêmica, resultando tanto em hiperglicemia quanto em hipoglicemia (Verhoeven et al., 2011). Usualmente, crianças que morrem de choque séptico meningocócico tendem a apresentar níveis significativamente menores de glicemia na admissão quando comparadas aos sobreviventes (Verhoeven et al., 2011). Contudo, as causas moleculares e celulares de hipoglicemia na doença meningocócica permanecem imperfeitamente entendidas (Preyra e Worster, 2003). Romijn e colaboradores sugerem um potencial elo entre o fenômeno de hipoglicemia e elevados níveis séricos de citocinas, particularmente IL-6 e TNF (Romijn et al., 1990). Contrastando com o grupo A, o grupo B apresentou 41% de hiperglicemia, o que é um fenômeno mais comum durante o quadro de sepse e choque séptico (Verhoeven et al., 2011). Os fatores fisiopatológicos

potencialmente envolvidos com o fenômeno de hiperglicemia na doença meningocócica podem estar ligados à resistência insulínica e à disfunção das células β (Verhoeven et al., 2011).

Notavelmente, todos os 16 pacientes do grupo A e 18 (52%) pacientes do grupo B apresentaram hipocalcemia. Pacientes críticos tipicamente apresentam menores níveis de calcemia (Vincent et al., 1995). Similarmente, há também uma considerável relação entre a severidade da doença meningocócica e a concentração de cálcio total (Kornelisse et al., 1997; Baines et al., 2000; Holland et al., 2001; Holland et al., 2002). Assinalamos que, em pacientes críticos, a correção da hipocalcemia pode elevar a pressão arterial (Vincent et al., 1995). Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipocalcemia, secundária a infecção meningocócica, permanecem obscuros. O choque séptico meningocócico associa-se a uma drástica resposta inflamatória do hospedeiro, caracterizada por elevados níveis citocinas, as quais, por sua vez, induzem perda da carga negativa do endotélio. Esta crítica alteração elétrica na superfície das células endoteliais permite extravasamento de albumina para o interstício através do endotélio (síndrome do extravasamento capilar), juntamente com o cálcio total (cálcio ligado à albumina), resultando em hipocalcemia (Holland et al., 2001). Além disso, o mapeamento completo dos genomas dos meningococos A (Parkhill et al., 2000) e B (Tettelin et al., 2000) revelou a existência de genes ligados à síntese de proteases, as quais teriam o poder de degradar a albumina e, conseqüentemente, causar tanto hipoalbuminemia quanto hipocalcemia (Holland et al., 2001).

Embora os pacientes do grupo A e B tenham desenvolvido choque, a concentração de potássio no momento da admissão foi significativamente distinta entre esses 2 grupos. Os pacientes do grupo A revelaram níveis de potássio significativamente maiores do que o grupo B (tabela 1). Na verdade, houve 19 (56%) pacientes do grupo B com hipocalemia no momento da admissão. Contudo, durante o choque séptico, a ocorrência de hipocalemia é um fenômeno fisiopatológico intrigante, pois normalmente quando existe acidemia ou acidose metabólica há um “shift” de potássio do intracelular para o extracelular, resultando em hipercalemia. Provavelmente, a hipocalemia no choque séptico meningocócico pode advir em função de uma intensa liberação de catecolaminas na corrente sanguínea, resultando em um “shift” de potássio do sangue para o interior das células musculares (Khilnani, 1992).

Hipomagnesemia ocorreu em 7 (43%) pacientes do grupo A, em 7 (20%) pacientes do grupo B e em apenas 1 paciente do grupo C, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos. O magnésio desempenha um importante papel em múltiplas funções orgânicas, assim como na manutenção da homeostase celular (Santos, Seguro e Andrade, 2010). De fato, o íon magnésio exerce um importante papel no metabolismo humano, na manutenção da estrutura das moléculas de DNA/RNA, na própria síntese das moléculas de DNA/RNA, na divisão e crescimento celular, no transporte de potássio e cálcio, assim como na síntese de proteínas, por exemplo (Santos, Seguro e Andrade, 2010). Além disso, hipomagnesemia é um fenômeno freqüentemente encontrado em pacientes

internados em unidades de terapia intensiva (Ryzen, 1989; Santos, Seguro e Andrade, 2010). Entretanto, na doença meningocócica, o comportamento do magnésio e seu papel fisiopatológico permanecem virtualmente inexplorados. Hoje, sabe-se que a hipomagnesemia é um importante fator de risco para IRA (de Araújo et al., 2005). Em nosso estudo, observou-se um crítico elo entre hipomagnesemia e IRA, pois 50% dos pacientes que desenvolveram IRA tinham hipomagnesemia na admissão.

A mediana do tempo para ocorrência dos óbitos foi igual a 24 horas. Esta brutal velocidade com que um indivíduo previamente hígido é subjugado pela infecção pode refletir a violenta explosão inflamatória que emerge dentro da árvore vascular do hospedeiro (“cytokine storm”), ilustrada pelos elevados níveis de citocinas dos pacientes com choque no momento da admissão (tabela 3). De fato, os maiores níveis de citocinas são encontrados no choque séptico causado pela bactéria *N. meningitidis*, quando comparado com o choque séptico causado por outras bactérias (Derkx et al., 1995). É vital sublinhar que o início precoce do tratamento com antibióticos reduz velozmente os níveis séricos das principais citocinas envolvidas na fisiopatologia da doença, assim como das moléculas de LOS e DNA derivadas do meningococo (Møller et al., 2005).

Um crucial desafio na admissão de um paciente com infecção meningocócica é avaliar o risco de uma potencial evolução severa ou catastrófica. Embora a dosagem de citocinas na admissão seja um formidável sinalizador laboratorial da evolução da infecção, esta tecnologia molecular não está presente na maioria dos hospitais brasileiros e o

resultado pode demorar várias horas. Assim, exames de rotina laboratorial tais como coagulograma (incluindo TP, TTPA, INR e fibrinogênio), hemograma (especialmente contagem de leucócitos, hemoglobina e plaquetas), bioquímica sérica (especialmente creatinina, potássio, CPK, cálcio total, albumina, glicemia, magnésio), gasometria arterial (pH, BE, HCO_3) e celularidade do Líquor podem sinalizar sobre a forma clínica da doença e ajudar a direcionar o doente para uma unidade de terapia intensiva quando necessário, a fim de que o paciente possa receber o melhor tratamento no menor tempo possível, incluindo monitorização de seu balanço hídrico, transfusão de plasma, vasopressores, ventilação mecânica ou hemodiálise, por exemplo.

Finalmente, o uso de esteróides em altas doses em pacientes com choque séptico pode ser deletério e está contra-indicado (Cooper e Stewart, 2003; Nadel e Kroll, 2007; Dellinger et al., 2008). Enquanto que pacientes com meningite meningocócica sem choque podem se beneficiar do uso de corticóides e glicerol (de Souza, van de Beek e Scheld, 2011). Um estudo multicêntrico e randomizado, envolvendo 654 crianças (cuja idade variou entre 2 meses e 16 anos) com diagnóstico de meningite bacteriana, demonstrou que os grupos de pacientes que receberam glicerol ou glicerol e dexametasona apresentaram menos seqüelas neurológicas quando comparados ao grupo placebo (Peltola et al., 2007). Assim, classificar adequadamente a forma clínica do doente com infecção meningocócica pode ajudar a nortear o tratamento e otimizar seu prognóstico.

7 CONCLUSÃO

Os pacientes do grupo A apresentaram uma considerável taxa de letalidade igual a 62,5%. Este grupo de pacientes apresentou múltiplos fatores ligados à severidade da doença que podem ter contribuído para esta crítica taxa de letalidade, tais como os seguintes: ausência de meningite, leucopenia, severo comprometimento da hemostasia e do equilíbrio ácido-base, maiores níveis de potássio, menores taxas de glicemia e hipocalcemia, além dos elevados níveis de citocinas (Marotto et al., 1997; Kornelisse et al., 1997; Malley et al., 1998; Baines et al., 2000; Møller et al., 2005; Verhoeven et al., 2011).

Dentro do grupo de pacientes que sobreviveram, 63% destes desenvolveram algum tipo de seqüela ou complicação. Os pacientes que apresentaram choque (grupos A e B) desenvolveram seqüelas com significativo impacto na qualidade de vida, tais como amputações de membros ou extremidades. Já, os pacientes do grupo C (meningite sem choque) apresentaram principalmente complicações neurológicas, tais como as seguintes: convulsões, hipertensão intracraniana, empiema subdural, hipoacusia neurosensorial, ataxia e paralisia facial.

Fisiopatologicamente, a infecção meningocócica pode apresentar um processo inflamatório compartimentalizado, isto é, a resposta inflamatória do hospedeiro pode se concentrar no sistema nervoso central (meningite sem choque) ou na árvore vascular (choque sem meningite). O prognóstico do paciente é profundamente influenciado pelo compartimento onde há predomínio do processo inflamatório. As taxas de letalidade são significativamente maiores quando a resposta inflamatória predomina na

corrente sanguínea, pois resulta na forma clínica mais grave: choque sem meningite (grupo A).

REFERÊNCIAS

1. Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition. New York: Churchill Livingstone, 2010:2737-52.
2. Anderson MS, Glodé MP, Smith AL. Meningococcal disease. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Co; 1998:1143-1156.
3. Ackerman A. Meningococcal sepsis in children: persistent problem; new insights? Crit Care Med. 2010;38(1):316-7.
4. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. Lancet. 2005;365(9453):63-78.
5. Arias IM, Henning TD, Alba LM, Rubio S. A meningococcal endocarditis in a patient with Sweet's syndrome. Int J Cardiol. 2007;117(1):e51-2.
6. Abad VC, Ng B, Somasunderam M. Hearing loss as an initial symptom of meningococcal meningitis. Arch Neurol. 1983;40(7):451-3
7. Baines PB, Thomson AP, Fraser WD, Hart CA. Hypocalcaemia in severe meningococcal infections. Arch Dis Child. 2000;83(6):510-3.
8. Baines PB, Stanford S, Bishop-Bailey D, Sills JA, Thomson AP, Mitchell JA, Fear SC, Hart CA, Petros AJ. Nitric oxide production in meningococcal disease is directly related to disease severity. Crit Care Med. 1999;27(6):1187-90.

9. Beran O, Lawrence DA, Andersen N, Dzupova O, Kalmusova J, Musilek M, Holub M. Sequential analysis of biomarkers in cerebrospinal fluid and serum during invasive meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(7):793-9.
10. Bernardini G, Braconi D, Lusini P, Santucci A. Postgenomics of *Neisseria meningitidis*: an update. *Expert Rev Proteomics*. 2009;6(2):135-43.
11. Bhutta ZA, Khan IA, Agha Z. Fatal intrauterine meningococcal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10(11):868-9.
12. Bjerre A, Brusletto B, Høiby EA, Kierulf P, Brandtzaeg P. Plasma interferon-gamma and interleukin-10 concentrations in systemic meningococcal disease compared with severe systemic Gram-positive septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(2):433-8.
13. Brandtzaeg P, Kierulf P, Gaustad P, Skulberg A, Bruun JN, Halvorsen S, Sørensen E. Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J Infect Dis*. 1989a;159(2):195-204.
14. Brandtzaeg P, Sandset PM, Jøe GB, Ovstebø R, Abildgaard U, Kierulf P. The quantitative association of plasma endotoxin, antithrombin, protein C, extrinsic pathway inhibitor and fibrinopeptide A in systemic meningococcal disease. *Thromb Res*. 1989b;55(4):459-70.
15. Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T, Waage A. Molecular mechanisms in the compartmentalized inflammatory

- response presenting as meningococcal meningitis or septic shock. *Microb Pathog.* 1992;13(6):423-31.
- 16.Brandtzaeg P, Ovstebø R, Kierulf P. Compartmentalization of lipopolysaccharide production correlates with clinical presentation in meningococcal disease. *J Infect Dis.* 1992;166(3):650-2.
- 17.Brandtzaeg P, van Deuren M. Current concepts in the role of the host response in *Neisseria meningitidis* septic shock. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15(3):247-52.
- 18.Briassoulis G, Narlioglou M, Zavras N, Hatzis T. Myocardial injury in meningococcal-induced purpura fulminans in children. *Intensive Care Med* 2001; 27:1073-1082.
- 19.Brouwer MC, van de Beek D. Genetics in meningococcal disease: one step beyond. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):595-7.
- 20.Buijze GA, Snoep AW, Brevoord J. Serogroup C meningococcal osteomyelitis: a case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(10):929-30
- 21.Buyse CM, Raat H, Hazelzet JA, Hop WC, Maliepaard M, Joosten KF. Surviving meningococcal septic shock: health consequences and quality of life in children and their parents up to 2 years after pediatric intensive care unit discharge. *Crit Care Med.* 2008;36(2):596-602.
- 22.Campbell WN, Joshi M, Sileo D. Osteonecrosis following meningococcemia and disseminated intravascular coagulation in an adult: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1997;24(3):452-5.

23. Cavaillon JM, Annane D. Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res.* 2006;12(3):151-70.
24. Centro de Vigilância Epidemiológica. Doença Meningocócica. Dados Estatísticos. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/meni_dados.html. Acesso em 03/07/2011.
25. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348(8):727-34.
26. Coureuil M, Mikaty G, Miller F, Lécuyer H, Bernard C, Bourdoulous S, Duménil G, Mège RM, Weksler BB, Romero IA, Couraud PO, Nassif X. Meningococcal type IV pili recruit the polarity complex to cross the brain endothelium. *Science.* 2009;325(5936):83-7.
27. Danielson L; Mann E. The history of a singular and very mortal disease, which lately made its appearance in Medfield. *Med Agric Reg.* 1806; 1, 65–69.
28. Darton T, Guiver M, Naylor S, Jack DL, Kaczmarek EB, Borrow R, Read RC. Severity of meningococcal disease associated with genomic bacterial load. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):587-94.
29. Davidsen T, Tønnum T. Meningococcal genome dynamics. *Nat Rev Microbiol.* 2006;4(1):11-22.
30. de Moraes JC, Barata RB. Meningococcal disease in São Paulo, Brazil, in the 20th century: epidemiological characteristics. *Cad Saude Publica.* 2005;21(5):1458-71.

31. de Araujo M, Andrade L, Coimbra TM, Rodrigues AC Jr, Seguro AC. Magnesium supplementation combined with N-acetylcysteine protects against postischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3339-49.
32. de Souza AL, van de Beek D, Scheld WM. Meningococcal disease. In: Richard L. Guerrant, David H. Walker, Peter F. Weller, eds. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 3th ed, Philadelphia, Pa, Churchill Livingstone Elsevier, 2011: 174-183.
33. de Souza AL, Seguro AC. Doença Meningocócica. In: Cimerman S, Cimerman B. *Condutas em Infectologia*, 2^o edição. São Paulo, Atheneu, 2011: 253-262.
34. de Souza AL, Silva ZA, de Lara MR, Castro IO, Kuschnaroff TM. Doença Meningocócica: de Hipócrates às Bases Celulares e Moleculares da Doença. In: Cimerman S, Cimerman B. *Condutas em Infectologia*, 2^o edição. São Paulo, Atheneu, 2011: 247-252.
35. de Souza AL, Sztajnbok J. Seps e Choque Séptico. In: Cimerman S, Cimerman B. *Condutas em Infectologia*. 2^o edição. São Paulo, Atheneu, 2011: 565-571.
36. de Souza AL, Seguro AC. The fundamental nature of meningococcal disease. *J Adolesc Health.* 2010;46(6):613.
37. de Souza AL, Seguro AC. Conjunctivitis secondary to *Neisseria meningitidis*: a potential vertical transmission pathway. *Clin Pediatr (Phila).* 2009a;48(1):119.

38. de Souza AL, Seguro AC. Gram staining: an unexplored diagnostic tool for diagnosis of meningococcal infection in the developing world. *J Emerg Med*. 2009b;37(1):83-4.
39. de Souza AL, Seguro AC. Two centuries of meningococcal infection: from Vieusseux to the cellular and molecular basis of disease. *J Med Microbiol*. 2008a;57(Pt 11):1313-21.
40. de Souza AL, Seguro AC. Meningococcal pericarditis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008b;36(2):651.
41. de Souza AL, Seguro AC. Stroke secondary to meningococcal meningitis: a potential link between endothelial dysfunction and cytokines. *Arch Neurol*. 2008c;65(2):283-4.
42. de Souza AL, Seguro AC. Compartmentalization of the inflammatory response in meningococcal peritonitis. *Shock*. 2008d;30(3):336.
43. de Souza AL, Seguro AC. Purpura fulminans secondary to *Streptococcus pneumoniae* sepsis: unraveling the pattern of cytokines. *Am J Med*. 2008e;121(3):e5.
44. de Souza AL, Sztajn bok J, Seguro AC. Cerebellar hemorrhage as an atypical complication of meningococcal meningitis. *Int J Infect Dis*. 2008a;12(5):558-9.
45. de Souza AL, Sztajn bok J, Seguro AC. Myocardial infarction after meningococcal infection: a potential inflammatory link or a challenging puzzle? *Int J Cardiol*. 2008b;131(1):141-2.

46. de Souza AL, de Oliveira AC, Romano CC, Sztajnbok J, Duarte AJ, Seguro AC. Interleukin-6 activation in ischemic stroke caused by *Neisseria meningitidis* serogroup C. *Int J Cardiol.* 2008;127(3):e160-3.
47. de Souza AL, Sztajnbok J, Salgado MM, Romano CC, Alkmin MG, Duarte AJ, Seguro AC. Severe myalgia of the lower extremities as the first clinical feature of meningococcal purpura fulminans. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(4):723-6.
48. de Souza AL, Andrade L, Seguro AC. Purpura fulminans without meningitis: a rare condition? *Am J Med.* 2007;120(7):e17.
49. de Souza AL, Seguro AC. Pericarditis secondary to *Neisseria meningitidis*: a potential cytokine network pathway. *Echocardiography.* 2007;24(7):780.
50. de Souza AL, Marques Salgado M, Romano CC, Alkmin MG, Sztajnbok J, Vidal JE, Duarte AJ, Seguro AC. Cytokine activation in purulent pericarditis caused by *Neisseria meningitidis* serogroup C. *Int J Cardiol.* 2006a;113(3):419-21.
51. de Souza AL, Salgado MM, Alkmin MD, Sztajnbok J, Seguro AC. Purulent pericarditis caused by *Neisseria meningitidis* serogroup C and confirmed through polymerase chain reaction. *Scand J Infect Dis.* 2006b;38(2):143-5.
52. de Souza AL, Sztajnbok J, Marques Salgado M, Romano CC, Alkmin MG, Duarte AJ, Seguro AC. Compartmentalization of interleukin-6 response in a patient with septic meningococcal peritonitis. *Clin Vaccine Immunol.* 2006c;13(11):1287-90.

53. de Souza AL, Rodrigues C, Sztajnbok J, Andrade L, Romano CC, Duarte AJ, Seguro AC. Hypoelectrolytemia accompanied by acute renal failure in exertional heatstroke. *Am J Emerg Med.* 2006d;24(7):888-9.
54. de Souza AL, Sztajnbok J. Sepsis. In: Cimerman S, Cimerman B. *Conduas em Infectologia*, 1 edição. São Paulo: Atheneu, 2004: 585-590.
55. Deasy A, Read RC. Genetic variation in pro-inflammatory cytokines and meningococcal sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(3):255-8.
56. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327.
57. den Brinker M, Dumas B, Visser TJ, Hop WC, Hazelzet JA, Festen DA, Hokken-Koelega AC, Joosten KF. Thyroid function and outcome in children who survived meningococcal septic shock. *Intensive Care Med.* 2005;31(7):970-6.
58. Derkx B, Wittes J, McCloskey R. Randomized, placebo-controlled trial of HA-1A, a human monoclonal antibody to endotoxin, in children with meningococcal septic shock. European Pediatric Meningococcal Septic Shock Trial Study Group. *Clin Infect Dis.* 1999;28(4):770-7.

59. Derkx B, Marchant A, Goldman M, Bijlmer R, van Deventer S. High levels of interleukin-10 during the initial phase of fulminant meningococcal septic shock. *J Infect Dis.* 1995;171(1):229-32.
60. Derikx JP, Bijker EM, Vos GD, van Bijnen AA, Heineman E, Buurman WA, van Waardenburg DA. Gut mucosal cell damage in meningococcal sepsis in children: relation with clinical outcome. *Crit Care Med.* 2010;38(1):133-7.
61. Devoe IW, Gilchrist JE. Release of endotoxin in the form of cell wall blebs during in vitro growth of *Neisseria meningitidis*. *J Exp Med.* 1973;138(5):1156-67.
62. Eisenhut M, Wallace H, Barton P, Gaillard E, Newland P, Diver M, Southern KW. Pulmonary edema in meningococcal septicemia associated with reduced epithelial chloride transport. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(2):119-24.
63. Emonts M, Hazelzet JA, de Groot R, Hermans PW. Host genetic determinants of *Neisseria meningitidis* infections. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(9):565-77.
64. Elias JA, Pandit RT. Primary *Neisseria meningitidis* Keratitis. *Cornea.* 2009;28(6):714-5.
65. Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990-1994. *Clin Infect Dis.* 1998;26(5):1159-64.
66. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, Laszik Z, Esmon CT, Heyderman RS. Dysfunction of endothelial

- protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med*. 2001;345(6):408-16.
67. Feavers IM. ABC of meningococcal diversity. *Nature*. 2000;404(6777):451-2.
68. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, Plikaytis BD, Hoesly FC, Steingart KR, Bell TA, Fleming DW, Wenger JD, Perkins BA. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(10):979-83.
69. Fitch MT, van de Beek D. Drug Insight: steroids in CNS infectious diseases-new indications for an old therapy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(2):97-104.
70. Fransen F, Heckenberg SG, Hamstra HJ, Feller M, Boog CJ, van Putten JP, van de Beek D, van der Ende A, van der Ley P. Naturally occurring lipid A mutants in *Neisseria meningitidis* from patients with invasive meningococcal disease are associated with reduced coagulopathy. *PLoS Pathog*. 2009;5(4):e1000396.
71. Frieling JT, van Deuren M, Wijdenes J, van Dalen R, Bartelink AK, van der Linden CJ, Sauerwein RW. Interleukin-6 and its soluble receptor during acute meningococcal infections: effect of plasma or whole blood exchange. *Crit Care Med*. 1996;24(11):1801-5.
72. Giroir BP. Meningococcemia as a model for testing the hypothesis of antisepsis therapies. *Crit Care Med*. 2000;28(9 Suppl):S57-9.

73. Greenwood B. Editorial: 100 years of epidemic meningitis in West Africa - has anything changed? *Trop Med Int Health*. 2006;11(6):773-80.
74. Halstensen A, Ceska M, Brandtzaeg P, Redl H, Naess A, Waage A. Interleukin-8 in serum and cerebrospinal fluid from patients with meningococcal disease. *J Infect Dis*. 1993;167(2):471-5.
75. Hardman JM, Earle KM. Myocarditis in 200 fatal meningococcal infections. *Arch Pathol*. 1969;87(3):318-25.
76. Herrick WW. Extrameningeal meningococcus infections. *Arch Intern Méd* 1919;23:409-418.
77. Holland PC, Hancock SW, Hodge D, Thompson D, Shires S, Evans S. Degradation of albumin in meningococcal sepsis. *Lancet*. 2001;357(9274):2102-4.
78. Holland PC, Thompson D, Hancock S, Hodge D. Calciphylaxis, proteases, and purpura: an alternative hypothesis for the severe shock, rash, and hypocalcemia associated with meningococcal septicemia. *Crit Care Med*. 2002;30(12):2757-61.
79. Howitz M, Lambertsen L, Simonsen JB, Christensen JJ, Mølbak K. Morbidity, mortality and spatial distribution of meningococcal disease, 1974-2007. *Epidemiol Infect*. 2009;137(11):1631-40.
80. Hubacek JA, Stüber F, Fröhlich D, Book M, Wetegrove S, Ritter M, Rothe G, Schmitz G. Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis

- patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. Crit Care Med. 2001;29(3):557-61.
81. Johansson L, Rytönen A, Bergman P, Albiger B, Källström H, Hökfelt T, Agerberth B, Cattaneo R, Jonsson AB. CD46 in meningococcal disease. Science. 2003;301(5631):373-5.
82. Joosten KF, de Kleijn ED, Westerterp M, de Hoog M, Eijck FC, Hop WCJ, Voort EV, Hazelzet JA, Hokken-Koelega AC. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(10):3746-53.
83. Khilnani P. Electrolyte abnormalities in critically ill children. Crit Care Med. 1992;20(2):241-50.
84. Kolb-Mäurer A, Unkmeir A, Kämmerer U, Hübner C, Leimbach T, Stade A, Kämpgen E, Frosch M, Dietrich G. Interaction of *Neisseria meningitidis* with human dendritic cells. Infect Immun. 2001;69(11):6912-22.
85. Kornelisse RF, Hazelzet JA, Hop WC, Spanjaard L, Suur MH, van der Voort E, de Groot R. Meningococcal septic shock in children: clinical and laboratory features, outcome, and development of a prognostic score. Clin Infect Dis. 1997;25:640-6.
86. Kuppermann N, Malley R, Inkelis SH, Fleisher GR. Clinical and hematologic features do not reliably identify children with unsuspected meningococcal disease. Pediatrics. 1999;103(2):E20.

87. Leclerc F, Leteurtre S, Cremer R, Fourier C, Sadik A. Do new strategies in meningococemia produce better outcomes? *Crit Care Med*. 2000;28(9 Suppl):S60-3.
88. Lehmann AK, Halstensen A, Sørnes S, Røkke O, Waage A. High levels of interleukin 10 in serum are associated with fatality in meningococcal disease. *Infect Immun*. 1995;63(6):2109-12.
89. Levin M, Quint PA, Goldstein B, Barton P, Bradley JS, Shemie SD, Yeh T, Kim SS, Cafaro DP, Scannon PJ, Giroir BP. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. rBPI21 Meningococcal Sepsis Study Group. *Lancet*. 2000;356(9234):961-7.
90. Lodder MC, Schildkamp RL, Bijlmer HA, Dankert J, Kuik DJ, Scholten RJ. Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients. *J Med Microbiol*. 1996;45(1):16-20.
91. Malley R, Inkelis SH, Coelho P, Huskins WC, Kuppermann N. Cerebrospinal fluid pleocytosis and prognosis in invasive meningococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(10):855-9.
92. Marchant A, Bruyns C, Vandenabeele P, Ducarme M, Gérard C, Delvaux A, De Groote D, Abramowicz D, Velu T, Goldman M. Interleukin-10 controls interferon-gamma and tumor necrosis factor production during experimental endotoxemia. *Eur J Immunol*. 1994;24(5):1167-71.

93. Marotto MS, Marotto PC, Sztajnbok J, Seguro AC. Outcome of acute renal failure in meningococemia. *Ren Fail.* 1997;19(6):807-10.
94. Mogensen TH, Paludan SR, Kilian M, Ostergaard L. Live *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* activate the inflammatory response through Toll-like receptors 2, 4, and 9 in species-specific patterns. *J Leukoc Biol.* 2006;80(2):267-77.
95. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):240-73,
96. Møller AS, Bjerre A, Brusletto B, Joø GB, Brandtzaeg P, Kierulf P. Chemokine patterns in meningococcal disease. *J Infect Dis.* 2005;191(5):768-75.
97. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med.* 2003;348(13):1256-66.
98. Nadel S, Kroll JS. Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care. *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31(1):71-83.
99. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, Abd-Allah SA, Levy H, Angle R, Wang D, Sundin DP, Giroir B; REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a gLobal perspective (RESOLVE) study group. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9564):836-43.

100. Nassif X. Microbiology. A furtive pathogen revealed. *Science*. 2000;287(5459):1767-8.
101. Nielsen EW, Hellerud BC, Thorgersen EB, Castellheim A, Pharo A, Lindstad J, Tønnessen TI, Brandtzaeg P, Mollnes TE. A new dynamic porcine model of meningococcal shock. *Shock*. 2009; 32(3):302-9.
102. North E. Classics in infectious diseases. Concerning the epidemic of spotted fever in New England: Elisha North, 1811. *Rev Infect Dis*. 1980;2(5):811-6.
103. Palmgren H. Meningococcal disease and climate. *Glob Health Action*. 2009 (article in press)
104. Parkhill J, Achtman M, James KD, Bentley SD, Churcher C, et al. Complete DNA sequence of a serogroup A strain of *Neisseria meningitidis* Z2491. *Nature*. 2000; 404: 502–506.
105. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, Stephens AC, Boldrick JC, Oragui EE, McCabe C, Welch SB, Whitney A, O'Gara P, Nadel S, Relman DA, Harding SE, Levin M. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet*. 2004;363(9404):203-9.
106. Peltola H, Roine I, Fernández J, Zavala I, Ayala SG, Mata AG, Arbo A, Bologna R, Miño G, Goyo J, López E, de Andrade SD, Sarna S. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007;45(10):1277-86.

107. Preyra I, Worster A. Hypoglycemia in bacterial septicemia. *CJEM*. 2003;5(4):268-70.
108. Prins JM, Lauw FN, Derkx BH, Speelman P, Kuijper EJ, Dankert J, van Deventer SJ. Endotoxin release and cytokine production in acute and chronic meningococcaemia. *Clin Exp Immunol*. 1998;114(2):215-9.
109. Quagliarello V. Dissemination of *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1573-5.
110. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(10):776-87.
111. Robboy SJ. Atrioventricular-node inflammation--mechanism of sudden death in protracted meningococemia. *N Engl J Med*. 1972;286(20):1091-3.
112. Roberts L. Infectious disease. An ill wind, bringing meningitis. *Science*. 2008;320 (5884):1710-5.
113. Roberts L. Infectious disease. Hitting early, epidemic meningitis ravages Nigeria and Niger. *Science*. 2009;324(5923):20-1.
114. Romijn JA, Godfried MH, Wortel C, Sauerwein HP. Hypoglycemia, hormones and cytokines in fatal meningococcal septicemia. *J Endocrinol Invest*. 1990;13(9):743-7.
115. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1378-88.
116. Rothbaum E, Nicholson O, Prince A. Cerebral abscess associated with meningococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(8):754-6.

117. Rytkönen A, Albiger B, Hansson-Palo P, Källström H, Olcén P, Fredlund H, Jonsson AB. *Neisseria meningitidis* undergoes PilC phase variation and Pile sequence variation during invasive disease. J Infect Dis. 2004;189(3):402-9.
118. Ryzen E. Magnesium homeostasis in critically ill patients. Magnesium. 1989;8(3-4):201-12.
119. Santos MS, Seguro AC, Andrade L. Hypomagnesemia is a risk factor for nonrecovery of renal function and mortality in AIDS patients with acute kidney injury. Braz J Med Biol Res. 2010;43(3):316-23.
120. Scholten RJ, Bijlmer HA. Excess female fatalities among patients with meningococcal disease. Int J Epidemiol. 1995;24(1):244-5.
121. Seaton RA, Nathwani D, Dick J, Smith D. Acute meningococcaemia complicated by late onset gastrointestinal vasculitis. J Infect. 2000;41(2):190-1.
122. Sprong T, van der Ley P, Steeghs L, Taw WJ, Verver-Janssen TJ, Netea MG, van der Meer JW, van Deuren M. *Neisseria meningitidis* can induce pro-inflammatory cytokine production via pathways independent from CD14 and toll-like receptor 4. Eur Cytokine Netw. 2002;13(4):411-7.
123. Sprong T, Stikkelbroeck N, van der Ley P, Steeghs L, van Alphen L, Klein N, Netea MG, van der Meer JW, van Deuren M. Contributions of *Neisseria meningitidis* LPS and non-LPS to proinflammatory cytokine response. J Leukoc Biol. 2001;70(2):283-8.

124. Sprong T, Peri G, Neeleman C, Mantovani A, Signorini S, van der Meer JW, van Deuren M. Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease. *Shock*. 2009;31(1):28-32.
125. Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Hughes AO, Robinson P, Griffin MB, Cartwright K. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. *Epidemiol Infect*. 1994;112(2):315-28.
126. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369(9580):2196-210.
127. Stephens DS. Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet*. 1999;353(9157):941-2.
128. Stephens DS, Hoffman LH, McGee ZA. Interaction of *Neisseria meningitidis* with human nasopharyngeal mucosa: attachment and entry into columnar epithelial cells. *J Infect Dis*. 1983;148(3):369-76.
129. Sullivan TD, LaScolea LJ Jr. *Neisseria meningitidis* bacteremia in children: quantitation of bacteremia and spontaneous clinical recovery without antibiotic therapy. *Pediatrics*. 1987;80(1):63-7.
130. Swain CL, Martin DR. Survival of meningococci outside of the host: implications for acquisition. *Epidemiol Infect*. 2007;135(2):315-20.
131. Swartley JS, Marfin AA, Edupuganti S, Liu LJ, Cieslak P, Perkins B, Wenger JD, Stephens DS. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(1):271-6.

132. Tan LK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1511-20.
133. Tarlow MJ, Geddes AM. Meningococcal meningitis or septicaemia: a plea for diagnostic clarity. *Lancet*. 1992;340(8833):1481.
134. Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J, Jeffries AC, Nelson KE, et al. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science*. 2000; 287: 1809–1815.
135. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Harnden A, Mant D, Levin M. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006;367(9508):397-403.
136. Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):379-414.
137. van Deuren M, Brandtzaeg P. Myocardial dysfunction in meningococcal septic shock: no clear answer yet. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1884-6.
138. van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, Sauerwein RW, Span LF, van der Meer JW. Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis*. 1992;15(3):424-30.
139. van Deuren M, Frieling JT, van der Ven-Jongekrijg J, Neeleman C, Russel FG, van Lier HJ, Bartelink AK, van der Meer JW. Plasma patterns of tumor necrosis factor-alpha (TNF) and TNF soluble

- receptors during acute meningococcal infections and the effect of plasma exchange. *Clin Infect Dis*. 1998a;26(4):918-23.
140. van Deuren M, Neeleman C, Assmann KJ, Wetzels JF, van der Meer JW. Rhabdomyolysis during the subacute stage of meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis*. 1998b;26(1):214-5.
141. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(1):144-66.
142. van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Bartelink AK, van Dalen R, Sauerwein RW, van der Meer JW. Correlation between proinflammatory cytokines and antiinflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections. *J Infect Dis*. 1995;172(2):433-9.
143. van der Flier M, Geelen SP, Kimpen JL, Hoepelman IM, Tuomanen EI. Reprogramming the host response in bacterial meningitis: how best to improve outcome? *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):415-29.
144. Verhoeven JJ, den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA, Joosten KF. Pathophysiological aspects of hyperglycemia in children with meningococcal sepsis and septic shock: a prospective, observational cohort study. *Crit Care*. 2011;15(1):R44.
145. Vermont CL, den Brinker M, Kâkeci N, de Kleijn ED, de Rijke YB, Joosten KF, de Groot R, Hazelzet JA. Serum lipids and disease

- severity in children with severe meningococcal sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33(7):1610-5.
146. Vincent JL, Bredas P, Jankowski S, Kahn RJ. Correction of hypocalcaemia in the critically ill: what is the haemodynamic benefit? *Intensive Care Med.* 1995;21(10):838-41.
147. Visser JJ, Scholten RJ, Hoekman K. Nitric oxide synthesis in meningococcal meningitis. *Ann Intern Med.* 1994;120(4):345-6.
148. Wehrhahn MC, Heath CH, Leong W. A cold case of meningococcal meningitis. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(7):454.
149. Wolf RE, Birbara CA. Meningococcal infections at an army training center. *Am J Med.* 1968;44(2):243-55.
150. Zimmerman JJ, Williams MD. Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(1):2-8.