

## AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA MENINGITE BACTERIANA EM IDOSOS NO ESTADO DA PARAÍBA

Antonio Carlos Vital Júnior <sup>1</sup>  
Dara Rayanne da Silva Guedes <sup>2</sup>  
Hirisleide Bezerra Alves <sup>3</sup>  
Layslla Caroline Araújo Almeida <sup>4</sup>  
Vânia Sousa Andrade <sup>5</sup>

### RESUMO

A meningite bacteriana é classificada como doença infecciosa de alto risco, associada na maioria dos casos à bactéria *Neisseria meningitidis*. O quadro do envelhecimento demonstra que o idoso está mais susceptível a doenças infecciosas devido a alteração da imunidade, refletida pelo quadro fisiológico influenciado pela idade, resultando no agravamento de diversas morbidades, como por exemplo, a meningite bacteriana. Este estudo retrospectivo de caráter clínico-epidemiológico tem por objetivos abranger as notificações por ano do diagnóstico sobre a meningite bacteriana em idosos e a sua relação com os sintomas clínicos no estado da Paraíba, no período entre 2014-2018. Foram notificados cerca de 257 casos no estado da Paraíba neste período, sendo 148 (58%) relacionados ao sexo masculino e 109 (42%) ao sexo feminino, sendo a maior incidência na faixa etária de 20-39 com 53 (21%) casos. A evolução correspondeu a 38 (15 %) óbitos por meningite, e 180 (70%) casos de convalescência. Os casos de meningite na população idosa foram predominantes na variável raça (Parda), faixa-etária (60-64), casos MB (acima de 65 anos com 100%) e Meningite Não Específica (MNE), sorogrupos Y, X e D, e as microregiões João Pessoa, Campina Grande e Sousa. Geralmente a MB apresentando a presença de petéquias ou sufusão hemorrágica. Sugere-se então, estudos retrospectivos posteriores que servirão para contribuir com os dados epidemiológicos aqui dissertados, consequentemente com as medidas de controle/intervenção, evitando o acometimento/aumento de registros de novos casos e casos notificados, inclusive de indivíduos idosos.

**Palavras-chave:** Saúde Pública, Infecções Bacterianas, Meningococo, Envelhecimento.

### INTRODUÇÃO

Doenças infectocontagiosas apresentam-se como grandes causas de morbidade e mortalidade, principalmente em pessoas imunocompetentes e com idade avançada. Assim, a meningite bacteriana é classificada como doença infecciosa de alto risco, associada na maioria das vezes à bactéria *Neisseria meningitidis*, responsável pelos maiores índices de casos de

<sup>1</sup> Mestrando do Curso de Biologia Parasitária da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, [ac.vitaljunior@outlook.com](mailto:ac.vitaljunior@outlook.com);

<sup>2</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande- UNIFACISA, [dararaymedicina@gmail.com](mailto:dararaymedicina@gmail.com);

<sup>3</sup> Mestranda do Curso de Genética da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, [hirisleidebezerra@gmail.com](mailto:hirisleidebezerra@gmail.com);

<sup>4</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Maurício de Nassau- UNINASSAU, [laisllacaroline@msn.com](mailto:laisllacaroline@msn.com);

<sup>5</sup> Professor orientador: Doutor, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, [vanciasandrade@gmail.com](mailto:vanciasandrade@gmail.com).

doenças meningocócicas invasivas (DMI) e de septicemia em todo mundo (BALDOVIN et al., 2017).

A bactéria *Neisseria meningitidis* é um diplococo aeróbico (meningococo), e ocorre aproximadamente em 10% da população, em qualquer faixa etária. No ser humano (único reservatório da bactéria), coloniza a mucosa da nasofaringe, mediante associação com as células superficiais locais (VERNIKOS; MEDINI, 2014; GABUTTI; STEFANATI; KUHDARI, 2015).

A transmissão da bactéria ocorre de pessoa-a-pessoa, podendo ser transmitida por pacientes assintomáticos ou com DMI, através de secreções respiratórias ou de gotículas de saliva, sendo o transporte assintomático mais comum; estima-se que 5 a 10% da população são portadores assintomáticos da *N. meningitidis* (CHRISTENSEN et al., 2010); em contrapartida, a DMI apresenta-se com 7% de casos fatais globalmente (HARRISON; TROTTER; RAMSAY, 2009).

Para a manutenção da infecção e escape do sistema imune do hospedeiro, o meningococo, uma vez na corrente sanguínea, consegue expressar vários fatores de virulência, como proteases de IgA, bolhas de superfícies com LPS que agem como endotoxinas, além da regulação e expressão gênica da cápsula polissacarídica meningocócica. Esta cápsula é caracterizada como o principal fator de virulência e utilizada para classificar a espécie em 12 sorogrupos, e proteínas de membrana externas também são empregadas para a identificação de sorotipos e sub-sorotipos (HARRISON et al., 2013; GABUTTI; STEFANATI; KUHDARI, 2015). Porém, a capacidade de regulação e expressão gênica da cápsula para a manutenção da infecção na corrente sanguínea só é possível pela inibição ou menor regulação da capacidade de adesão e produção de biofilmes pela bactéria (PIZZA; RAPPUOLI, 2015).

A doença meningocócica apresenta grande risco para saúde pública, podendo ser causadora de grandes surtos epidêmicos. A doença está associada a fatores do hospedeiro, capacidade do microrganismo em causar a infecção e do próprio ambiente. O quadro do envelhecimento demonstra que o idoso está mais susceptível a doenças infecciosas devido a alteração da imunidade, refletida pelo quadro fisiológico influenciado pela idade, resultando no agravamento de diversas morbidades, como por exemplo, a meningite bacteriana pela *N. meningitidis* (MESQUITA et al., 2015). Além dos fatores ligados a idade, outros fatores como, pessoas com asplenia anatômica ou funcional, deficiências persistentes do componente do complemento (por exemplo, no C3, C5-C9, fator D ou H), vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem influenciar no agravamento da doença meningocócica (COHN et al., 2010).

Seguindo o contexto anterior, a fim de atualizações nos trabalhos científicos com carácter clínico-epidemiológico, este estudo tem intuito informativo, preventivo e descritivo para disponibilizar dados que sirvam de ferramentas para aplicação na gestão de saúde pública. Deste modo, o objetivo do presente trabalho é apresentar os casos confirmados por ano de diagnóstico da doença meningocócica no estado da Paraíba no período entre 2014 e 2018, publicados na plataforma Data-SUS, pela pesquisa direta no SINAN-TABNET 2019, estabelecendo relação com a identificação das causas clínicas e complicações na população idosa.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo de carácter investigativo, documental, de abordagem descritiva quantitativa, direcionado à análise do perfil epidemiológico de pacientes com meningite bacteriana no estado da Paraíba no período 2014-2018, dando ênfase nos casos em idosos acometidos pela patologia, correlacionando com o quadro clínico do paciente.

Desta forma, foram utilizados dados secundários obtidos através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), disponível na página do DATASUS (Departamento de Informática do SUS), do Ministério da Saúde, por meio do programa TabNet win32 3.0. Esta base de dados disponibiliza dados de indicadores da saúde, que podem servir para análises subjetivas da situação sanitária, tomadas de decisão baseadas em evidências e elaboração de programas de ações de saúde (<http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet>). Sendo assim, as variáveis analisadas foram: “Raça”, “Sexo”, “Faixa Etária” (ênfase nos idosos), Sorogrupo, “Evolução” e Microrregião.

Após a pesquisa dos indicadores, para a análise estatística, os dados obtidos foram plotados em planilhas e analisados através de estatística descritiva e inferencial. Para este estudo, foi realizado o cálculo de porcentagem dos dados e posteriormente tabulados em gráficos e tabelas, as análises qualitativas e quantitativas foram realizadas utilizando o programa Microsoft Excel® versão 2010.

## **DESENVOLVIMENTO**

A meningite infecciosa (cujo agente patogênico pode ser bactéria, fungo, vírus ou protozoário), está relacionada a elevados índices de mortalidade, sendo classificada de acordo

com o microrganismo, região e sazonalidade (ROINE et al., 2008; PORTNOY et al., 2015). Segundo Hoffman e Weber (2009), para as regiões dos Estados Unidos da América e países da Europa, o pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*) foi considerado o principal agente etiológico da meningite bacteriana em crianças com menos de 10 anos, idosos e pacientes imunocomprometidos. Em contrapartida, para a região do Irã o meningococo foi considerado como uma causa comum de meningite bacteriana aguda, com cerca de 13% de todos os casos confirmados (HOURI et al., 2017). Deste modo, verifica-se que bactérias causadoras do quadro de meningites divergem conforme a população estudada, idade dos participantes e área geográfica em que os dados foram analisados e plotados (HECKENBERG; BROUWER; VAN DE BEEK, 2014).

No Brasil a doença meningocócica é considerada endêmica, demonstrando diversas fases de hiperendemicidade e fatores de incidência mais elevados em comparação com todo o continente americano, apresentando-se taxas de mortalidade em torno de 20%, número considerado relativamente alto, visto que a doença causada pela bactéria *N. meningitidis* está associada principalmente com as altas taxas de meningites nosocomiais (SÁFADI et al., 2013; SÁFADI et al., 2014; BORROW et al., 2016).

De acordo com Ferreira (2018) fatores associados ao portador, como a idade (um dos mais relevantes), determinam a possibilidade de estabelecer medidas profiláticas, terapêuticas e de identificação do patógeno na qual podem fornecer informações sobre os sorogrupos envolvidos, sua distribuição geográfica e os fatores de riscos associados a disseminação do patógeno. Dos sorogrupos epidemiologicamente relevantes da *N. meningitidis*, cinco apresentam-se como os principais relacionados com a doença meningocócica invasiva (sorogrupos A, B, C, Y e W), podendo variar de acordo com a região, classificando-os como baixa, moderada ou alta endemicidade (HALPERIN et al., 2012).

Os sorogrupos B e C são as causas mais comuns dos surtos da doença meningocócica em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, cujas taxas de incidência estão correlacionadas com a faixa etária, destacando-se quadros durante a infância e depois na adolescência (jovens-adultos). Porém, atualmente diversos estudos vem sendo relatados em pacientes com mais de 65 anos de idade (GABUTTI; STEFANATI; KUHDARI, 2015; STEFANELLI; REZZA, 2016; VETTER et al., 2016).

A doença meningocócica apresenta-se como doença fulminante em torno de 10 a 20% dos casos. Cerca de 20% dos sobreviventes, apresentam sequelas permanentes (GABUTTI; STEFANATI; KUHDARI, 2015), como por exemplo, danos neurológicos, distúrbios

psicológicos, perda auditiva, perda visual, cicatrização cutânea e/ou amputações de membros (PACE; POLLARD, 2012). Em idosos, podemos destacar como principais sequelas os distúrbios psicológicos e neurológicos, sendo evidenciados casos de demência e *delirium*, além de disfunções cognitivas, que podem resultar em confusões mentais, outras perturbações no pensamento e comportamento, alterações de humor, dentre outras consequências (STEVENS; SHARSHAR; ELY, 2013; HAMASAKI et al., 2015).

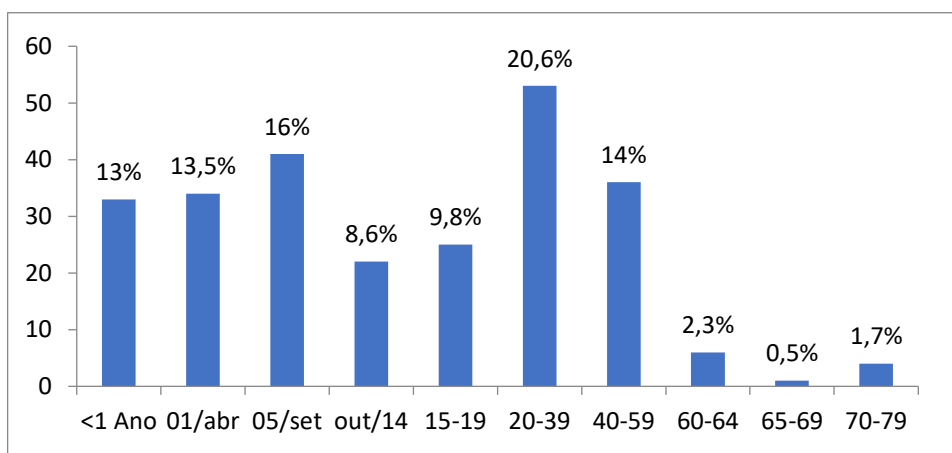
Idosos hospitalizados acometidos por doenças infecciosas no SNC que desenvolvem *delirium* apresentam níveis elevados de citocinas como IL-6 e IL-8 no plasma sanguíneo em comparação com indivíduos jovens; para o quadro da demência outros marcadores são evidenciados, como, proteína C reativa, IL-6 e TNF- $\alpha$  (Fator de necrose tumoral alfa) (ROOIJ et al., 2007; METTI; CAULEY, 2012).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma das grandes dificuldades de promoção à saúde enfrentadas pelos programas de saúde pública é a dificuldade de organização e disponibilização de dados significativos para a mobilização da população e a comunidade profissional, sobre assuntos de emergência como a incidência de doenças de notificações compulsórias que podem fornecer grandes riscos a humanidade, a fim de minimizar ameaças devendo estabelecer medidas preventivas e informativas.

Neste ano, foi verificado o maior índice de casos de meningite no Brasil, correspondente a 17.697 casos, notificados através do 1º sintoma(s) (SINAN-TABNET. 2019). Foram notificados cerca de 257 casos no estado da Paraíba nos anos de 2014-2018, sendo 148 (58%) correspondentes ao sexo masculino e 109 (42%) ao sexo feminino, sendo a maior incidência na faixa etária de 20-39, com 53 (21%) casos, demonstrados na Figura 1.

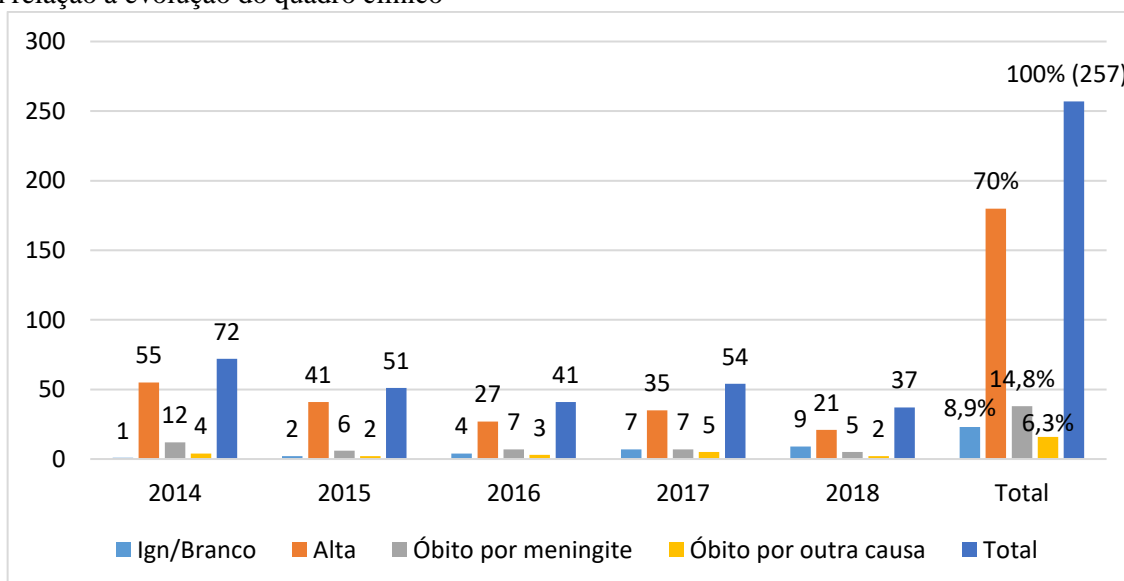
**Figura 1.** Distribuição do número de casos confirmados por Ano 1º Sintoma(s) na Paraíba (2014-2018) em relação à Faixa Etária



Fonte: Pesquisa direta, SINAN-TABNET. 2019.

Em relação à evolução do quadro clínico dos pacientes acometidos por meningite, no estado da Paraíba no período de 2014-2018, foram verificados 38 (15%) óbitos por meningite, e 180 (46%) casos de pacientes que apresentaram convalescência e obtiveram alta (Figura 2).

**Figura 2.** Distribuição do número de casos confirmados por Ano 1º Sintoma(s) na Paraíba (2014-2018) em relação à evolução do quadro clínico



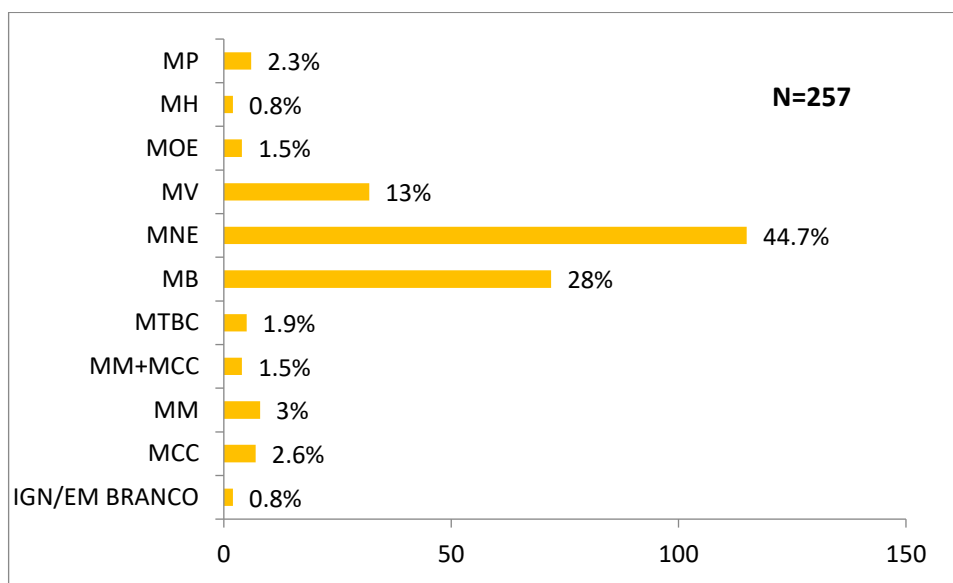
Fonte: Pesquisa direta, SINAN-TABNET. 2019.

Segundo Gonçalves e Mezzaroba (2018), em seu panorama da meningite no ano de 2015, no Brasil, a região nordeste apresentou a menor incidência, com 2,7 casos/100.000 habitantes; associando ao quadro do envelhecimento, o número de casos por faixa etária foi variável: 40 a 59 anos (221 casos), 60 a 69 anos (49 casos) e 70 anos a mais (32 casos). Em comparação ao ano de 2015, no qual foi observada uma redução de 9% dos números de casos

de meningite em relação a 2014, os dados atuais revelam um aumento de aproximadamente 6%, verificados em 2017 e 2018 (Figura 1).

O desenvolvimento de meningite bacteriana em faixas etárias que compreendem de 40 a 59 anos, ou superiores, pode ser justificada principalmente pelos contaminantes locais potencialmente capazes de causar infecção, como em ambientes hospitalares, ou ainda devido ao fluxo de indivíduos em sítios com grandes agrupamento de pessoas, sobretudo, contribuindo para a fácil disseminação e manutenção de patógenos entre os indivíduos, tendo enfoque na dispersão de fatores que contribuem para resistência bacteriana e assim dificultando a terapia antimicrobiana convencional. Na figura 3, pode-se observar o percentual de casos de meningites confirmados na Paraíba, levando em consideração a etiologia.

**Figura 3.** Percentual de casos confirmados de meningite na Paraíba de acordo com o tipo de etiologia (2014-2018)



\*MCC: Meningococemia; MM: Meningite Meningocócica; MM+MCC: Meningite Meningocócica + Meningococemia; MB: Meningite Bacteriana; MNE: Meningite não especificada; MV: Meningite Viral; MOE: Meningite por outras Etiologias; MH: Meningite por Haemophilus influenzae; MP: Meningite por Streptococcus pneumoniae; Ign: Ignorado.

Fonte: Pesquisa direta, SINAN-TABNET. 2019.

No estado da Paraíba, o tipo de meningite mais prevalente durante os anos de 2014 a 2018 foi a não especificada, abrangendo 44,7% dos casos, seguido da meningite bacteriana, com 28% dos casos. Desta forma, é possível destacar o problema de identificação do agente patogênico causador da etiologia, evidenciando que os programas de vigilância epidemiológica locais não conseguem identificar, notificar e fechar casos.

Gonçalves e Mezzaroba (2018), demonstram que a meningite bacteriana é responsável por 59,8% dos casos que progridem à óbito, em comparação com meningites virais, que englobam 3% de casos. No estudo de Moraes (2015), *N. meningitidis* foi o principal agente bacteriano evidenciado nos casos de letalidade relacionados com as meningites meningocócicas, representando cerca de 50% dos casos.

Na população idosa, especificamente acima de 65 anos, observou-se que a meningite bacteriana corresponde a cerca de 100% dos casos, quando identificada corretamente. Além disso, os sorogrupos mais encontrados são D e Y, diferindo dos dados relatados anteriormente, demonstrando que para os idosos não predomina os sorogrupos B e C (Tabela 1).

**Tabela 1.** Porcentagem de casos notificados de acordo com Raça, etiologia, sorogrupo e evolução por faixa etária em idosos no estado da Paraíba (2014-2018).

Faixa etária	Raça	Etiologia	Sorogrupo	Evolução	Microrregião
40-59	Parda (62%)	MNE (51.4%)	Sorogrupo Y (46%)	Óbito meningite alta (49%) e morte por outras causas (16%)	por Campina Grande (70,3%) e João Pessoa (16%)
60-64	Parda (50%)	MNE (33,33%)	Sorogrupos X e Y (33,33%)	Alta (83,33%)	Campina Grande (20%) e João Pessoa (40%)
65-69	Parda (100%)	MB (100%)	Sorogrupo D (100%)	Alta (100%)	Campina Grande (100%)
70-79	Branca (50%)	MB (50%) e MNE (50%)	Sorogrupos Y e D (50%)	Alta e óbito por meningite (50 %)	Campina Grande (50%) e Sousa (50%)

\* MNE: Meningite não especificada \*\*MB: Meningite bacteriana

Fonte: SINAN-TABNET. 2019.

No estudo realizado por Limeira (2007), foi verificado na cidade de João Pessoa-PB que a prevalência da meningite meningocócica apresentou sazonalidade, principalmente no inverno



durante os meses de junho a setembro, equivalendo a aproximadamente 28,5% do total de casos. Em contrapartida, no presente estudo verificou-se um aumento significativo do número de casos para a mesma região, com cerca de 43% (SINAN-TABNET, 2019). Este resultado pode estar relacionado com o aumento do fluxo de pessoas devido a diversidade turística e atrações regionais, bem como a própria umidade do ar afetada pelos distúrbios temporais atuais. Ressalta-se, que a cidade na qual foi identificado o maior percentual de casos de meningites entre idosos foi Campina Grande, cujo resultado pode estar relacionado à identificação precoce do agente infeccioso e as políticas de saúde locais empregadas.

Quando não especificado o quadro de meningite bacteriana por *N. meningitidis* ou por outro agente bacteriano como *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, os sintomas clínicos sugestionam o acometimento da patologia. Sendo, a classificação clínica evidenciada como de extrema importância para a compreensão da doença, intervenção e o seu controle. Os quadros clínicos apresentados por adultos e idosos acometidos com meningite meningocócica ou bacteriana não diferem muito, apresentando sintomas de febre abrupta inespecífica, desenvolvimento de cefaleia, vômitos e rigidez de nuca; também há alteração a nível de consciência, comportamento e convulsão (SILVA, 2016). Porém, quando há presença de petéquias, ou extravasamento hemorrágico (sufusão), é extremamente indicativo da doença meningocócica invasiva por *N. meningitidis* e assim, mesmo sem a confirmação do meningococo é possível a indicação da profilaxia para este agente etiológico.

Diante do exposto, para a identificação do patógeno faz necessário a análise do LCR (Líquido Cefalorraquidiano). Rotineiramente para doenças infecciosas relacionadas com a meningite, realiza-se a cultura bacteriana, fúngica, da tuberculose e também a realização de VDRL, para excluir a possibilidade de meningite sífilica (SAHA et al., 2016). Além disso, é realizado as colorações de gram, tinta nanquin, ziehl-neelsen, contagens diferenciais celulares entre outros. Atualmente a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) apresentasse como o padrão ouro de identificação, principalmente para aqueles casos inconclusivos e não específicos (AHARWAR; KANSAL; TRIKHA, 2016).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os dados expostos constituem uma fonte de conhecimento para auxiliar profissionais da saúde sobre a possível situação da Paraíba acerca da meningite, além de evidenciar a principal etiologia acometida no estado. Informações estas, que podem ser utilizadas para o planejamento

de medidas preventivas e informativas para as políticas públicas da saúde. Sugere-se então, estudos retrospectivos posteriores que servirão para contribuir com os dados epidemiológicos aqui dissertados, conseqüentemente com as medidas de controle/intervenção, evitando o acometimento/aumento de registros de novos casos e casos notificados, inclusive de indivíduos idosos.

Desta maneira, evidencia-se a necessidade do acompanhamento da população científica perante os dados de notificação compulsória disponíveis por bancos de dados da saúde pública, para assim realizar procedimentos e atualizações em âmbito clínico e laboratorial para identificação e confirmação dos casos envolvendo os microrganismos, principalmente bactérias predisponentes a causar quadros de meningites infecciosas.

## REFERÊNCIAS

AHARWAR, Sandeep; KANSAL, Archana; TRIKHA, Sushma. Usefulness of Cerebrospinal Fluid C-Reactive Protein in Patients of Meningitis. **Journal of Evolution of Research in General Medicine. Lashkar, Gwalior-Índia**, p. 1-5, 2016.

BALDOVIN, Tatjana. *et al.* Invasive meningococcal disease in the Veneto region of Italy: a capture-recapture analysis for assessing the effectiveness of an integrated surveillance system. **BMJ open**, v. 7, n. 4, 2017.

BORROW, Ray. *et al.* Meningococcal disease in the Middle East and Africa: Findings and updates from the Global Meningococcal Initiative. **Journal of Infection**, v. 75, p. 1-11, 2017.

CHRISTENSEN, Hannah. *et al.* Meningococcal carriage by age: A systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 12, p. 853-861, 2010.

COHN, Amanda. *et al.* Changes in *Neisseria meningitidis* Disease Epidemiology in the United States, 1998–2007: Implications for Prevention of Meningococcal Disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 2, 15, p. 184–191, 2010.

FERREIRA, Viviane de Matos. Prevalência de portadores de *Neisseria meningitidis* em estudantes de 18 a 24 anos de um centro universitário em Salvador, Brasil. 2018. 89 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2018.

GABUTTI, G; STEFANATI, A.; KUHDARI, P. Epidemiology of *Neisseria meningitidis* infections: case distribution by age and relevance of carriage. **Journal of preventive medicine and hygiene**, v. 56, n. 3, p. 116-120, 2015.

GONÇALVES, Helena Caetano; MEZZARROBA, Naiara. Meningite no Brasil em 2015: O panorama da atualidade. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 47, n.1, p. 34-46, 2018.

HALPERIN, Scoot. A. *et al.* The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. **Vaccine**, v. 30, n. 2, p. 26-36, 2012.

HAMASAKI, Mike Yoshio, *et al.* Inflamação Cerebral Aguda no Idoso. In: *Envelhecimento: uma visão interdisciplinar*. Atheneu, 2015.

HARRISON, Lee; TROTTER, Caroline; RAMSAY, Maria. Global epidemiology of meningococcal disease. **Vaccine**, v. 27, n. 2, p. 51-63, 2009.

HARRISON, Odile B. *et al.* Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19, n. 4, p. 566-573, 2013.

HECKENBERG, Sebastiaan GB; BROUWER, Matthijs C.; VAN DE BEEK, Diederik. Bacterial meningitis. In: *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, 2014. p. 1361-1375.

HOFFMAN, Olaf; WEBER, Joerg R. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. **Therapeutic advances in neurological disorders**, v. 2, n. 6, p. 401-412, 2009.

HOURI, Hamidreza, *et al.* Acute bacterial meningitis in Iran: Systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 12, n. 2, 2017.

LIMEIRA, Rodrigo César. Influência de variáveis meteorológicas sobre a incidência do dengue, meningite e pneumonia em João Pessoa-PB. **Revista Brasileira de Meteorologia**, v. 22, n. 2, p. 183-192, 2007.

MESQUITA, Gabriella Xavier Barbalho. *et al.* Internações e complicações apresentadas por idosos em hospital de referência em doenças infecciosas. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 5, n. 1, p. 23-30, 2015.

METTI, Andrea L.; CAULEY, Jane A. How predictive of dementia are peripheral inflammatory markers in the elderly? **Neurodegenerative Disease Management**, v. 2, n. 6, p. 609-622, 2012.

MORAES, C. Perfil Epidemiológico da Meningite Brasil & Mundo. **Porto-alegre: Ministério da Saúde**, p 57, 2015.

PACE, David; POLLARD, Andrew J. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. **Vaccine**, v. 30, p. 3-9, 2012.

PIZZA, Mariagrazia; RAPPUOLI, Rino. *Neisseria meningitidis*: pathogenesis and immunity. **Current opinion in microbiology**, v. 23, p. 68-72, 2015.

PORTNOY, Allison. *et al.* Estimating costs of care for meningitis infections in low-and middle-income countries. **Vaccine**, v. 33, p. 240-247, 2015.

ROINE, Irmeli. *et al.* Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis. **Clinical infectious diseases**, v. 46, n. 8, p. 1248-1252, 2008.

ROOIJ, Sophia E. *et al.* Cytokines and acute phase response in delirium. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 62, n. 5, p. 521–525, 2007.

SÁFADI, Marco Aurélio Palazzi. *et al.* The epidemiology of meningococcal disease in Latin America 1945- 2010: an unpredictable and changing landscape. **Epidemiology and Infection**, v. 141, p. 447-458, 2013.

SÁFADI, Marco Aurélio Palazzi. *et al.* Carriage rate and effects of vaccination after outbreaks of serogroup C meningococcal disease, Brazil, 2010. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, p. 806-811, 2014.

SAHA, Srabonti. *et al.* Change of Protein Content in Cerebro-Spinal Fluid (CSF) with the Different Types of Meningitis. **International Journal of Current Research and Review**, v. 8, n. 18, p. 16-20, 2016.

SILVA, Luciete Almeida. Tipagem molecular de *Neisseria meningitidis* e investigação da doença meningocócica no Amazonas, 2000 a 2010. 2016. 76f. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2016.

STEFANELLI, Paola; REZZA, Giovanni. Impact of vaccination on meningococcal epidemiology. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v.12, p. 1051-1055, 2016.

STEVENS R.D, SHARSHAR T, ELY E.W. **Brain Disorders in Critical Illness: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment**. In: Pisani M. Delirium and dementia: unreveling the complex relationship. Cambridge: Cambridge University Press, p. 39-48, 2013.

VERNIKOS, George; MEDINI, Duccio. Bexsero® chronicle. **Pathogens and global health**, v. 108, n. 7, p. 305-316, 2014.

VETTER, Volker. *et al.* Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. **Expert Review Vaccines**, v. 15, p.641–658, 2016.