



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina Intensiva

Meningite bacteriana aguda no doente crítico. Série de casos com diferentes etiologias.

David Pereira Marcelo

Orientado por: Prof. João Gonçalves Pereira

JUNHO2023

Resumo

Introdução: A meningite bacteriana aguda é uma doença infecciosa associada a morbidade e mortalidade significativa. A sua apresentação resulta da interação entre a reação inflamatória das diferentes estruturas do Sistema Nervoso Central (SNC) e a citotoxicidade bacteriana, traduzindo-se em cefaleias, convulsões, rigidez da nuca, depressão da vigília, aumento da pressão intracraniana e lesão vascular. A gravidade da doença depende de múltiplos fatores. A relação entre a virulência do agente infeccioso e o quadro clínico não está completamente esclarecida.

Objetivos: Nesta série de casos clínicos pretende-se descrever a apresentação, evolução e resultados clínicos de doentes com meningite de diferentes etiologias bacterianas; comparar os dados epidemiológicos, a magnitude da reação inflamatória associada a cada agente, em função das suas manifestações (clínicas e laboratoriais) e da sua evolução.

Métodos: Trata-se dum estudo retrospectivo, observacional, descritivo. Todos os casos de meningite bacteriana aguda admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital de Vila Franca de Xira, entre Setembro de 2014 e Novembro de 2022 foram avaliados. Foi selecionado um caso de cada um dos diagnósticos etiológicos bacteriano identificados.

Resultados: São descritos sete casos clínicos de doentes internados na Unidade de Cuidados Intensivos com o diagnóstico de meningite bacteriana aguda. Os casos correspondem a meningites dos seguintes agentes bacterianos: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, e *Listeria monocytogenes*. É exposta a forma de apresentação, evolução clínica, terapêutica e resultado dos doentes, discutindo os aspetos convergentes e divergentes dos mesmos.

Discussão e Conclusão: A apresentação clínica e o resultado dos casos foram variáveis, sendo que os agentes menos frequentes se associaram a quadros mais graves. A manifestação clínica da meningite bacteriana, deve ser considerada como uma interação do agente etiológico com o hospedeiro.

Palavras-chave: meningite; infeção bacteriana; virulência; epidemiologia

Abstract

Introduction: Acute bacterial meningitis is an infectious disease associated with significant morbidity and mortality. Its presentation results from the inflammatory reaction of different structures of the Central Nervous System along with the cytotoxicity of the bacteria, manifesting as headaches, seizures, neck stiffness, depressed consciousness, increased intracranial pressure, and vascular injury. The severity of the disease depends on multiple factors. The relationship between the virulence of the infectious agent and the clinical picture is not fully understood.

Objectives: In this clinical case series we aim to describe the presentation, clinical evolution, and outcomes of patients with meningitis of different bacterial aetiologies. We also aim to compare the epidemiological data and the magnitude of the inflammatory reaction of each agent, based on its clinical and laboratory manifestations and its evolution.

Methods: This is a retrospective, observational, descriptive study. All cases of acute bacterial meningitis admitted to the Intensive Care Unit of Hospital Vila Franca de Xira between September 2014 and November 2022 were screened. One case was selected for each identified bacterial etiological diagnosis.

Results: We describe seven clinical cases of patients admitted to the Intensive Care Unit with a diagnosis of acute bacterial meningitis. The cases correspond to meningitis caused by the following bacterial agents: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, e *Listeria monocytogenes*. We describe the different patients' clinical presentations, evolution, therapy, and outcome, discussing the convergent and divergent aspects.

Discussion and Conclusion: The clinical presentation and outcome of the different cases varied, with less frequent agents being associated with more severe conditions. The clinical manifestation of bacterial meningitis should be considered as an interaction between the etiological agent and the host.

Keywords: meningitis; bacterial infection; virulence; epidemiology.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

The Final Work is the sole responsibility of its author, and FMUL is not responsible for the content present in it

Índice

RESUMO	I
ABSTRACT	II
INTRODUÇÃO	1
METODOLOGIA	3
CASOS CLÍNICOS	4
CASO 1 - <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>	4
CASO 2 - <i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i>	4
CASO 3 – <i>ESCHERICHIA COLI</i>	5
CASO 4 - <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i>	7
CASO 5 – <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	7
CASO 6 – <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i>	8
CASO 7 – <i>LISTERIA MONOCYTOGENES</i>	9
DISCUSSÃO	11
CONCLUSÃO	15
ANEXOS	16
TABELA 1 - OBSERVAÇÃO NA ADMISSÃO NO SU	16
TABELA 2 - GASIMETRIA ARTERIAL NA ADMISSÃO DO SU	16
TABELA 3 - DADOS LABORATORIAIS NO SU	16
TABELA 4 - DADOS LABORATORIAIS DO LCR	17
TABELA 5 - DADOS DO INTERNAMENTO HOSPITALAR	17
GRÁFICO 1 – EVOLUÇÃO DA TEMPERATURA DESDE A ADMISSÃO NO SERVIÇO DE URGÊNCIA, EM FUNÇÃO DO AGENTE BACTERIANO	18
GRÁFICO 2 – EVOLUÇÃO DA PCR DESDE A ADMISSÃO NO SERVIÇO DE URGÊNCIA, EM FUNÇÃO DO AGENTE BACTERIANO	19
LISTA DE ABREVIATURAS	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

Introdução

A meningite bacteriana aguda é uma doença infecciosa associada a morbidade e mortalidade significativa. A sua apresentação clínica resulta da reação inflamatória das diferentes estruturas do Sistema Nervoso Central (SNC), em particular das meninges, à presença e multiplicação dum agente infeccioso, traduzindo-se em cefaleias, convulsões, rigidez da nuca, depressão da vigília, aumento da pressão intracraniana e/ou lesão vascular (Van De Beek et al., 2004), bem como dos efeitos citotóxicos do próprio agente. Ao longo das últimas décadas, a vacinação tem sido uma ferramenta importante na gestão e controlo da incidência de meningite aguda, particularmente bacteriana, assim como da gravidade da doença. A diminuição da incidência desta doença na infância, bem como o aumento da longevidade e do número de doentes com comorbilidades crónicas, tem favorecido o aumento relativo da morbidade e gravidade na população adulta, comparativamente com a população pediátrica (Lorton et al., 2018; Oligbu et al., 2019).

A admissão de doentes com meningite bacteriana em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) é habitualmente secundária a complicações desta, em particular, depressão aguda do nível de vigília, convulsões, sépsis grave ou choque séptico, falência de múltiplos órgãos, em particular respiratório. A idade avançada, a ausência de febre na admissão no serviço de urgência, e uma pontuação baixa na escala de coma de *Glasgow* (GCS) são fatores preditores de um mau prognóstico, e necessidade de admissão na UCI (Fernandes et al., 2014).

Agentes anti-inflamatórios, nomeadamente a dexametasona, podem ter papel terapêutico e modificar o prognóstico, permitindo a melhoria clínica mais rápida e prevenindo sequelas. No entanto, esse benefício apenas foi demonstrado na meningite causado por *Streptococcus pneumoniae* ou por *Haemophilus influenzae*.

O papel do agente etiológico e da virulência dos diferentes agentes bacterianos está mal esclarecido. Apesar da *Neisseria meningitidis* estar classicamente associada a um quadro clínico de progressão mais rápida e fulminante, esta evidência é pouco consistente (Zimmerli, 2003).

Este trabalho pretende ser uma contribuição para esclarecer a relação dos diferentes agentes etiológicos bacterianos da meningite e da sua virulência com a expressão da doença, facilitando a investigação etiológica mais dirigida, a otimização das estratégias terapêuticas, farmacológica ou não, de forma a melhorar o prognóstico no doente com meningite bacteriana aguda.

Metodologia

Série de casos clínicos.

Foram selecionados os casos consecutivos de meningite bacteriana aguda admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital de Vila Franca de Xira, entre Setembro de 2014 e Novembro de 2022. Foram segregados aqueles com documentação completa e identificação etiológica consistente. Cada caso foi classificado de acordo com o agente bacteriano identificado, sendo selecionado, de forma aleatória, um caso de cada um destes agentes: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, e *Listeria monocytogenes*.

O diagnóstico de meningite bacteriana aguda foi confirmado de acordo com as definições do *Centers for Disease Control and Prevention* (Atlanta, Ga), incluindo: 1- cultura positiva de líquido cefalorraquidiano (LCR) ; ou 2 - história clínica sugestiva (febre, cefaleias, e rigidez da nuca) acompanhado pelo menos por um dos seguintes critérios: pleocitose (> 10 células/mL) no LCR, hemoculturas positivas, coloração de Gram do LCR sugestiva, ou deteção de antígeno capsular por método de aglutinação de latex no LCR ou na urina (Horan et al., 2008).

Os dados foram obtidos através da consulta dos *softwares* B-ICU.Care e *Glintt*, nomeadamente consulta das notas de admissão no serviço de urgência (SU), e na UCI, assim como das notas de alta da UCI. Foi ainda avaliado todo o processo do doente, incluindo a avaliação clínica, analítica e imagiológica registadas.

Foram recolhidos os seguintes dados: número de processo; data de admissão no SU e na UCI; manifestações clínicas incluindo sinais vitais, *score* de *Glasgow* e temperatura; antecedentes relevantes; dados laboratoriais, do sangue e LCR; suporte de órgão: ventilação invasiva e não invasiva, técnica de substituição renal, suporte vasopressor e transfusão de elementos sanguíneos; data e estado da alta da UCI e do hospital; terapêutica antibiótica e uso de corticoterapia (definido como a administração de pelo menos 0.15 mg/kg de dexametasona a cada 6 horas durante 4 dias ou equivalente). Febre definida como temperatura igual ou superior a 38 °C.

Casos clínicos

Caso 1 - *Streptococcus pneumoniae*

Mulher, 85 anos, admitida no serviço de urgência por prostração nas últimas 15 horas, acompanhada de otalgia direita e rinorreia serosa abundante, com dois dias de evolução. Antecedentes de hipertensão arterial. Fora inoculada com a vacina contra o vírus da gripe duas semanas antes. À observação, encontrava-se prostrada, febril (40,3°C), com abertura ocular espontânea, mas não dirigia o olhar. Sem outros défices neurológicos aparentes (tabela 1). A tomografia computadorizada cranioencefálica não apresentava alterações relevantes, assim como o exame sumário de urina. A radiografia de tórax apresentava hipotransparência parahilar direita. A análise do LCR foi sugestiva de meningite bacteriana com antigénios capsulares positivos para *Streptococcus pneumoniae* (tabela 4). Iniciou antibioterapia dirigida e terapêutica adjuvante com metilprednisolona.

Onze horas após a admissão no SU, foi admitida na UCI por estado de mal epilético, o qual se controlou com a administração de fenitoína. Realizou técnica dialítica contínua por lesão renal aguda, com recuperação da função ao fim de cerca de 12 horas. Esteve sob ventilação mecânica invasiva sendo extubada ao 5º dia, sem intercorrências. No sexto dia de internamento, face à boa evolução clínica e laboratorial, foi transferida para a Unidade de Cuidados Intermédios, onde permaneceu internada por mais 7 dias, em convalescença.

Como intercorrências, salienta-se episódio de embolia pulmonar (estava sem trombopprofilaxia), motivando re-internamento na UCI por três dias adicionais. Realizou trombólise e iniciou hipocoagulação terapêutica. Foi transferida para uma enfermaria de Medicina Interna, sem défices neurológicos. Teve alta hospitalar no 21º dia de permanência hospitalar.

Caso 2 - *Neisseria meningitidis*

Mulher, 42 anos, admitida no serviço de urgência por febre associada a calafrios, náuseas, vômitos, mialgias e odinofagia, com dois dias de evolução. Antecedentes de meningite infecciosa aos 7 anos de idade. Ao exame objetivo (tabela 1), tinha rash cutâneo não branqueável, com distribuição centrípeta e com progressão rápida,

sugestivo de púrpura fulminante. Enquanto esteve em observação, evoluiu de forma desfavorável, com prostração acentuada, rigidez da nuca, e aumento do tempo de reperfusão capilar. A tomografia computadorizada cranioencefálica não apresentou alterações, assim como o exame sumário de urina. Analiticamente, o LCR foi compatível com meningite bacteriana aguda, sendo o antigénio capsular de *Neisseria meningitidis* do grupo C positivo (tabela 4). Foi transferida para a UCI, por meningite com meningococémia, condicionando disfunção hematológica, renal e neurológica.

Durante o internamento na UCI, manteve lesões purpúricas, principalmente nos membros inferiores, com áreas de necrose seca do 3º, 4º, 5º dedo do pé direito e 4º, 5º dedo do pé esquerdo. Esteve sob ventilação mecânica invasiva, sendo extubada ao 8º dia. Verificou-se estridor pós-extubação que resolveu em 24 horas com a administração de corticoterapia sistémica. Do ponto de vista neurológico, ocorreu recuperação completa do estado de consciência, mas instalação de polineuropatia associada grave, com diminuição global da força, grau 2 no membro superior esquerdo e grau 3 nos restantes segmentos, com recuperação lenta subsequente.

Face à evolução clínica favorável, foi transferida, ao fim de 12 dias de internamento para a Unidade de Cuidados Intermédios.

Verificou-se ainda pico febril (38,9ºC), associado a elevação da proteína C reativa (PCR), sem sintomatologia de infeção. Foi transferida para a enfermaria de Medicina ao fim de 14 dias para continuação de cuidados. Por necrose irreversível dos dedos, foi posteriormente transferida para a enfermaria de Cirurgia, onde foi submetida a amputação das falanges distais dos segmentos necrosados. Teve alta hospitalar ao fim de 6 meses e 28 dias.

Caso 3 – *Escherichia coli*

Mulher, 63 anos, admitida no serviço de urgência por alteração do estado de consciência, cefaleias, e hemiparésia esquerda de predomínio braquial, com 4 dias de evolução. Antecedentes de diabetes mellitus tipo 2. Catorze dias antes da admissão, tinha recorrido ao SU por náuseas, vómitos e cefaleias com dois dias de evolução, tendo tido alta. À observação na admissão, estava obnubilada, com valores de tensão arterial

elevados, mas sem défices neurológicos focais evidentes. A tomografia computadorizada crânio-encefálica documentou lesão isquémica do hemisfério cerebeloso esquerdo com efeito de massa. Por depressão do estado de consciência, foi transferida para o Serviço de Neurocirurgia, noutra hospital.

Foi na altura submetida a craniectomia e derivação ventricular externa, sem complicações neurológicas agudas. Realizou nova tomografia computadorizada crânio-encefálica que documentou lesões isquémicas em resolução, concordante com a evolução expectável da lesão observada anteriormente. Oito dias após este procedimento, verificou-se novo agravamento dos défices neurológicos, agora com hemiparésia esquerda de predomínio braquial e cefaleias. Repetiu tomografia computadorizada crânio-encefálica que mostrou agora lesão de novo, hipodensa, lenticular direita, sem sinais de hemorragia intracraniana. Não realizou fibrinólise nem procedimentos endovasculares, dada a neurocirurgia recente.

Manteve-se clinicamente estabilizada desde essa altura, sendo transferida, ao 12º dia de pós-operatório, para o Hospital Vila Franca de Xira. Mantinha cefaleias e hemiparésia esquerda de predomínio braquial. Após a readmissão neste Hospital, logo nas primeiras horas, verifica-se nova deterioração progressiva do nível de vigiidade, com obnubilação, acompanhando subida térmica, hipertensão acentuada, e ainda drenagem espontânea purulenta no local da craniectomia (tabela 1). A nova tomografia computadorizada crânio-encefálica não apresentou lesões de novo, isquémicas ou hemorrágicas, nem sinais de hidrocefalia. Realizou punção lombar, tendo o LCR sido compatível com meningite bacteriana aguda (tabela 4). No exame microbiológico e nas hemoculturas foi identificada *Escherichia coli*.

Foi transferida para a UCI. Na admissão apresentava GCS 4. Esteve sob ventilação mecânica invasiva. Durante o internamento, apesar da melhoria da infeção, persistiu sempre em coma, sem sinais de recuperação neurológica. Admitiu-se encefalite nosocomial com encefalopatia hipóxico-isquémica de mau prognóstico, optando-se por limitação terapêutica.

Foi transferida para a enfermaria de Medicina no nono dia após a admissão na UCI. O óbito foi verificado um mês e 26 dias após a admissão no SU.

Caso 4 - *Haemophilus influenzae*

Homem, 63 anos, admitido no SU por alteração aguda do estado de consciência, adinamia e incontinência de esfíncteres, com pelo menos 3 horas de evolução. Antecedentes de tuberculose pulmonar em 2008, e colite ulcerosa medicado com messalazina 3g/dia, azatioprina 150mg/dia e prednisolona 10mg/dia. À observação (tabela 1), estava prostrado com GCS 11, e apresentava rigidez da nuca, sem défices neurológicos focais. A tomografia computadorizada cranioencefálica não apresentou alterações, assim como o exame sumário de urina. A análise do LCR foi sugestiva de meningite bacteriana aguda (tabela 4). Iniciou antibioterapia e terapêutica adjuvante com dexametasona. Foi transferido para a UCI por depressão do estado de consciência. No exame microbiológico foi isolado *Haemophilus influenzae*.

No internamento na UCI, objetivou-se ainda lesão renal aguda AKIN II, não oligúrica, com hematúria, a qual melhorou após fluidoterapia. Não necessitou de suporte renal extracorporeal.

Face à rápida melhoria clínica, foi transferido para a Unidade de Cuidados Intermédios, ao fim do 2º dia de permanência na UCI. Permaneceu 1 dia na Unidade de Cuidados Intermédios, acabando por ser transferido para a enfermaria de Medicina, sem novas intercorrências. Ao fim do 12º dia de permanência no hospital, teve alta hospitalar.

Caso 5 – *Staphylococcus aureus*

Homem, 67 anos, admitido no serviço de urgência por dispneia com três dias de evolução, e alteração do estado de consciência. Antecedentes de cardiopatia valvular com prótese mecânica sob hipocoagulação oral; insuficiência cardíaca congestiva; cirrose hepática em estudo; e acidente vascular cerebral hemorrágico em 2010, sem défices neurológicos sequelares. À observação (tabela 1), encontrava-se prostrado, com GCS 10, e em choque. A tomografia computadorizada cranioencefálica, a radiografia de tórax, e o exame sumário de urina não apresentaram alterações. A análise do LCR foi sugestiva de meningite bacteriana aguda (tabela 4), sendo o exame microbiológico positivo para *Staphylococcus aureus*. Foi transferido para a UCI com disfunção neurológica, cardiovascular, renal e hematológica.

No internamento na UCI, permaneceu em coma com mioclonias à estimulação, principalmente peri-buciais. Por suspeita de estado de mal epilético, foi introduzida sedação com benzodiazepinas. Esteve sob ventilação mecânica invasiva, suporte vasopressor, e técnica de substituição da função renal. Verificou-se agravamento clínico, com manutenção da febre, e cinética desfavorável dos parâmetros inflamatórios.

Houve agravamento progressivo do choque, com padrão distributivo, refratário às medidas terapêuticas instituídas, acabando por falecer no 6º dia de permanência hospitalar.

Caso 6 – *Klebsiella pneumoniae*

Homem, 48 anos recorreu ao serviço de urgência por cefaleias frontotemporais moderadas, mas persistentes, com três dias de evolução. Tinha uma história de alergia à penicilina; fora submetido a mastoidectomia radical direita em 2004. Três dias antes da admissão, tinha sido observado no SU, tendo-lhe sido diagnosticado sinusite aguda e iniciada antibioterapia. Estava agora febril (38°C), lentificado, com um GCS 15, e sem alterações no restante exame objetivo ([tabela 1](#)). Cerca de 16 horas após a admissão, teve evolução clínica desfavorável, permanecendo lentificado, desorientado, febril (39°C), com tremor e vômitos, tendo agora GCS 6 (1+1+4). Observaram-se episódios de crises convulsivas tónicas, que cessaram com administração de diazepam e levetiracetam. A tomografia computadorizada cranioencefálica não apresentou alterações, assim como o exame sumário de urina. A análise do LCR foi sugestiva de meningite bacteriana aguda ([tabela 4](#)), sendo o exame microbiológico e as hemoculturas positivas para *Klebsiella pneumoniae*.

Vinte e três horas após a admissão hospitalar, foi admitido na UCI, onde esteve sob ventilação mecânica invasiva, sedado. Ao sétimo dia de evolução, foi realizada nova tomografia computadorizada cranioencefálica, que documentou múltiplas lesões isquémicas de provável contexto vasculítico, em múltiplos territórios. Durante o internamento, não houve outras intercorrências, havendo recuperação parcial do estado de consciência, permitindo a sua extubação. Foi transferido para enfermaria de

Medicina após 14 dias na UCI, tendo alta hospitalar ao fim do 25º dia de permanência hospitalar, ainda com défices neurológicos persistentes (tabela 5).

Caso 7 – *Listeria monocytogenes*

Homem, 70 anos recorreu ao serviço de urgência por mialgias, anorexia, náuseas e diminuição do débito urinário com três dias de evolução. Antecedentes de cirurgia cardíaca aos 40 anos de idade (razão desconhecida), e doença hepática crónica (DHC) secundária a etilismo crónico. Referia que a urina estava mais escura e com cheiro intenso, e que não tinha dejeções desde há três dias. À observação (tabela 1), estava desidratado, confuso, com discurso lentificado, apresentando hiperpigmentação cutânea, rarefação pilosa e telangiectasias na região malar. Não se identificaram outras alterações no exame objetivo. A tomografia computadorizada abdominal documentou ectasia do colédoco com provável litíase, e sinais de doença hepática crónica. Analiticamente (tabela 3), apresentava também hiperbilirrubinémia e elevação dos parâmetros de colestase. Colheu hemoculturas. Foi admitido na Unidade de Cuidados Intermédios, para monitorização dos sinais vitais, iniciando ceftriaxone.

Durante o internamento na Unidade de Cuidados Intermédios, verificou-se subida da temperatura (37,9°C), acompanhada de elevação da PCR, assim como períodos de depressão do estado de consciência e de hipotensão. A antibioterapia foi escalada para meropenem. Realizou ecografia abdominal que revelou sinais de colecistite aguda. Foi submetido a colecistectomia parcial, com manutenção do infundíbulo, sem intercorrências cirúrgicas. Foi transferido para a UCI no pós-operatório imediato.

Inicialmente manteve ventilação mecânica invasiva e suporte vasopressor, o qual foi progressivamente desmamado. Teve episódio isolado de hipotensão e verificou-se diminuição do débito urinário, com padrão sugestivo de síndrome hepatorenal. Iniciou albumina, terlipressina e noradrenalina, com resolução deste quadro. Salienta-se ainda períodos de agitação psicomotora, controlados com quetiapina e haloperidol. Por isolamento nas hemoculturas anteriormente colhidas no SU de *Listeria monocytogenes*, foi alterada a antibioterapia para ampicilina e gentamicina. Na sequência, realizou

punção lombar, cuja análise do LCR foi sugestiva de meningite bacteriana aguda (tabela 4). Realizou ecocardiograma transtorácico que não demonstrou sinais de endocardite. Ao fim do 4º dia de internamento na UCI, já clinicamente melhorado, foi transferido de novo para a Unidade de Cuidados Intermédios.

Por aumento intercorrente da PCR, realizou ecografia abdominal, que documentou líquido abdominal livre. Feita paracentese diagnóstica, cujo exame citológico mostrou transudado, permitindo excluir peritonite bacteriana espontânea (PBE). Realizou nova tomografia computadorizada abdominal que documentou sinais de doença hepática crónica, e derrame pleural à direita, sem outras alterações. No dia subsequente verifica-se ainda hemorragia das cavidades nasal e oral. Fez ácido tranexâmico, com escassa melhoria. Evoluiu com depressão do estado de consciência (GCS 2+1+5), dessaturação e necessidade de aumentar o aporte de oxigénio.

Foi novamente admitido na UCI, sendo reentubado traquealmente e reiniciando ventilação mecânica invasiva. Fez ainda uma unidade de concentrado de plaquetas. Recidiva da lesão renal, agora com necessidade de suporte dialítico. A reintrodução de terlipressina complicou-se com sinais de hipoperfusão periférica. Dado as múltiplas falências orgânicas recidivantes e a refratoriedade à terapêutica, optou-se por limitar a terapêutica. Ao fim do 19º dia de permanência hospitalar, faleceu.

Discussão

Classicamente, a meningite bacteriana aguda caracteriza-se por febre, cefaleias, rigidez da nuca e depressão da vigiidade, embora só 40 – 50 % dos doentes apresentem esta clínica (Van de Beek et al., 2021). Nos casos clínicos descritos neste trabalho, a apresentação clínica foi muito variável, estando por vezes ausentes algumas destas características mais típicas. A depressão da vigiidade foi a manifestação mais comum, estando presente, embora em grau variável, em todos os casos. Curiosamente, quer a rigidez da nuca, quer as cefaleias apenas foram descritas em 2 casos, apesar de serem as manifestações que mais facilitam o diagnóstico. Os motivos de admissão na UCI dividiram-se entre disfunção neurológica aguda, particularmente diminuição da vigiidade e estado de mal epilético, e a disfunção hemodinâmica, em particular choque.

Na série de casos apresentada registaram-se 3 mortes na sequência do episódio de meningite bacteriana aguda, sendo os agentes isolados nos mesmos *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, e *Listeria monocytogenes*. Na admissão no SU, apenas dois dos doentes não tinham febre, tendo temperatura de 37,9 °C e 36,0 °C. Curiosamente ambos os doentes morreram. Também mau prognóstico tiveram os dois doentes com pontuação mais baixa na GCS na admissão ao SU, ambos com GCS 10, os quais viriam também a falecer. Estes dados reforçam o conceito de ausência de febre e pontuação baixa na GCS na admissão como fatores de mau prognóstico na meningite bacteriana (Fernandes et al., 2014).

Dois dos doentes que faleceram tinham antecedentes de doença cerebrovascular (um dos quais também com diabetes mellitus tipo 2) e dois de doença hepática crónica (o doente do caso nº5 tinha insuficiência crónica destes dois sistemas, bem como insuficiência cardíaca). Nenhum dos doentes que sobreviveram tinham comorbilidades conhecidas. Admite-se que a existência de processos inflamatórios prévios, ao nível dos vasos sanguíneos do SNC e a nível sistémico, possa diminuir a capacidade de resposta do organismo e condicionar pior prognóstico. Alternativamente, esta mesma menor reserva funcional, pode facilitar colonização e infeção por agentes mais virulentos e com maior citotoxicidade.

O dano do tecido nervoso provocado pela reação inflamatória exagerada e desajustada (Yau et al., 2018) e pela presença de um agente infeccioso ao nível da barreira hematoencefálica, pode ser exacerbado pela existência de uma inflamação crónica prévia nos vasos, podendo gerar uma reação inflamatória desajustada, e contribuir para o mau prognóstico, quer morte quer sequelas neurológicas.

No caso 3, é descrito uma meningite, provavelmente nosocomial, a *Escherichia coli*. As complicações cerebrovasculares secundárias a meningite bacteriana estão associadas a idade avançada; alteração do estado mental; e convulsões no período de 48 horas após admissão, na ausência da administração de dexametasona como terapêutica adjuvante (Benadji et al., 2023). Parece muito improvável que o acidente vascular cerebral descrito fosse secundário a meningite bacteriana pré-existente, não diagnosticada, embora, de acordo com o coorte multicêntrico COMBAT, em 24,8% das meningites causadas por outros agentes, excluindo pneumococo e meningococo, ocorrem complicações cerebrovasculares (Benadji et al., 2023). Admite-se que a infeção por *Escherichia coli* tenha sido secundária à manipulação cirúrgica e ajude a explicar o agravamento neurológico secundário.

Dos restantes casos, salientamos que no episódio relacionado com um agente menos comum, *Klebsiella pneumoniae*, o doente manteve défices neurológicos graves à data de alta, traduzindo lesões persistentes. Curiosamente, dos doentes com infeção por organismos mais frequentes (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*), nenhum apresentava lesão do sistema nervoso na altura da alta; apesar da gravidade clínica da infeção por meningococo, que obrigou a amputação por necrose das extremidades.

Na meningite, existem duas vias principais de infeção, a via hematogénea, a mais frequente, e a infeção por continuidade (Van De Beek et al., 2016). Apenas no caso de meningite a *Escherichia coli* esta parece comprovada. A colonização das mucosas do trato respiratório e gastrointestinal, permite a translocação bacteriana para a corrente sanguínea, de organismos como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* (Van De Beek et al., 2016). Outros focos de infeção possíveis são a otite média aguda, sinusite aguda, pneumonia e endocardite, ocorrendo em 43% dos doentes, mais frequentemente na meningite a pneumococo (Bijlsma et al., 2016). No

caso 1, por *Streptococcus pneumoniae*, a doente apresentava clínica compatível com uma otite média aguda direita com dois dias de evolução. Também no caso 6 (*Klebsiella pneumoniae*), o doente tinha sido diagnosticado previamente com uma sinusite aguda.

Apresenta-se também um caso de meningite por *Listeria*. Este agente está associado ao consumo de alimentos contaminados, nomeadamente o leite. No doente imunocompetente, pode causar mais habitualmente gastroenterite, enquanto no indivíduo imunocomprometido pode causar sépsis e meningite. O doente que se apresenta tinha DHC. Esta pode estar associada à facilitação da migração de microrganismos para a corrente sanguínea. A bacteriémia sustentada aumenta a probabilidade que exista uma reação inflamatória ao nível da barreira hematoencefálica, podendo a DHC ter sido um fator de risco para meningite por *Listeria monocytogenes*.

O diagnóstico etiológico nos dois primeiros casos baseou-se na deteção de antígenos capsulares no LCR, de pneumococo e meningococo, respetivamente. Apesar do resultado do exame cultural, e do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos sair à *posteriori*, a deteção destes antígenos permitiu uma orientação terapêutica mais precoce, possivelmente contribuindo para uma evolução favorável. Facilita também medidas de controlo epidemiológico do meningococo, nomeadamente isolamento e profilaxia dos contactos próximos.

A análise laboratorial do LCR dos diferentes casos sugeriu etiologia bacteriana, com excepção do caso por *Staphylococcus aureus*. O líquido deste caso apresentava o menor número de leucócitos, a maior concentração de glicose, a menor concentração de proteínas e lactato desidrogenase (LDH). Este agente habitualmente causa uma reação inflamatória nas meninges secundária a bacteriémia resultante de outro foco de infeção. Este aspeto pode justificar uma reação inflamatória menos inflamatória, traduzindo-se no líquido desta forma.

O atraso no diagnóstico está associado a um pior prognóstico (Michael et al., 2010), o que nos casos apresentados foi notório no caso 7, por *Listeria monocytogenes*. A orientação terapêutica precoce poderá ser útil, em particular quando estão em causa organismos habitualmente resistentes ou outras infeções que não bacterianas. Nesses

casos, poderá ser vantajoso encontrar novos métodos de diagnóstico, com sensibilidade e especificidade superiores à detecção de antígenos capsulares, nomeadamente por técnicas de *Multiplex PCR point-of-care*. As bactérias habitualmente pesquisadas são *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* e *Listeria monocytogenes*, todas habitualmente sensíveis à terapêutica empírica recomendada, tendo estes testes sensibilidade e especificidade elevada (Wu et al., 2013). Podem servir também pela sua maior fiabilidade diagnóstica em casos de administração prévia de antibioterapia à punção lombar, quando os exames culturais são negativos.

Os gráficos 1 e 2 mostram a evolução temporal da temperatura e da PCR dos diferentes doentes, respetivamente. Não é evidente nenhuma correlação entre a evolução térmica e os resultados clínicos, sendo que, no Gráfico 2, parece evidente haver uma relação entre os doentes com recuperação mais rápida e a descida mais rápida da PCR.

O desenvolvimento de novas tecnologias terapêuticas e profiláticas continua a ser um aspeto essencial na gestão dos casos de meningite bacteriana aguda. O controlo da resposta inflamatória faz parte da patogénese da doença. Novos agentes terapêuticos, como inibidores das metaloproteinases, do sistema do complemento e das vias de sinalização das citocinas parecem promissores, embora ainda não exista evidência científica robusta (Van de Beek et al., 2021). Outro grande desafio centra-se na profilaxia da meningite bacteriana. O uso das vacinas conjugadas tem permitido uma redução da prevalência de meningite pelos serotipos cobertos, mas pode facilitar a emergência de estirpes não cobertas (Van de Beek et al., 2021). O avanço na produção de novas vacinas pode alterar a epidemiologia da meningite bacteriana e melhorar o prognóstico.

Apesar dos agentes bacterianos mais frequentes serem *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* (Koelman et al., 2021), esta série inclui casos de outros agentes menos comuns e divulgados, o que permite o contato da comunidade científica com as suas formas de apresentação.

As limitações deste trabalho incluem o reduzido tamanho da amostra e a sua natureza retrospectiva, dado que a análise dos dados foi dificultada por algumas lacunas na informação arquivada, e possíveis omissões de registo clínicos. Os casos selecionados para cada agente bacteriano podem não ser representativos da espécie, dado que existem diversos serotipos que têm fenótipos mais invasivos e com pior prognóstico. Os métodos de biologia molecular não foram usados para identificar serotipos. Os registos de imunizações não foram consultados.

Conclusão

São apresentados sete casos de meningite bacteriana aguda, cada um causado por um agente etiológico diferente. A apresentação clínica foi variável, pouco coincidente com a descrição clássica. Desta forma, é importante manter elevado grau de suspeita clínica, em particular em doentes que apresentam flutuação do nível de vigília. A análise citoquímica, bioquímica e microbiológica, quer exame direto, quer cultural, quer por biologia molecular, do LCR são essenciais para o diagnóstico de meningite bacteriana aguda. Neste trabalho não foram encontradas características clínicas específicas de cada etiologia, embora agentes menos comuns (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*) se tenham associado a quadros mais graves. A *Listeria monocytogenes* parece apresentar um quadro atípico, com escassas manifestações do sistema nervoso central, e está muito relacionada com fatores do hospedeiro.

Anexos

Tabela 1 - Observação na admissão no SU

		Caso 1 SP	Caso 2 NM	Caso 3 EC	Caso 4 HI	Caso 5 SA	Caso 6 KP	Caso 7 LM
Temperatura	°C	40,3	39,6	37,9	38,5	39,0	38,8	36,0
GCS		13 (4+4+5)	15 (4+5+6)	10 (3+1+6)	11 (4+1+6)	10 (2+3+5)	15 (4+5+6)	14 (4+4+6)
Tensão arterial	mmHg	150/70	96/61	193/97	125/83	80/40	142/72	98/57
Freq. cardíaca	bpm	90	100	92	73	66	88	68
Outros		Sopro sistólico no foco aórtico	Hiperémia amigdalina. Rash cutâneo. Rigidez da nuca	Drenagem purulenta do local da craniectomia.	Rigidez da nuca	Choque	-	-

SP: *Streptococcus pneumoniae*; NM: *Neisseria meningitidis*; EC: *Escherichia coli*; HI: *Haemophilus influenzae*; SA: *Staphylococcus aureus*; KP: *Klebsiella pneumoniae*; LM: *Listeria monocytogenes*.

Tabela 2 - Gasimetria arterial na admissão do SU

		Caso 1 SP	Caso 2 NM	Caso 3 EC	Caso 4 HI	Caso 5 SA	Caso 6 KP	Caso 7 LM
pH		7,494	7,466	7,492	7,525	7,484	7,531	7,479
PaCO ₂	(mmHg)	26,4	19,5	37,8	29,4	30,5	28,4	28,3
PaO ₂	(mmHg)	64,0	142,0	66,1	68,9	79,5	70,2	60,8
HCO ₃ ⁻	(mEq/L)	19,8	13,7	28,3	23,7	22,4	23,3	20,6
Lactato	(mmol/L)	4,50	4,43	1,59	1,48	1,76	1,40	2,08
Oxigenoterapia (L/min)		2	desconhecido	desconhecido	desconhecido	4	12	desconhecido

SP: *Streptococcus pneumoniae*; NM: *Neisseria meningitidis*; EC: *Escherichia coli*; HI: *Haemophilus influenzae*; SA: *Staphylococcus aureus*; KP: *Klebsiella pneumoniae*; LM: *Listeria monocytogenes*.

Tabela 3 - Dados laboratoriais no SU

		Caso 1 SP	Caso 2 NM	Caso 3 EC	Caso 4 HI	Caso 5 SA	Caso 6 KP	Caso 7 LM
Eritrócitos	x 10 ⁶ /mm ³	4,75	3,37	4,55	4,31	3,47	4,56	4,00
Hemoglobina	g/dL	14,8	10,6	14,3	12,9	11,4	14,9	14,2
Leucócitos	x 10 ⁹ /L	26	9,1	19,3	19,4	17,7	12,1	8,6
Neutrófilos	x 10 ⁹ /L	24,8	8,53	17,81	16,25	16,9	10,61	7,00
Plaquetas	x 10 ⁹ /L	242	117	319	236	115	194	70
Na ⁺	mmol/L	133	135	135	131	132	124	132
Creatinina	mg/dL	0,9	1,4	0,66	1,1	1,2	0,7	1,0
ALT	U/L	26	25	27	46	38	34	28
Glicose	mg/dL	157	-	369	151	100	124	-

SP: *Streptococcus pneumoniae*; NM: *Neisseria meningitidis*; EC: *Escherichia coli*; HI: *Haemophilus influenzae*; SA: *Staphylococcus aureus*; KP: *Klebsiella pneumoniae*; LM: *Listeria monocytogenes*

ALT – alanina aminotransferase;

Tabela 4 - Dados laboratoriais do LCR

		Caso 1 SP	Caso 2 NM	Caso 3 EC	Caso 4 HI	Caso 5 SA	Caso 6 KP	Caso 7 LM
Aspeto		Xantocrômico	Límpido	Turvo	Xantocrômico	Límpido	Xantocrômico	Ligeiramente xantocrômico
Leucócitos	x 10 ⁶ /L	>1000	658	18814	843	49	1160	270
Cél. Polimorfonucleares	x 10 ⁶ /L	>1000	598	18506	462	-	968	58
Cél. Mononucleares	x 10 ⁶ /L	0	60	308	381	-	192	212
Glicémia	mg/dL	-	-	393	151	100	117	-
Glicose	mg/dL	1	6	22	47	77	<1	56
Proteínas	mg/dL	467,3	121,6	695,7	276,1	105	185,8	138,5
LDH	U/L	92	51	142	60	34	281	97
Antigénios capsulares		<i>S. pneumoniae</i>	<i>N. meningitidis</i> grupo C	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Serologia viral		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Exame cultural		<i>S. pneumoniae</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>E. coli</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Negativo

SP: *Streptococcus pneumoniae*; NM: *Neisseria meningitidis*; EC: *Escherichia coli*; HI: *Haemophilus influenzae*; SA: *Staphylococcus aureus*; KP: *Klebsiella pneumoniae*; LM: *Listeria monocytogenes*

LDH – lactato desidrogenase; LCR – líquido cefalorraquidiano.

Tabela 5 - Dados do internamento hospitalar

	Caso 1 SP	Caso 2 NM	Caso 3 EC	Caso 4 HI	Caso 5 SA	Caso 6 KP	Caso 7 LM
Isolamento microbiológico	LCR e hemocultura	LCR e hemocultura	LCR e hemocultura	LCR	LCR	LCR e hemocultura	Hemocultura
Antibioterapia empírica	Ceftriaxone + Ampicilina	Ceftriaxone	Ceftazidima + Vancomicina	Ceftriaxone + Ampicilina + Vancomicina	Ceftriaxone + Azitromicina	Azitromicina + Meropenem	Ceftriaxone Meropenem
Antibioterapia dirigida	Ceftriaxone Vancomicina	Ceftriaxone	Ampicilina	Ceftriaxone	Flucloxacilina	Ceftriaxone	Ampicilina Gentamicina
Corticoterapia	Sim*	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Meios de suporte de órgão	VMI TSR	VMI	VMI	-	VMI TSR Vasopressores	VMI	VMI TSR Vasopressores 1 uni CP
Duração do internamento na UCI	5d 17h	12d 18h	8d 7h	1d 17h	3d 22h	14d 9h	3d 10h + 5d 14h
Duração do internamento hospitalar	20d 1h	6m 28d	1m 26d	11d 18h	5d 3h	24d 23h	19d 1h
Défices	-	-	-	-	-	Sem interação com o meio. Apenas movimentos reflexos	-
Estado da alta da UCI	Melhorado	Melhorado	Estacionário	Melhorado	Falecido	Estacionário	Falecido
Estado da alta hospitalar	Melhorado	Melhorado	Falecido	Melhorado	Falecido	Estacionário	Falecido

*uso de metilprednisolona, em detrimento de dexametasona por indisponibilidade do fármaco.

D: Dia; CP: Concentrado de plaquetas; h: Hora; LCR; Líquido cefalorraquidiano; UCI: Unidade de Cuidados Intensivos;

VMI: Ventilação mecânica invasiva; TSR: Técnica de substituição renal.

Gráfico 1 – Evolução da temperatura desde a admissão no serviço de urgência, em função do agente bacteriano

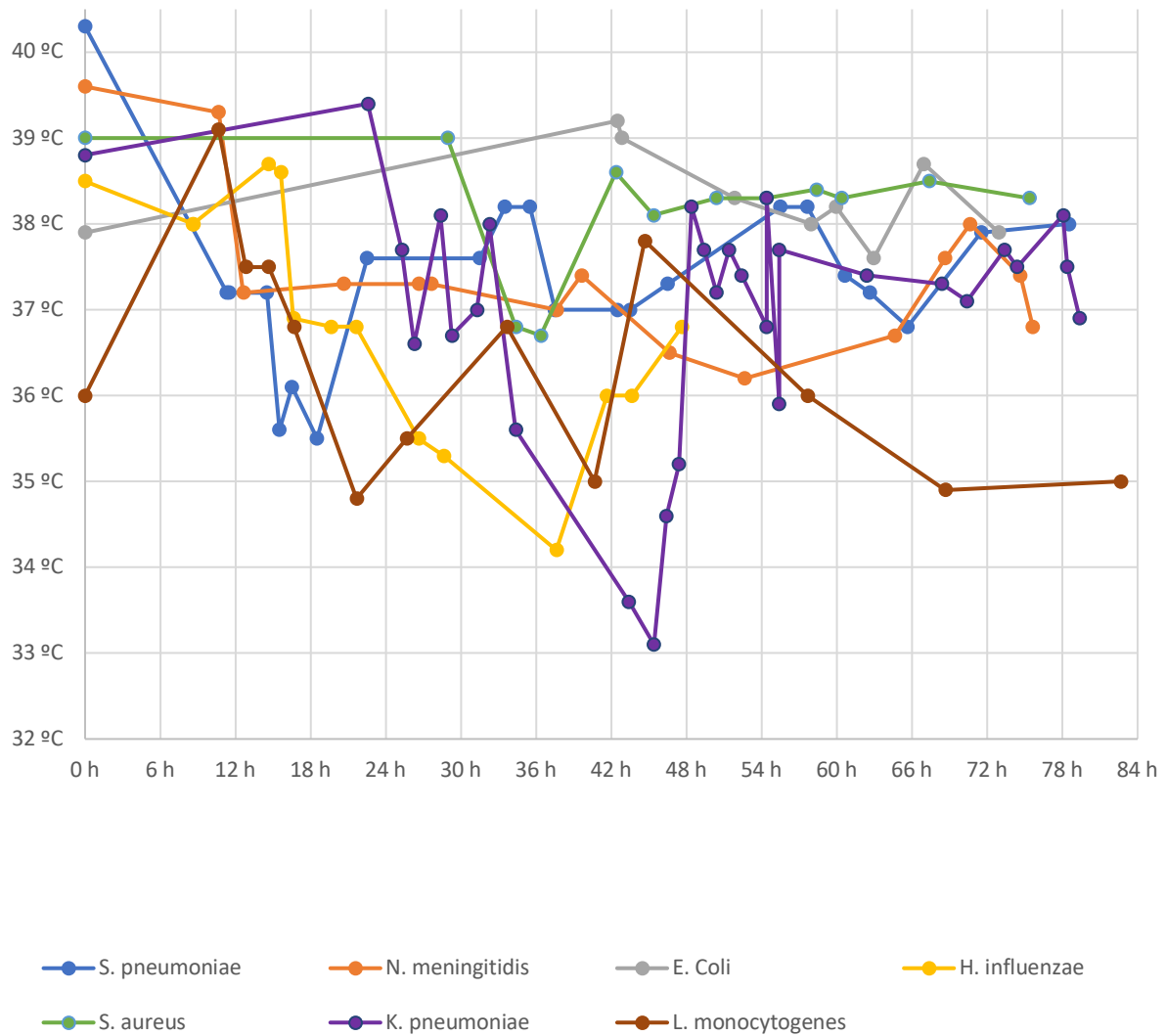
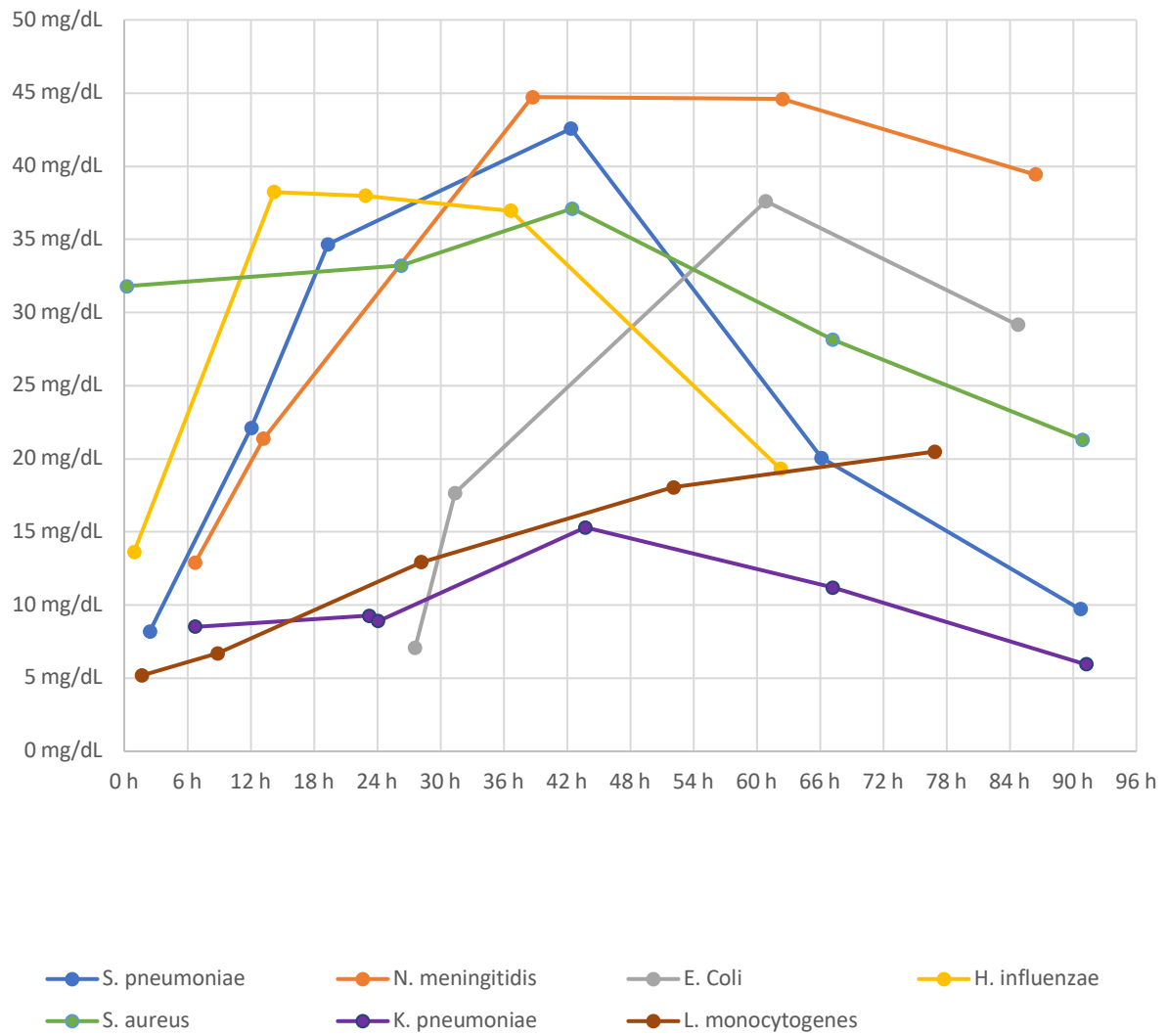


Gráfico 2 – Evolução da PCR desde a admissão no serviço de urgência, em função do agente bacteriano



Lista de abreviaturas

ALT: Alanina aminotransferase
Bpm: Batimentos por minuto
CP: Concentrado de plaquetas
D: Dia
DHC: Doença hepática crônica
EC: *Escherichia coli*
GCS: Escala de coma de *Glasgow*
H: Hora
HI: *Haemophilus influenzae*
KP: *Klebsiella pneumoniae*
LCR: Líquido cefalorraquidiano
LDH: Lactato desidrogenase
LM: *Listeria monocytogenes*
NM: *Neisseria meningitidis*
PBE: Peritonite bacteriana espontânea
PCR: Proteína C reativa
SA: *Staphylococcus aureus*
SP: *Streptococcus pneumoniae*
SU: Serviço de Urgência
TSR: Técnica de substituição renal
UCI: Unidade de Cuidados Intensivos
VMI: Ventilação mecânica invasiva

Referências bibliográficas

- Benadji, A., Debroucker, T., Martin-Blondel, G., Argaud, L., Vitrat, V., Biron, C., Wolff, M., Hoen, B., Duval, X., & Tubiana, S. (2023). Cerebrovascular complications in patients with community-acquired bacterial meningitis: occurrence and associated factors in the COMBAT multicenter prospective cohort. *BMC infectious diseases*, *23*(1), 376. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08320-x>
- Bijlsma, M. W., Brouwer, M. C., Kasanmoentalib, E. S., Kloek, A. T., Lucas, M. J., Tanck, M. W., van der Ende, A., & van de Beek, D. (2016). Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: A prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, *16*(3), 339–347. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00430-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00430-2)
- Fernandes, D., Gonçalves-Pereira, J., Janeiro, S., Silvestre, J., Bento, L., & Póvoa, P. (2014). Acute bacterial meningitis in the intensive care unit and risk factors for adverse clinical outcomes: Retrospective study. *Journal of Critical Care*, *29*(3), 347–350. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.12.001>
- Horan, T. C., Andrus, M., & Dudeck, M. A. (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*, *36*(5), 309–332. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
- Koelman, D. L. H., Van Kassel, M. N., Bijlsma, M. W., Brouwer, M. C., Van De Beek, D., & Van Der Ende, A. (2021). Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in the Netherlands. *Clinical Infectious Diseases*, *73*(5), E1099–E1107. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1774>
- Lorton, F., Chalumeau, M., Assathiany, R., Martinot, A., Bucchia, M., Roué, J. M., Bourgoin, P., Chantreuil, J., Boussicault, G., Gaillot, T., Saulnier, J. P., Caillon, J., Levy, C., Cohen, R., Gras-Le Guen, C., & Launay, E. (2018). Vaccine-preventable severe morbidity and mortality caused by meningococcus and pneumococcus: A population-based study in France. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *32*(5), 442–447. <https://doi.org/10.1111/ppe.12500>
- Michael, B., Menezes, B. F., Cunniffe, J., Miller, A., Kneen, R., Francis, G., Beeching, N. J., & Solomon, T. (2010). Effect of delayed lumbar punctures on the diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. *Emergency Medicine Journal*, *27*(6), 433–438. <https://doi.org/10.1136/emj.2009.075598>
- Oligbu, G., Collins, S., Djennad, A., Sheppard, C. L., Fry, N. K., Andrews, N. J., Borrow, R., Ramsay, M. E., & Ladhani, S. N. (2019). Effect of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis, England and Wales, July 1, 2000-June 30, 2016. *Emerging Infectious Diseases*, *25*(9), 1708–1718. <https://doi.org/10.3201/eid2509.180747>
- Van de Beek, D., Brouwer, M. C., Koedel, U., & Wall, E. C. (2021). Community-acquired bacterial meningitis. Em *The Lancet* (Vol. 398, Número 10306, pp. 1171–1183). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00883-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00883-7)

- Van De Beek, D., Brouwer, M., Hasbun, R., Koedel, U., Whitney, C. G., & Wijdicks, E. (2016). Community-acquired bacterial meningitis. Em *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 2). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.74>
- Van De Beek, D., De Gans, J., Spanjaard, L., Reitsma, J. B., & Vermeulen, M. (2004). Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. Em *n engl j med* (Vol. 18). www.nejm.org
- Wu, H. M., Cordeiro, S. M., Harcourt, B. H., Carvalho, M. G. S., Azevedo, J., Oliveira, T. Q., Leite, M. C., Salgado, K., Reis, M. G., Plikaytis, B. D., Clark, T. A., Mayer, L. W., Ko, A. I., Martin, S. W., & Reis, J. N. (2013). Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* meningitis diagnosis. *BMC Infectious Diseases*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-26>
- Yau, B., Hunt, N. H., Mitchell, A. J., & Too, L. K. (2018). Blood-brain barrier pathology and CNS outcomes in streptococcus pneumoniae Meningitis. Em *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Número 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms19113555>
- Zimmerli, W. (2003). Acute bacterial meningitis: Time for a better outcome. Em *Intensive Care Medicine* (Vol. 29, Número 11, pp. 1868–1870). <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1934-5>