GLEISE APARECIDA MORAES COSTA

**Comportamento da meningite bacteriana neonatal
de acordo com o peso de nascimento**

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

Área de concentração: Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs

**SÃO PAULO
2006**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Gleise Aparecida Moraes

Comportamento da meningite bacteriana neonatal de acordo com o peso de nascimento / Gleise Aparecida Moraes Costa. -- São Paulo, 2006.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.

Orientadora: Vera Lúcia Jornada Krebs.

Descritores: 1.Meningite bacteriana 2.Infecções bacterianas/líquido céfalo-raquidiano 3.Recém-nascido 4.Récem-nascido de baixo peso 5.Recém-nascido de muito baixo peso/líquido céfalo-raquidiano

USP/FM/SBD-240/06

*Não sejas o de hoje.
Não suspires por ontens...
Não queiras ser o de amanhã.
Faze-te sem limites no tempo.
Vê a tua vida em todas as origens.
Em todas as existências.
Em todas as mortes.
E sabes que serás assim para sempre.
Não queiras marcar a tua passagem.
Ela prossegue: É a passagem que se continua.
É a tua eternidade.
És tu.*

Cecília Meirelles

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado

Aos meus pais, José Guilherme e Maria de

Lourdes, que sempre valorizaram o estudo e
incentivaram seus filhos na busca do conhecimento.

Ao meu marido Idevaldo, pela compreensão e carinho.

Aos meus irmãos, Cássio, e cunhadas.

Minha querida avó Tereza.

Aos meus afilhados, no anseio de um futuro próspero.

In memoriam: Meus avós: João Ferreira Cardoso, Agenor Felix de Oliveira,

Lea Amante Cardoso e Horácio Justino de Moraes.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me proporcionado a vida e tantas oportunidades,

À minha orientadora, Profa. Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs, pela dedicação, paciência e colaboração na realização desta pesquisa.

Ao Professor *Flávio Adolfo Costa Vaz*, pela estima, valiosos ensinamentos e oportunidade profissional.

Aos professores da Banca pelas sugestões e carinho.

À Srta. Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa, pelo apoio na realização da pesquisa e referências bibliográficas.

Ao Nivaldo e Milene pela colaboração, incentivo e presteza,

À Brenda Silveira, Luciana Cardoso e Flávia de Castro Moraes pelo apoio e colaboração neste trabalho.

À amiga Marina da Rosa Faria, pelos ensinamentos, confiança e apoio.

À amiga Edilma, pelo apoio e estímulo.

Às equipes dos hospitais Santa Casa de Passos, Santa Casa de Franca, e Hospital Municipal Universitário de São Bernardo do Campo pela compreensão.

Às amigas Fabiola Suano de Sousa e Ana Carla Peron pelo carinho e estímulo.

Aos amigos Juang e Cristiane Pizarro que foram os maiores incentivadores deste trabalho.

À professora Sônia Altomar pelos primeiros passos de minha vida.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
LISTA DE SÍMBOLOS.....	xii
LISTA DE TABELAS	xiii
LISTA DE GRÁFICOS	xv
RESUMO	xvi
<i>SUMMARY</i>	xviii
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	7
CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	9
1. CASUÍSTICA	10
2. MÉTODOS	11
3. ANÁLISE ESTATÍSTICA	12
4. APROVAÇÃO POR COMISSÃO DE ÉTICA	13
RESULTADOS	14
DISCUSSÃO	29
CONCLUSÕES	40
ANEXOS	43
REFERÊNCIAS	54

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

BP	- baixo Peso
Cels.	- células
D	- dias
DP	- desvio padrão
et al.	- e colaboradores
Glic.	- glicose
HIV	- vírus da imunodeficiência adquirida (<i>human immunodeficiency virus</i>)
IL-1β	- interleucina-1 beta
IL-6	- interleucina-6
LCR	-líquido cefalorraqueano
Linf.	- linfócito
NBP	- não baixo peso
Nt.	- neutrófilo
Prot.	- proteína
Sem.	- semanas
SGB	- <i>Streptococcus</i> do grupo B
SNC	- Sistema Nervoso Central
sp	- espécie
SSIHAD	- Síndrome de Secreção Inapropriada do Hormônio Anti-diurético
T	- Termo
TNF-α	- fator de necrose tumoral-alfa (<i>tumor necrosis factor-alfa</i>)

LISTA DE SÍMBOLOS

cm³	- centímetro cúbico
dL	- decilitro
g	- grama
Kg	- quilograma
ml	- mililitro
mg	- miligrama
mg/L	- miligrama por litro
mg/dL	- miligrama por decilitro
µg	- micrograma
≥	- maior ou igual
>	- maior que
<	- menor que
mm³	- milímetros cúbicos
N	- tamanho da amostra
p	- índice de probabilidade

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 - Distribuição amostral do peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	15
Tabela 2 - Distribuição percentual dos grupos de recém-nascidos segundo o gênero e a idade gestacional	16
Tabela 3 - Estatística descritiva das variáveis: idade ao diagnóstico, tempo de internação e tempo de tratamento em cada grupo de recém-nascidos	17
Tabela 4 - Sinais e sintomas segundo o peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	18
Tabela 5 - Comparação entre o peso de nascimento e a frequência de convulsão, fontanela abaulada e opistótono em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	19
Tabela 6 - Comparação entre o peso de nascimento e a presença de sintomas neurológicos em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	19
Tabela 7 - Estatística descritiva das variáveis quantitativas do exame do LCR em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	20
Tabela 8 - Resultado da cultura do LCR segundo o peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	21
Tabela 9 - Frequência de complicações segundo o peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	22
Tabela 10 - Comparação da frequência de complicações entre recém-nascidos com peso de nascimento < 1500 g e entre 1500 a 2499 g	23
Tabela 11 - Resultado da hemocultura segundo o peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	24

Tabela 12 -	Agentes etiológicos identificados na cultura do LCR e na hemocultura segundo o peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	25
Tabela 13 -	Comparação entre o peso de nascimento e o tipo de bactéria na cultura de LCR em 34 recém-nascidos com meningite bacteriana	26
Tabela 14 -	Comparação entre a presença de bactéria no LCR e frequência de complicações em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	26
Tabela 15 -	Comparação entre a frequência de complicações e o tipo de bactéria identificada no LCR em 34 recém nascidos	27
Tabela 16 -	Comparação entre a presença de bactéria no LCR e mortalidade em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	27
Tabela 17 -	Análise comparativa do peso de nascimento em relação ao tempo de internação e tempo de tratamento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	28
Tabela 18 -	Análise comparativa da mortalidade em relação ao peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	28

LISTA DE GRÁFICOS

	página
Gráfico 1 - Distribuição amostral segundo o peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana	16
Gráfico 2 - Bactérias identificadas no líquido em 34 recém-nascidos	22

RESUMO

Costa, GAM. *Comportamento da meningite bacteriana neonatal de acordo com o peso de nascimento* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 66 p.

A meningite bacteriana no período neonatal é uma doença grave, associada à mortalidade elevada e seqüelas em cerca de 12 a 29% dos sobreviventes. Nos recém-nascidos com peso ao nascimento < 2500 g, o risco de adquirir meningite é três vezes superior àqueles com peso $\geq$ 2500 g e, entre neonatos de muito baixo peso (<1500 g), o risco é 17 vezes maior. Objetivo: Geral: descrever o quadro clínico e as complicações da meningite bacteriana em dois grupos de recém-nascidos, considerados de acordo com o peso de nascimento (< 2500 g ou $\geq$ 2500 g). Específico: descrever e comparar os agentes etiológicos, a freqüência de sinais e sintomas neurológicos e de complicações, a mortalidade e a duração do tratamento nos dois grupos. Métodos: Estudo observacional de 87 recém-nascidos com meningite bacteriana, admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 11 anos (janeiro de 1994 a dezembro de 2004). Os dados foram obtidos através da análise de prontuários. Na análise estatística foram utilizados o teste exato de Fisher e teste não paramétrico de Mann Whitney. Resultados: Foram identificadas bactérias no líquido em 39% dos pacientes, sendo 50% bactérias Gram-positivas e 50% Gram-negativas. A maioria dos neonatos apresentou sinais e sintomas inespecíficos: febre (63,2%), irritabilidade (31%), letargia (26,4%). Os achados neurológicos ocorreram em 35,3% dos casos. As complicações ocorreram em 48,2% dos neonatos, principalmente convulsões (23%), hemorragia intracraniana (14,9%) e hidrocefalia (13,8%) com mortalidade de 11,5 %. Na comparação entre evolução clínica e peso de nascimento observou-se associação entre peso $\geq$ 2500 g e convulsão ($p=0,047$), peso $\geq$ 2500 g e fontanela abaulada ($p=0,019$), bactéria no LCR e complicações ($p=0,008$) e bactéria no LCR e óbitos ($p=0,043$). Conclusões: Os agentes etiológicos mais freqüentemente identificados no LCR foram as enterobactérias (41%), seguidas de *Streptococcus B* (17,5%), *Streptococcus não B* (17,5%), *Staphylococcus aureus* (11,7%), *Neisseria meningitidis* (8,8%) e *Enterococcus faecalis* (3,0%), não havendo diferença entre tipo de bactérias e peso de nascimento. Os sinais e sintomas predominantes foram inespecíficos, com achados neurológicos em 35% dos casos. A freqüência maior de sintomas neurológicos nos recém-nascidos com peso $\geq$ 2500 g, sugere maior grau de maturidade do sistema nervoso central nestas crianças. Embora a mortalidade tenha sido inferior à observada em estudos anteriores no mesmo Serviço, a freqüência de complicações foi alta, independentemente do peso de nascimento. A presença de bactéria no LCR associou-se à maior freqüência de convulsões e mortalidade. A necessidade de manutenção do tratamento por tempo mais prolongado nos recém-nascidos de baixo peso sugere maior gravidade da doença neste grupo de neonatos.

Descritores: 1.Meningite bacteriana 2.Infecções bacterianas/líquido céfalo-raquidiano 3.Recém-nascido de baixo peso 5.Recém-nascido de muito baixo peso/líquido céfalo-raquidiano

SUMMARY

Costa GAM. *Course of Neonatal Bacterial Meningitis according to Birth Weight* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 66 p.

Bacterial meningitis in the neonatal period is a severe disease, associated to elevated mortality and sequelae in around 12 to 29% of the survivors. Newborns whose birth weight is < 2,500g have a 3-fold increase in the risk of acquiring meningitis when compared to those whose weight is $\geq 2,500$; among those with very low birth weight (< 1,500g), the risk increases 17-fold. Objectives: General: to describe the clinical picture and the complications of bacterial meningitis in two groups of newborns, considered according to birth weight (< 2,500g or $\geq 2,500$ g). Specific: to describe and compare the etiological agents, the frequency of neurological signs and symptoms and complications, mortality rate and duration of treatment in both groups. Methods: Observational study of 87 newborns with bacterial meningitis, admitted at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Instituto da Criança of Hospital das Clínicas of the University of São Paulo School of Medicine, during an 11-year period (January 1994 to December 2004). The data were obtained through the analysis of hospital files. Statistical analysis was carried out with Fisher's exact test and the non-parametric Mann Whitney test. Results: Bacteria were identified in the cerebrospinal fluid (CSF) of 39% of the patients, with 50% of them being Gram-positive and 50%, Gram-negative. Most neonates presented unspecific signs and symptoms: fever (63.2%), irritability (31%), and lethargy (26.4%). The neurological findings occurred in 35.3% of the cases. Complications occurred in 48.2% of the neonates, and were mainly seizures (23%), intracranial hemorrhage (14.9%) and hydrocephalus (13.8%) with a mortality rate of 11.5%. At the comparison between clinical evolution and birth weight, associations between weight $\geq 2,500$ g and seizures ($p=0.047$), weight $\geq 2,500$ g and concave fontanel ($p=0.019$), bacteria in the CSF and complications ($p=0.008$) and bacteria in the CSF and death ($p=0.043$) were observed. Conclusions: The etiological agents most often identified in the CSF were enterobacteria (41%), followed by *B Streptococcus* (17.5%), non-*B Streptococcus* (17.5%), *Staphylococcus aureus* (11.7%), *Neisseria meningitidis* (8.8%) and *Enterococcus faecalis* (3.0%), with no statistical difference between the type of bacteria and birth weight. The predominant signs and symptoms were unspecific, with neurological findings in 35% of the cases. The higher frequency of neurological signs and symptoms in newborns with birth weight $\geq 2,500$ g suggest a higher degree of central nervous system maturity in these infants. Although the mortality was lower than that observed in previous studies at the same Service, the frequency of complications was high, regardless of birth weight. The presence of bacteria in the CSF was associated to a higher frequency of seizures and mortality. The need for prolonged treatment in newborns with low birth weight suggests higher disease severity in this group of neonates.

Descriptors: 1.Bacterial meningitis 2.Bacterial infection/cerebrospinal fluid 3.Newborn 4.Low birth weight newborn 5. Very-low birth weight newborn/ cerebrospinal fluid

A meningite bacteriana no período neonatal é uma doença grave, associada à mortalidade elevada e seqüelas em cerca de 12 a 29% dos sobreviventes (Krebs et al., 2002; Persson et al., 2002; Sidaras et al., 2003). A incidência de meningite varia de 0,22 a 2,66 casos/1000 nascidos vivos, mantendo-se praticamente inalterada nas duas últimas décadas. Na Inglaterra, no período de 1985 a 1987, a incidência da doença foi de 0,22 casos/1000 nascidos vivos, enquanto de 1996 a 1997 foi de 0,21 casos/1000 nascidos vivos (Heath et al., 2003).

Os agentes etiológicos mais freqüentes são as bactérias Gram-negativas e o *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo B (Cussen e Ryan, 1967; Cheung et al., 2000; Huang et al., 2000; Breton et al., 2002; Persson et al., 2002; Heath et al., 2003; Chang et al., 2004). Em recém-nascidos de muito baixo peso, o *Staphylococcus* coagulase negativa tem sido relatado como agente importante de meningite por alguns autores (Gaynes et al., 1996; Harvey et al., 1999).

A freqüência de meningite na sepse neonatal varia de 25 a 30%. A doença de início precoce, nos primeiros dias de vida, apresenta-se como multissistêmica, com taxa de mortalidade alta, variando de 5% a 50%, geralmente associada a complicações obstétricas ou intraparto (Berman e Banker, 1966; Calderón et al., 1977; Biéler-Niederer, 1979; Cervantes-Pardo et al., 1988; Klein, 2001). Na doença tardia, de aparecimento após o terceiro

dia de vida, a infecção pode ser adquirida no ambiente hospitalar ou após a alta, com mortalidade menor do que na doença precoce (Chin e Fitzhardinge, 1985; Bell et al., 1989; Krebs et al., 1997a; Krebs et al., 1997b; Pong e Bradley, 1999; Baumeister et al., 2000; Doctor et al., 2001; Drinkovic et al., 2002; Rico et al., 2002; Stevens et al., 2003).

O mecanismo pelo qual a bactéria atinge o LCR ainda não é totalmente conhecido, sendo a via hematogênica considerada a principal forma de infecção do SNC no recém-nascido. Através de microscopia eletrônica comprovou-se a ocorrência de transcitose ou ruptura das junções intracelulares, que facilitam a passagem da bactéria através do endotélio das células meníngeas, chegando ao LCR. A invasão transcelular foi demonstrada na infecção por *Escherichia coli* K1, *Streptococcus B*, *Listeria monocytogenes*, *Citrobacter freundii* e *Streptococcus pneumoniae* (Quagliarello e Scheld, 1986; Quagliarello e Scheld, 1993; Friedland et al., 1993; Badger et al., 1999; Huang et al., 2000; Bonacorsi et al., 2001; Désinor et al., 2004). Fatores próprios da bactéria, como antígenos capsulares e outros componentes protéicos associam-se à maior capacidade de invasão do endotélio microvascular cerebral. O antígeno capsular K₁ está presente em cerca de 80% dos casos de meningite por *Escherichia coli* (Mc Cracken et al., 1974; Mc Cracken, 1976; Mc Cracken e Mize, 1976; Mc Cracken e Sarff, 1976; Mc Cracken et al., 1989). Várias proteínas bacterianas possuem gens determinantes de características que podem facilitar a invasão do endotélio cerebral (Prasadarao et al., 1999). Na infecção por *Streptococcus B*, os sorotipos capsulares mais comumente associados com bacteremia e

meningite são o Ia, Ib, II, III e V. A maioria dos neonatos com meningite apresenta infecção pelas cepas pertencentes ao sorotipo III. Em situações de alta densidade bacteriana, é provável que a produção de beta-hemolisina pelo *Streptococcus* B e conseqüente lesão celular, favoreça a penetração da bactéria na barreira hemato-encefálica (Ling et al., 1995; Huang et al., 2000).

A endotoxina (lipopolissacáride, LPS) das bactérias Gram-negativas ou componentes da parede celular das bactérias Gram-positivas (peptidoglicano, ácido teicóico) induzem a ativação da cascata inflamatória no SNC (Park et al., 1999; Park et al., 2000). Há produção local de citocinas inflamatórias, particularmente TNF- α , IL-1 β e IL-6, cuja ação independente e sinérgica resulta na ativação do endotélio microvascular cerebral e indução de um conjunto complexo de glicoproteínas adesivas, promovendo aderência dos neutrófilos ao endotélio e diapedese para o LCR (Mustafa et al., 1989; Handa, 1992; Haltensen et al., 1993; Dulkerian et al., 1995; Daoud et al., 1999; Isoyama et al., 1999; Huang et al., 2000; Volpe, 2001; Krebs, 2001; Mukai et al., 2006). A liberação de ácido araquidônico e seus metabólitos provoca alterações da permeabilidade e lesão da barreira hemato-encefálica, com o aparecimento de edema vasogênico e citotóxico (Ashwal et al., 1990; Täuber et al., 1992; Kaplan, 1995; Hauck et al., 1999). Em resposta à menor reabsorção do LCR nas vilosidades aracnóides, surgem alterações patológicas como edema cerebral, aumento da pressão intracraniana, alteração do fluxo sanguíneo e lesão neurológica (Quagliarello e Scheld, 1993; Pardridge, 1999; Volpe, 2001). Há maior liberação de radicais livres, que provavelmente exercem o papel de mediadores de lesão

cerebral (Gazzolo et al., 2004). A produção excessiva de radicais livres tem sido associada à patogênese da lesão da substância branca em recém-nascidos prematuros com leucomalácia periventricular (Inder et al., 2002).

No recém-nascido de baixo peso as doenças infecciosas representam uma das principais causas de óbito ou de seqüelas neurológicas, que podem afetar significativamente a qualidade de vida destas crianças (Krebs, 1993; Krebs et al., 1996; Fanaroff et al., 1998; Klinger et al., 2000; Nel, 2000). Além da imaturidade do sistema imunológico, estes neonatos frequentemente apresentam fatores de risco para infecção relacionada a patologias maternas ou a condições neonatais. Estes fatores incluem infecção genito-urinária materna, corioamnionite, intercorrências obstétricas, procedimentos invasivos nos cuidados dos recém-nascidos e hospitalização prolongada (Hervás et al., 1993; Gaynes et al., 1996; Harvey et al., 1999). Nestes neonatos o risco de adquirir meningite é três vezes superior àqueles com peso de nascimento ≥ 2500 g. Entre os recém-nascidos de muito baixo peso (<1500 g), o risco é 17 vezes maior (Hervás et al., 1993). Em decorrência da maior sobrevida destes pacientes, antes considerados inviáveis, o número de recém-nascidos de alto risco internados em unidade de terapia intensiva neonatal por meningite aumentou nas últimas décadas (Gaynes et al., 1996; Harvey et al., 1999).

A maioria das publicações da literatura analisa a meningite neonatal sem discriminar o peso de nascimento. Nossa hipótese é que a incidência de complicações da meningite bacteriana seja maior em recém-nascidos de

baixo peso, com aumento da morbidade e da mortalidade, em relação aos recém-nascidos com peso de nascimento igual ou superior a 2500 g.

OBJETIVOS

A. OBJETIVO GERAL

Descrever o quadro clínico e as complicações da meningite bacteriana em dois grupos de recém-nascidos, considerados de acordo com o peso de nascimento.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever e comparar os agentes etiológicos da meningite bacteriana em recém-nascidos, considerados de acordo com o peso de nascimento (< 2500 g ou ≥ 2500 g).
- Comparar a frequência, o tipo de complicações e a mortalidade da meningite bacteriana em recém-nascidos, considerados de acordo com o peso de nascimento.
- Comparar a frequência de sintomas neurológicos da meningite bacteriana, considerados de acordo com o peso de nascimento.
- Comparar a duração do tratamento da meningite bacteriana em dois grupos de recém-nascidos, considerados de acordo com o peso de nascimento.

1. CASUÍSTICA

Foram incluídos no estudo os recém-nascidos que apresentaram meningite bacteriana à admissão ou durante a internação na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal (UCINE), no período de 01 janeiro de 1994 a 31 de dezembro de 2004 (11 anos). Neste período houve 3393 internações, sendo 136 (4,0%) com meningite bacteriana. Foram selecionados 87 neonatos, com diagnóstico da doença estabelecido pela presença de bactéria no exame bacterioscópico e/ou cultura de LCR, ou exame quimiocitológico do LCR mostrando dois ou mais dos seguintes achados: aumento do número de células (>20 leucócitos/mm³), predomínio de neutrófilos, aumento da concentração de proteína (>100 mg/dl) e hipoglicorraquia (<50 a 75% da glicemia concomitante). (Overall et al., 1970; Klein et al., 2001)

Foram excluídos do estudo os recém-nascidos que apresentaram as seguintes condições:

- a) malformação do sistema nervoso central (meningomielocoele, hidrocefalia);
- b) infecção congênita (toxoplasmose, rubéola, citomegalovirus, sífilis, herpes, hepatite B e C, filho de mãe HIV positiva);
- c) antecedente de procedimento cirúrgico no sistema nervoso central;
- d) meningite asséptica;

2. MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, cujos dados foram obtidos através da análise de prontuários.

Para todos os neonatos foi preenchido um protocolo, onde constam dados de identificação e as variáveis analisadas: idade gestacional, procedência, peso de nascimento, comprimento, intercorrências perinatais, tempo de permanência hospitalar, diagnóstico à admissão e exame físico.

O tratamento empírico inicial foi realizado com cefalosporina de 3ª geração e ampicilina. Nos casos de infecção hospitalar, foi utilizado vancomicina e cefalosporina de terceira geração ou meropenem. O tratamento foi modificado, sempre que necessário, de acordo com o resultado das culturas.

Todos os recém-nascidos foram submetidos ao exame de ultrassonografia de crânio e tomografia computadorizada, realizados de acordo com a indicação do médico que atendeu a criança.

Foram analisadas as seguintes variáveis: peso de nascimento, idade gestacional, sexo, idade cronológica, sinais e sintomas de início da doença, exame do Líquor (quimiocitológico, bacterioscopia e cultura), hemocultura, complicações, letalidade, tempo de internação e tempo de tratamento.

3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a descrição dos resultados foram utilizadas as freqüências relativas (percentuais) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa. Para as variáveis quantitativas foram utilizados a média, mediana, desvio-padrão, mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados.

Para comparar as distribuições de freqüência das variáveis qualitativas foi utilizado o teste qui-quadrado. O teste exato de Fisher foi utilizado nas situações onde os valores esperados foram inferiores a 5. Os valores de p menores que 0,05 foram considerados significantes.

Com relação às variáveis quantitativas (tempo de internação e tempo de tratamento), o objetivo foi verificar se as médias eram semelhantes para os dois grupos ($RN \geq 2500$ g e $RN < 2500$ g). Antes dos testes de comparação de médias, foi realizada uma análise para testar a hipótese de que os dados seguissem uma distribuição normal. Como a normalidade dos dados não foi verificada, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Foram utilizados os softwares: MSOffice Excel versão 2.000 para o gerenciamento do banco de dados; SPSS for Windows versão 10.0 para a execução dos cálculos estatísticos elaborados e edição de gráficos e na elaboração das tabelas e redação foi utilizado o MSOffice Word versão 2.000.

4. APROVAÇÃO POR COMISSÃO DE ÉTICA

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos e Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 23 de julho de 2003 (protocolo 589/3).

RESULTADOS

No período do estudo, houve 136 neonatos internados na UCINE com diagnóstico de meningite bacteriana, correspondendo a 4,0% do total das internações. De acordo com os critérios de inclusão, foram estudados 87 recém-nascidos, que compõem a presente casuística.

Os resultados estão apresentados a seguir sob a forma de tabelas e gráficos.

Tabela 1 - Distribuição amostral do peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

Peso (g)	N	%
≥ 2500	53	60,9
1500 – 2499	19	21,8
< 1500	15	17,2

Gráfico 1 - Distribuição amostral segundo o peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

Tabela 2 - Distribuição percentual dos grupos de recém-nascidos segundo o gênero e a idade gestacional

		Peso de nascimento (g)		Total N (%)
		< 2.500 N (%)	≥ 2.500 N (%)	
Gênero	Feminino	22 (25)	28 (32)	50 (57)
	Masculino	12 (14)	25 (29)	37 (43)
	Total	34 (39)	53 (61)	87 (100)
Idade gestacional (sem.)	≥ 37	4 (5)	49 (56)	53 (61)
	< 37	30 (34)	4 (5)	34 (39)
	Total	34 (39)	53 (61)	87 (100)

Tabela 3 - Estatística descritiva das variáveis: idade ao diagnóstico, tempo de internação e tempo de tratamento em cada grupo de recém-nascidos

	Peso (g)	N	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Idade ao diagnóstico(d)	< 2.500	34	7,4	3,5	9,0	0	29
	≥ 2.500	53	12,9	12	6,9	1	28
	Total	87	10,8	10	8,2	0	29
Tempo de internação (d)	< 2.500	34	44,1	35	28,8	2	144
	≥ 2.500	53	24,4	22	11,7	1	52
	Total	87	32,1	25	22,3	1	144
Tempo de tratamento (d)	< 2.500	34	29,1	21	19,1	2	98
	≥ 2.500	53	21,6	21	10,0	1	48
	Total	87	24,5	21	14,6	1	98

Tabela 4 - Sinais e sintomas segundo o peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

Sinais e Sintomas	Peso de nascimento (g)			p
	< 2.500	≥ 2.500	Total	
	N=34	N=53	N=87	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Febre	16 (47,1)	39 (73,6)	55 (63,2)	0,012
Irritabilidade	3 (8,8)	24 (45,3)	27 (31,0)	<0,001
Convulsões	4 (11,8)	22 (41,5)	26 (29,9)	0,003
Letargia	9 (26,5)	14 (26,4)	23 (26,4)	0,995
Recusa alimentar	7 (20,6)	13 (24,5)	20 (23,0)	0,670
Fontanela abaulada	3 (8,8)	16 (30,2)	19 (21,8)	0,019
Gemência	4 (11,8)	14 (26,4)	18 (20,7)	0,100
Taquipnéia	8 (23,5)	7 (13,2)	15 (17,2)	0,214
Cianose	6 (11,6)	8 (15,1)	14 (16,1)	0,752
Distensão abdominal	8 (23,5)	2 (3,8)	10 (11,5)	0,012
Vômitos	3 (8,8)	7 (13,2)	10 (10,3)	0,734
Apnéia	7 (20,6)	2 (3,8)	9 (8,0)	0,025
Icterícia	6 (17,6)	1 (1,9)	7 (8,0)	0,013
Lesões cutâneas	2 (5,9)	4 (7,5)	6 (4,6)	1,000
Hemograma alterado	4 (11,8)	0 (0,0)	4 (3,4)	0,021
Opistótono	1 (2,9)	2 (3,8)	3 (3,4)	1,000
Diarréia	0 (0,0)	3 (5,7)	3 (3,4)	0,277
Hipotermia	2 (5,9)	0 (0,0)	2 (2,3)	0,150
Sangramento digestivo	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,1)	0,391
Distúrbio metabólico	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,1)	0,391

Tabela 5 - Comparação entre o peso de nascimento e a frequência de convulsão, fontanela abaulada e opistótono em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

Sinais e Sintomas	Peso de nascimento (g)		Total N=87 N (%)	p
	< 2.500 N=34 N (%)	≥ 2.500 N=53 N (%)		
Convulsões	4 (11,8)	22 (41,5)	26 (29,9)	0,003
Fontanela abaulada	3 (8,8)	16 (30,1)	19 (21,8)	0,019
Opistótono	1 (2,9)	2 (3,7)	3 (3,4)	1,000

Tabela 6 - Comparação entre o peso de nascimento e a presença de sintomas neurológicos em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

Sintomas Neurológicos	Peso de nascimento (g)		p
	< 2.500 N=34 N(%)	≥ 2.500 N=53 N(%)	
Ausentes (N=55)	28 (32)	27 (31)	0,003
Presentes (N=32)	6 (7)	26 (30)	
Total	34 (39)	53 (61)	

Tabela 7 - Estatística descritiva das variáveis quantitativas do exame do LCR em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

Exame do LCR	Peso	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Céls. (/mm ³)	BP	450,5	85	852,5	5	3805
	NBP	1571,3	640	2517,2	3	16384
Nt.(%)	BP	45,7	51	31,3	4	98
	NBP	47,5	52	34,4	1	97
Linf.(%)	BP	23,8	19	17,9	1	70
	NBP	22,8	17	21,7	1	91
Prot.(dL)	BP	310,7	180	353,2	70	1712
	NBP	286,3	177	346,7	41	2272
Glic. (mg/dL)	BP	45,0	41	25,7	9	106
	NBP	31,4	34	20,2	0	83

BP= baixo peso

NBP= não baixo peso

Tabela 8 - Resultado da cultura do LCR segundo o peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

Cultura do LCR	Peso de nascimento (g)		Total N=34 N (%)
	< 2.500 N=8 N (%)	≥ 2.500 N=26 N (%)	
<i>Streptococcus B</i>	0 (0,0)	6 (23,0)	6 (17,6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (25,0)	2 (7,7)	4 (11,7)
<i>Klebsiella sp</i>	1 (12,5)	2 (7,7)	3 (8,8)
<i>Acinetobacter sp</i>	2 (25,0)	1 (3,8)	3 (8,8)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (12,5)	2 (7,7)	3 (8,8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0(0,0)	2(7,7)	2(5,8)
<i>Escherichia coli</i>	0 (0,0)	2 (7,7)	2 (5,8)
<i>Streptococcus viridans</i>	1 (12,5)	1 (3,8)	2 (5,8)
<i>Proteus sp</i>	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (2,9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (2,9)
<i>Citrobacter sp</i>	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (2,9)
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (2,9)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (2,9)
<i>Streptococcus mitis</i>	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (2,9)
<i>Enterobacter sp</i>	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (2,9)
<i>Alcaligenes sp</i>	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (2,9)
Bacilo gram-negativo	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (2,9)
Cultura negativa	26 (76,5)	27 (50,9)	53 (60,9)
Cultura positiva	8 (23,5)	26 (49,1)	34 (39,1)

Gráfico 2 - Bactérias identificadas no líquido em 34 recém-nascidos

Tabela 9 - Frequência de complicações segundo o peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

Complicações	Peso de nascimento (g)		Total N=87 N (%)	p
	< 2.500	≥ 2.500		
	N=34	N=53		
	N (%)	N (%)		
Convulsões	4 (11,8)	22 (41,5)	26 (29,9)	0,003
Hemorragia intracraniana	9 (26,5)	5 (9,6)	14 (16,1)	0,035
Hidrocefalia	6 (17,6)	6 (11,3)	12 (13,8)	0,526
Óbito	5 (14,7)	5 (9,4)	10 (11,5)	0,503
Ventriculite	4 (4,8)	5 (9,4)	9 (10,3)	0,732
Choque	0 (0,0)	5 (9,4)	5 (5,7)	0,152
Abscesso cerebral	1 (2,9)	2 (3,8)	3 (3,4)	1,000
Trombose de seio venoso	0 (0,0)	3 (5,7)	3 (3,4)	0,277
Isquemia cerebral	0 (0,0)	3 (5,7)	3 (3,4)	0,277
SSIHAD	0 (0,0)	2 (3,8)	2 (2,3)	0,518
Deficiência de audição	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (1,1)	1,000
Sem complicações	17 (50,0)	27 (50,9)	44 (50,6)	1,000
Com complicações	18 (50,0)	25 (49,1)	43 (49,4)	1,000

Tabela 10 - Comparação da frequência de complicações entre recém-nascidos com peso de nascimento < 1500 g e entre 1500 a 2499 g

Complicações	Peso do RN (g)		TOTAL N=34	p
	< 1500 N=15	1500 –2499 N=19		
	N (%)	N (%)	N (%)	
Hemorragia intracraniana	7 (46,7)	2 (10,5)	9 (26,5)	0,025
Hidrocefalia	5 (33,3)	1 (5,3)	6 (17,6)	0,066
Óbito	1 (6,7)	4 (21,1)	5 (14,7)	0,355
Convulsões	4 (26,7)	0 (0,0)	4 (11,7)	0,029
Ventriculite	2 (13,3)	2 (10,5)	4 (11,7)	1,000
Abscesso cerebral	1(6,7)	0 (0,0)	1 (2,9)	0,441
Com complicações	10 (66,7)	7 (36,8)	17 (50,0)	0,084
Sem complicações	5 (33,3)	12 (63,2)	17 (50,0)	

Tabela 11 - Resultado da hemocultura segundo o peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

Hemocultura	Peso de nascimento (g)		Total N=87 N (%)
	< 2500 N=34 N (%)	≥ 2500 N=53 N (%)	
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	2 (5,8)	4 (7,5)	6 (6,9)
<i>Klebsiella sp</i>	3 (8,8)	1 (1,9)	4 (4,6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2,9)	3 (5,7)	4 (4,6)
<i>Streptococcus B</i>	1 (2,9)	2 (3,8)	3 (3,4)
<i>Escherichia coli</i>	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (1,1)
<i>Acinetobacter sp</i>	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,1)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,1)
<i>Pseudomonas sp</i>	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,1)
<i>Enterobacter sp</i>	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (1,1)
Cultura negativa	24 (70,6)	41 (77,4)	65 (74,7)
Cultura positiva	10 (29,4)	12 (22,6)	22 (25,3)

Tabela 12 - Agentes etiológicos identificados na cultura do LCR e na hemocultura segundo o peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

Bactéria*	LCR		Hemocultura		Total
	Peso (g)		Peso (g)		
	< 2500	≥2500	< 2500	≥2500	
	N=34	N=53	N=34	N=53	
<i>Streptococcus B</i>	0 (0,0)	6 (11,3)	1 (2,9)	2 (3,8)	7 (8,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (5,9)	2 (3,8)	1 (2,9)	3 (5,7)	7 (8,0)
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,9)	4 (7,5)	6 (6,9)
<i>Klebsiella sp</i>	1 (2,9)	2 (3,8)	3 (8,8)	1 (1,9)	5 (5,7)
<i>Acinetobacter sp</i>	2 (5,9)	1 (1,9)	1(2,9)	0 (0,0)	3 (3,4)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (2,9)	2 (3,8)	1 (2,9)	0 (0,0)	3 (3,4)
<i>Escherichia coli</i>	0 (0,0)	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (1,9)	2 (2,3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0 (0,0)	2 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,3)
<i>Streptococcus viridans</i>	1 (2,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,3)
<i>Enterobacter sp</i>	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	2 (2,3)
<i>Pseudomonas sp</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1(2,9)	0 (0,0)	1 (1,1)
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
<i>Proteus sp</i>	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
<i>Citrobacter sp</i>	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
<i>Streptococcus mitis</i>	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
<i>Alcaligenes sp</i>	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
Bacilo gram-negativo	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
Cultura positiva	8 (23,5)	26 (49,1)	10 (2,9)	12 (22,6)	48 (55,1)

*Em 3 RN houve discrepância entre cultura de LCR e hemocultura obtidas com diferença de até 24 h: *Staphylococcus aureus* (LCR) e *Enterobacter sp* (sangue), caso 14; *Staphylococcus aureus* (LCR) e *Staphylococcus coagulase negativa* (sangue), caso 18; *Alcaligenes sp* (LCR) e *Pseudomonas sp* (sangue), caso 76.

Tabela 13 - Comparação entre o peso de nascimento e o tipo de bactéria na cultura de LCR em 34 recém-nascidos com meningite bacteriana

Bactéria no LCR	Peso de nascimento (g)		Total N=34 N (%)	p
	< 2500 N=8 N (%)	≥ 2500 N=26 N (%)		
Gram-positiva (N=17)	3 (9)	14 (41)	17 (50)	0,688
Gram-negativa (N=17)	5 (15)	12 (35)	17 (50)	
Total (N=34)	8 (24)	26 (76)	34 (100)	

Tabela 14 - Comparação entre a presença de bactéria no LCR e frequência de complicações em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

Complicações	Bactéria		p
	Presente	Ausente	
Ausentes (N= 44)	11 (13)	33 (38)	0,0085
Presentes (N= 43)	23 (26)	20 (23)	
Total (N=87)	34 (39)	53 (61)	

Tabela 15 - Comparação entre a frequência de complicações e o tipo de bactéria identificada no LCR em 34 recém nascidos

Complicações	Tipo de bactéria		Total N=34 N (%)	p
	Gram-positiva	Gram-negativa		
	N=17 N (%)	N=17 N (%)		
Presentes	14 (41)	10 (29)	24 (71)	0,2587
Ausentes	3 (9)	7 (21)	10 (29)	
Total	17 (50)	17 (50)	34 (100)	

Tabela 16 - Comparação entre a presença de bactéria no LCR e mortalidade em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

Evolução clínica	Bactéria no LCR		p
	Presente N(%)	Ausente N(%)	
Óbito	7 (8)	3 (3)	0,043
Sobrevida	27 (31)	50 (57)	
Total	34 (39)	53 (61)	

Tabela 17 - Análise comparativa do peso de nascimento em relação ao tempo de internação e tempo de tratamento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

	Peso (g)	N	Média (dias)	Desvio Padrão	p
Tempo de internação	< 2.500	34	44,15	28,9	< 0,001
	≥ 2.500	53	24,4	11,7	
Tempo de tratamento	< 2.500	34	29,1	19,1	0,196
	≥ 2.500	53	21,6	10,0	

* Teste de Mann - Whitney

Tabela 18 - Análise comparativa da mortalidade em relação ao peso de nascimento em 87 recém-nascidos com meningite bacteriana

Peso de nascimento (g)	Evolução		p
	Óbito N (%)	Sobrevivente N (%)	
≥2.500 (N=53)	5 (5)	48 (55)	0,503
<2.500 (N=34)	5 (6)	29 (33)	
Total	10 (11)	77 (89)	

Entre os 87 neonatos selecionados de acordo com os critérios de inclusão, 61% apresentaram peso de nascimento ≥ 2500 g, enquanto 39% foram recém-nascidos de baixo peso, entre os quais 44% pesando menos que 1500 g. A frequência elevada de recém-nascidos de muito baixo peso com meningite bacteriana mostra a importância da doença neste grupo, conforme tem sido observado por outros autores (Doctor et al., 2001). Nos Estados Unidos, a incidência geral de meningite bacteriana é inferior a 1 caso/1000 nascidos vivos, porém, entre os recém-nascidos de baixo peso, a frequência da doença aumenta em até 10 vezes (Klein, 2001).

Os achados clínicos mais frequentes foram inespecíficos, confirmando a dificuldade do diagnóstico precoce de meningite em recém-nascidos (Overall, 1970; Krebs et al., 2005), devido à ausência de sinais e sintomas neurológicos na fase aguda do processo infeccioso. A baixa frequência destes achados na fase inicial da doença é conhecida desde os primeiros estudos sobre o tema, quando Hermann (1915) destacou que o diagnóstico de meningite neonatal era realizado somente no exame de necrópsia e Watson (1957) recomendou maior liberalidade na punção lombar em recém-nascidos, para possibilitar a detecção da meningite *in vivo*. Este fato é preocupante, já que a demora no tratamento pode piorar significativamente a morbidade e a mortalidade relacionadas à doença.

Analisando os sinais e sintomas, observamos que alguns achados clínicos se manifestaram com frequência diferente quando considerado o peso de nascimento. Febre, irritabilidade, convulsão e fontanela abaulada foram significativamente mais freqüentes nos recém-nascidos com peso $\geq$ 2500 g, enquanto distensão abdominal, crises de apnéia, icterícia e anormalidades no hemograma predominaram entre os recém-nascidos de baixo peso (tabela 4). É possível que os neonatos com peso $\geq$ 2500 g manifestem mais freqüentemente febre, irritabilidade e achados neurológicos, devido à relativa maturidade do sistema nervoso central, quando comparados aos recém-nascidos de baixo peso. Por outro lado, entre os recém-nascidos de muito baixo peso, foram mais evidentes os sinais e sintomas inespecíficos no momento da suspeita clínica de meningite. Como estes achados freqüentemente ocorrem em várias condições de natureza não infecciosa, torna-se evidente que, neste grupo de neonatos, a detecção precoce da doença seja ainda mais difícil.

O diagnóstico tardio favorece a instalação de complicações, com piora do prognóstico. Por esta razão, um dos aspectos mais importantes do diagnóstico de meningite bacteriana neonatal é o alto índice de suspeita clínica. A possibilidade da existência de meningite deve ser considerada quando houver suspeita de sepse neonatal e em neonatos com febre sem sinais localizatórios. A fase inicial da doença costuma ocorrer sem achados neurológicos, os quais são relatados em cerca de 30% dos casos.

A análise do exame de LCR mostrou ampla variação do número de células, fato também observado por outros autores (Rodrigues, 1989; Garges et al., 2006) chamam a atenção para a dificuldade na interpretação do exame do LCR para diagnóstico de meningite neonatal, devido à variação da contagem de células e baixa positividade das culturas. No recém-nascido pré-termo, a interpretação do exame de LCR é ainda mais difícil, devido à variação da celularidade, concentração de proteína e de glicose, que ocorrem normalmente, dependendo da idade gestacional. Naqueles com peso inferior a 1500 g, a concentração de glicose e proteína no LCR é relativamente alta, devido à maior permeabilidade da barreira hematoencefálica (Otila, 1948; Wolf e Hoepffner, 1961; Vaz, 1975; Rodriguez et al., 1989).

O isolamento da bactéria na cultura de LCR é considerado o método mais preciso para o diagnóstico de meningite bacteriana. No presente estudo, a cultura do LCR foi positiva em 39% dos neonatos, concordando com estudos anteriores, realizados no mesmo Serviço, que mostram cultura negativa em cerca de 50 a 62% dos neonatos com meningite (Krebs et al., 2005). Este fato pode ser explicado, em parte, pelo uso prévio de antibióticos nos neonatos que chegam ao Pronto Socorro do Instituto da Criança, caracterizado como hospital de referência terciário.

A hemocultura colhida com até 24 horas de diferença do LCR mostrou-se positiva em 17,2% dos pacientes. Em 26,4% dos neonatos apenas a cultura de LCR foi positiva, sendo a hemocultura negativa. Este

resultado reforça os achados de estudos anteriores, que relatam uma proporção considerável de neonatos com cultura de LCR positiva e hemocultura negativa. Se a punção lombar tivesse sido realizada somente nos pacientes com cultura positiva e o tratamento fosse apenas baseado na hemocultura, deixaríamos de diagnosticar meningite em 61% dos pacientes.

Em três (8,8%) neonatos o resultado das culturas de sangue e LCR foi discrepante. A cultura de LCR mostrou *Staphylococcus aureus* (casos 14 e 18) e *Alcaligenes* sp (caso 76), com hemocultura positiva para *Enterobacter*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas* sp, respectivamente. Garges et al. (2006) avaliaram a primeira punção lombar em 9111 neonatos com idade gestacional ≥ 34 semanas em 150 Unidades de Terapia Intensiva neonatais nos Estados Unidos e compararam o resultado da cultura de LCR com o exame quimio citológico e a hemocultura, para estabelecer a concordância destes valores em meningite comprovada por cultura de LCR. Em 1% dos neonatos (95 casos) o LCR mostrou cultura positiva. Destes, 92 realizaram hemocultura no período de até 3 dias antes ou após a coleta de LCR, com resultado positivo em 62% e negativo em 38% dos casos. Entre os neonatos com hemocultura e cultura de LCR positivas, o microorganismo isolado foi discordante em 3,5% dos casos, sendo necessário diferenciar o tratamento antimicrobiano para os patógenos do sangue e do LCR nestes pacientes. Os autores também observaram que, nos recém-nascidos com meningite comprovada por cultura positiva de LCR, o número de células > 0 célula/mm³ mostrou sensibilidade de 97% e especificidade de 11%, enquanto número de células > 21 células/mm³

mostrou sensibilidade de 79% e especificidade de 81%. A análise da glicorraquia e proteinorraquia não permitiu diagnosticar meningite bacteriana com acurácia nestes neonatos. Os autores concluíram que a meningite neonatal pode ocorrer na ausência de bacteremia e na presença de valores normais do exame do LCR, sendo necessário aguardar o resultado da cultura do LCR, mesmo quando o exame quimiocitológico é normal. Foi destacada a importância da realização de punção lombar na avaliação do recém-nascido com suspeita de sepse.

Para o diagnóstico precoce de meningite bacteriana, estudos recentes destacam a importância da avaliação da concentração de citocinas no LCR. Sabe-se que o aumento dos níveis líquidos de $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ ou IL-6 pode ocorrer mesmo antes da alteração dos indicadores inflamatórios rotineiramente analisados, como número de células, proteinorraquia e glicorraquia (Mukai et al., 2006, Krebs et al., 2005,). Krebs et al. (2001) demonstraram que os recém-nascidos com meningite bacteriana mostraram aumento significativo de $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ e IL-6 no LCR, em relação a neonatos sem meningite, sugerindo que os níveis líquidos destas citocinas sejam utilizados no diagnóstico precoce da doença. Os autores observaram que aumento dos níveis líquidos de citocinas nos neonatos com meningite bacteriana ocorreu independentemente da idade gestacional, mostrando que mesmo os recém-nascidos pré-termo produzem citocinas na vigência de infecção do sistema nervoso central.

Os agentes etiológicos mais freqüentemente identificados no LCR de 34 pacientes com cultura positiva em nossa casuística foram enterobactérias em 14 (41,0%), seguido de *Streptococcus* B em 6 (17,6%) e outros sorotipos de *Streptococcus* em 6 (17,6%). O *Streptococcus* B não ocorreu entre os recém-nascidos de baixo peso, sugerindo que, neste grupo de neonatos, a meningite esteve mais associada à infecção de origem hospitalar do que à transmissão vertical. A *Neisseria meningitidis*, considerada agente raro de infecção do sistema nervoso na faixa etária neonatal, foi observada em 3 (8,8%) neonatos. O predomínio de enterobactérias por nós observados, concorda com outros estudos (Zaki et al., 1990; Zanelli et al., 2000; Chang et al., 2004) que mostram serem estes os principais agentes etiológicos da meningite bacteriana no período neonatal nos países em desenvolvimento (Unhanand et al., 1993; Vergano et al., 2005).

As complicações ocorreram em uma freqüência expressiva de neonatos (49,4%), principalmente convulsões (29,9%), hemorragia intracraniana (16,1%) e hidrocefalia (13,8%) com mortalidade de 11,5%. Apesar da diminuição da mortalidade, em relação a trabalhos anteriores, realizados no mesmo Serviço, que mostraram taxas de letalidade de 29% (Feferbaum et al., 1987), e 26% (Krebs et al., 1996), as complicações ocorreram em 50% dos casos. Este comportamento concorda com vários autores (Garges et al., 2006), que chamam a atenção para a alta morbidade da meningite bacteriana neonatal (Krebs et al., 1996; Chang et al., 2004; Krebs et al., 2005; De Louvois et al., 2005), independentemente da diminuição da mortalidade. Estudo de vigilância nos anos de 2000 e 2001

mostrou mortalidade de 12,4% para meningite por *Streptococcus B* na Inglaterra e Irlanda e 8% nos Estados Unidos (Heath et al., 2002). Os autores constatarem que, apesar do declínio na mortalidade, a morbidade não mudou significativamente entre 1970 e 1990. A frequência e a gravidade das seqüelas nos neonatos sobreviventes de meningite evidenciam a importância das medidas de prevenção neste grupo de pacientes.

A diminuição da mortalidade observada em nossa casuística pode ser atribuída, em parte, à utilização de cefalosporinas de terceira geração no tratamento, aos avanços tecnológicos para o diagnóstico de imagem, e, provavelmente, ao maior índice de suspeita clínica da doença, possibilitando seu diagnóstico mais precoce. Contrariamente ao esperado, não verificamos associação entre óbito e peso de nascimento. Este fato pode ser explicado, em parte, pela gravidade da doença e pelo menor número de recém-nascidos de baixo peso, em relação aos recém-nascidos com peso ≥ 2500 g.

A principal complicação observada foi convulsão, principalmente entre os recém-nascidos com peso ≥ 2500 g ($p = 0,003$). É possível que a frequência maior de convulsões nestes recém-nascidos esteja relacionada à relativa maturidade de seu sistema nervoso, em relação aos recém-nascidos de baixo peso. A ocorrência de convulsão em neonatos com meningite é um dos principais fatores que agravam o prognóstico da doença.

Contrariamente ao esperado, não observamos associação estatística entre a frequência de complicações e o peso de nascimento. Porém, analisando separadamente a faixa de peso inferior a 1500 g, constatamos

que estes neonatos apresentaram frequência significativamente maior de hemorragia intracraniana. Devido à maior vulnerabilidade do cérebro destes pacientes, que geralmente apresentam vários fatores de risco para hemorragia intra-craniana, consideramos difícil avaliar a participação da infecção, na gênese do processo hemorrágico.

Entre os neonatos com cultura de LCR positiva, a mortalidade foi 20,5%, enquanto, entre os pacientes com cultura negativa somente 5,6% faleceram, havendo associação entre a presença de bactéria no LCR e complicações ($p=0,008$) ou óbitos ($p<0,043$). Outros autores também relatam associação entre cultura positiva de LCR, complicações e seqüelas na meningite bacteriana neonatal (De Louvois et al., 2005; Garges et al., 2006). É provável que a presença da bactéria ou de seus produtos no LCR esteja relacionada à manutenção da cascata de eventos inflamatórios que provocam na lesão do sistema nervoso. Krebs et al., (1995), em 55 crianças que apresentaram meningite neonatal, acompanhadas durante o tempo médio de 5 anos, observaram frequência significativamente maior de seqüelas neurológicas em neonatos que apresentaram cultura de LCR positiva.

Observamos que 50% dos óbitos ocorreram em neonatos com cultura positiva para enterobactérias, concordando com outros estudos que mostram variação da mortalidade conforme o tipo de bactéria isolada no LCR e destacam a maior virulência das enterobactérias (Sarman et al., 1995; Heath et al., 2003). A principal diferença observada entre os tipos de

bactérias é a composição da parede celular. A parede das bactérias Gram-positivas contém várias lâminas de peptidoglicano, englobando pelo menos 90% da sua estrutura e altas proporções de ácido teicóico, enquanto as bactérias Gram-negativas apresentam somente uma lâmina de peptidoglicano, que constitui 5 a 20% da sua parede e ausência de ácido teicóico. A endotoxina das bactérias Gram-negativas consiste em moléculas de lipopolissacarídeo acopladas à porção externa da membrana celular. (Giroir, 1993; Zivot e Hoffman, 1995). Krebs et al. (2005) observaram níveis líquidos de IL-6 significativamente mais elevados nos neonatos com meningite por bactérias Gram-negativas, sugerindo maior intensidade do processo inflamatório.

Devido à gravidade da meningite bacteriana no recém-nascido, preconiza-se a repetição da punção lombar de 24-72 horas após o início do tratamento, para verificar a evolução dos achados quimiocitológicos e a negativação da cultura do LCR. A ausência de melhora do exame do LCR indica falha terapêutica, persistência da infecção, ou presença de complicações, como ventriculite. Esta pode ocorrer especialmente com bactérias Gram-negativas mesmo com LCR estéril (Griesemer et al., 2004). Em nosso estudo, a frequência geral de ventriculite (10,3%), embora elevada, foi bastante inferior à observada em estudos anteriores realizados no mesmo Serviço (Feferbaum, 1987; Krebs et al., 2005), indicando um maior controle sobre as complicações da meningite.

O tempo de tratamento da meningite no período neonatal é superior ao de outras faixas etárias, devido à maior gravidade da doença no recém-nascido e ao risco de recorrência elevado, que varia de 7 a 21 % dos casos, mesmo após tratamento completo (Rennie, 1990). Recomenda-se que o antibiótico seja mantido durante pelo menos 14 a 21 dias após a negativação da cultura de LCR (Krebs et al., 2005; Heath et al., 2002) e também a realização sistemática de exame de LCR antes da suspensão do tratamento. Observamos em nosso estudo que os recém-nascidos de baixo peso necessitaram tratamento mais prolongado, provavelmente devido à maior vulnerabilidade do sistema nervoso deste grupo de neonatos, que favorece a maior gravidade do processo infeccioso.

O presente estudo mostra que, apesar da mortalidade da meningite bacteriana ter diminuído na última década (11%) em relação a estudos anteriores (26%), a taxa de complicações foi elevada, independentemente do peso de nascimento, relacionando-se fortemente com a presença de bactéria no LCR. Devido à dificuldade do diagnóstico precoce, consideramos de grande importância manter um alto índice de suspeita clínica de meningite em recém-nascidos com quadro clínico sugestivo de infecção. Esforços devem ser realizados no sentido de ampliar as medidas de prevenção da infecção perinatal e desenvolver métodos pouco invasivos e rápidos para o diagnóstico da doença.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nos permitiram chegar às seguintes conclusões:

- Foram identificadas bactérias no LCR em 39% dos neonatos, sendo 50% bactérias Gram-positivas e 50% Gram-negativas, não havendo diferença do tipo de bactéria em relação ao peso de nascimento.
- Os agentes etiológicos mais freqüentemente identificados no LCR foram as enterobactérias (41%), seguidas de *Streptococcus B* (17,5%), *Streptococcus não B* (17,5%), *Staphylococcus aureus* (11,7%), *Neisseria meningitidis* (8,8%) e *Enterococcus faecalis* (3,0%).
- Os sinais e sintomas predominantes foram inespecíficos, com achados neurológicos em 35% dos casos. A freqüência maior de achados neurológicos nos recém-nascidos com peso ≥ 2500 g, sugere maior grau de maturidade do sistema nervoso central nestas crianças.
- Embora a mortalidade tenha sido inferior à observada em estudos anteriores no mesmo Serviço, a freqüência de complicações foi alta, independentemente do peso de nascimento.

- A presença de bactéria no LCR associou-se à maior frequência de convulsões e mortalidade.
- A necessidade de manutenção do tratamento por tempo mais prolongado nos recém-nascidos de baixo peso sugere maior gravidade da doença neste grupo de neonatos.

ANEXO 1 - Distribuição do peso de nascimento em 34 recém-nascidos com meningite bacteriana e cultura de LCR positiva.

Peso (g)	N	%
≥ 2500	26	76,4
1500 – 2499	5	14,7
< 1500	3	8,8

ANEXO 2 - Distribuição percentual dos grupos de recém-nascidos segundo o gênero e a idade gestacional em 34 recém-nascidos com meningite bacteriana e cultura de LCR positiva.

		Peso de nascimento (g)		Total	p
		< 2.500	≥ 2.500		
		N (%)	N (%)	N (%)	
Gênero	Feminino	04 (12,0)	11 (32,0)	15 (44,0)	1,000
	Masculino	04 (12,0)	15 (44,0)	19 (56,0)	
	Total	08 (24,0)	26 (76,0)	34 (100,0)	
Idade gestacional (sem.)	≥ 37	06 (18,0)	03 (9,0)	09 (26,0)	0,0014
	< 37	02 (6,0)	23 (68,0)	25 (74,0)	
	Total	08 (24,0)	26 (76,0)	34 (100,0)	

ANEXO 3 - Sinais e sintomas em 34 recém-nascidos com meningite bacteriana e cultura de LCR positiva

Sinais e sintomas	Peso de nascimento (g)		Total N=34 N (%)	p
	< 2.500 N=8 N (%)	≥ 2.500 N=26 N (%)		
Febre	3 (37,5)	19 (73,1)	22 (64,7)	0,090
Convulsões	0 (0,0)	15 (57,7)	15 (44,1)	0,005
Fontanela abaulada	1 (12,5)	13 (50,0)	14 (41,8)	0,102
Irritabilidade	1 (12,5)	11 (42,3)	12 (35,3)	0,210
Recusa alimentar	1 (12,5)	9 (34,6)	10 (29,4)	0,385
Letargia	2 (25,0)	7 (26,9)	9 (26,5)	1,000
Gemência	1 (12,5)	8 (30,8)	9 (26,5)	0,403
Taquipnéia	1 (12,5)	6 (23,1)	7 (20,6)	1,000
Vômitos	3 (37,5)	4 (15,4)	7 (20,6)	0,315
Cianose	0 (0,0)	6 (23,1)	6 (17,6)	0,297
Icterícia	2 (25,0)	1 (3,8)	3 (8,8)	0,131
Lesões cutâneas	2 (25,0)	1 (3,8)	3 (8,8)	0,131
Apnéia	1 (12,5)	1 (3,8)	2 (5,9)	0,420
Distensão abdominal	2 (25,0)	0 (0,0)	2 (5,9)	0,449
Diarréia	0 (0,0)	2 (7,7)	2 (5,9)	1,000
Hemograma alterado	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (2,9)	0,235
Opistótono	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (2,9)	0,235
Hipotermia	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (2,9)	0,235

ANEXO 4 - Frequência de complicações segundo o peso de nascimento em pacientes com LCR positivo

Complicações	Peso de nascimento (g)			p
	< 2500 N=8 N (%)	≥ 2500 N=26 N (%)	Total N=34 N (%)	
Convulsões	0 (0,0)	15 (57,7)	15 (44,1)	0,005
Óbito	3 (3,5)	4 (15,3)	7 (20,5)	0,315
Hidrocefalia	1 (12,5)	5 (19,2)	6 (17,6)	1,000
Ventriculite	1 (12,5)	5 (19,2)	6 (17,6)	1,000
Hemorragia intracraniana	1 (12,5)	2 (7,6)	3 (8,8)	1,000
Trombose de seio venoso	0 (0,0)	2 (7,6)	2 (5,8)	1,000
Isquemia cerebral	0 (0,0)	2 (7,6)	2 (5,8)	1,000
SSIHAD	0 (0,0)	2 (7,6)	2 (5,8)	1,000
Abscesso cerebral	0 (0,0)	1 (7,6)	1 (2,9)	1,000

ANEXO 5 - Resultado da hemocultura em 34 recém-nascidos com cultura de LCR positiva

Hemocultura	Peso de nascimento (g)		Total
	< 2500 N=8 N (%)	≥ 2500 N=26 N (%)	
<i>Klebsiella sp</i>	1 (12,5)	1 (3,8)	2 (5,9)
<i>Streptococcus B</i>	0 (0,0)	2 (7,7)	2 (5,9)
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (2,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (2,9)
<i>Escherichia coli</i>	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (2,9)
<i>Acinetobacter sp</i>	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (2,9)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (2,9)
<i>Pseudomonas sp</i>	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (2,9)
<i>Enterobacter sp</i>	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (2,9)
Cultura negativa	3 (37,5)	20 (77,0)	23 (67,6)
Cultura positiva	5 (62,5)	6 (23,0)	11 (32,3)

ANEXO 6 – Resultado do exame de LCR, da hemocultura e complicações em neonatos com meningite

	LCR	CASO	COMPLICAÇÃO		HEMOCULTURA	CASO	COMPLICAÇÃO		Total
			AUSENTE	PRESENTE			AUSENTE	PRESENTE	
<i>Streptococcus B</i>	6	22,35,53,56,57,77	77	22,35,53,56,57	3	52,56,77	52,77	56	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	14,18,31,47		14,18,31,47	4	1,11,30,31	1,11,30	31	7
<i>Klebsiella sp</i>	3	13,65,66	66	13,65	4	8,13,15,65	8	13,15,65	7
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>					6	18,38,69,70,71,80	38,7	18,69,71,80	6
<i>Acinetobacter sp</i>	3	41,63,83	41,63	83	1	83		83	3
<i>Neisseria meningitidis</i>	3	16,48,87	87	16,48	1	87	87		3
<i>Escherichia coli</i>	2	43,85	43,85		1	85	85		2
<i>Enterobacter sp</i>	1	64		64	1	14		14	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	4,19		4,19					2
<i>Streptococcus viridans</i>	2	49,55	49	55					2
<i>Alcaligenes sp</i>	1	76		76					1
Bacilo Gram-negativo	1	46	46						1
<i>Citrobacter sp</i>	1	17		17					1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	12		12					1
<i>Proteus sp</i>	1	10		10					1
<i>Streptococcus mitis</i>	1	60	60						1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	51		51					1
<i>Serratia sp</i>	1	10		10					1
<i>Pseudomonas sp</i>					1	76		76	1

ANEXO 7 – Sinais e sintomas em 87 neonatos com meningite bacteriana

SINAIS E SINTOMAS	CASOS	Total
Febre	4,10,12,13,17,19,20,22,35,43,46,48,49,51,55,56,60,63,77,83,85,87	22
Convulsões	4,12,13,16,17,18,19,20,22,35,51,53,55,57,64	15
Fontanela Abaulada	4,10,12,13,14,16,17,19,48,51,53,64,85,87	14
Irritabilidade	10,12,14,16,19,20,22,56,60,64,77,87	12
Gemência	12,13,18,20,22,48,51,57,87	9
Recusa Alimentar	10,14,16,18,19,22,49,51,55	9
Letargia	4,10,16,18,31,51,55,66,76	9
Vômitos	17,41,51,57,65,76,77	7
Taquipnéia	4,13,18,48,51,57,87	7
Cianose	4,12,13,16,17,57	6
Choque	4,12,14,16,18,76	6
Lesões cutâneas	31, 66,76	3
Icterícia	22, 31, 65	3
Apnéia	4,47	2
Distensão Abdominal	65,87	2
Diarréia	14,43	2
Alteração laboratorial	41	1
Hipotermia	76	1
Opistótono	87	1

ANEXO 8 – Tipo de complicações em 87 neonatos com cultura de LCR positiva

LCR POSITIVO		TOTAL
COMPLICAÇÕES	CASOS	
Convulsões	4,12,13,16,17,18,19,20,22,35,51,53,55,57,64	15
Óbito	14,16,31,48,53,65,76	7
Hidrocefalia	4,10,19,20,64,83	6
Ventriculite	4,10,20,56,64,83	6
Choque	4,14,16,18	4
Hemorragia	13,18,47	3
Trombose de seio	22,51	2
SSIHAD	18,51	2
Isquemia cerebral	19,22	2
Abscesso cerebral	19	1
Def.de audição	55	1

ANEXO 9 – Frequência anual de meningite na UCINE em 11 anos

ANO	NÚMERO DE INTERNAÇÕES	TOTAL MENINGITE (%)
1994	330	21
1995	269	13
1996	348	7
1997	318	9
1998	337	8
1999	328	12
2000	283	14
2001	283	18
2002	284	15
2003	284	13
2004	329	6
TOTAL	3393	136

ANEXO 10 - Investigação de Meningite em RN internados em UTI Neonatal

Caso	Registro Hospitalar	Nome	Data de internação	Idade	sexo	Idade gestacional	Peso de nascimento
1	6099803E	AASO	3/5/2002	17	M	38	3165
2	6051986E	ACJF	18/9/1994	22	F	T	2900
3	13569728E	ACJMS	4/3/2002	27	F	T	2850
4	6049307G	ALS	28/3/1994	17	M	36	2860
5	6057276F	ASP	14/9/1995	12	F	41	2850
6	6087409I	BBL	30/11/2003	2	F	T	2470
7	6077063H	BLSC	30/4/1999	20	M	34	2010
8	6091188K	BSF	16/1/2001	9	F	36	2480
9	6102478K	BSG	30/3/2000	26	F	29	1185
10	6055759J	CEAS	7/6/1995	22	M	8 m	2650
11	6102317A	CGO	28/3/2000	1	M	34	2550
12	6063053D	CHFM	17/10/1996	9	M	40	3050
13	6057777G	CPO	26/10/1995	7	M	T	2650
14	6050925G	CRM	11/7/1994	14	M	T	2500
15	6082685F	CSRC	13/9/2002	1	F	32	1510
16	6113679B	DCBS	1/8/2000	12	F	38	2900
17	6055396F	DGS	16/5/1995	14	M	T	3700
18	6094859I	DLR	19/1/2000	5	M	39	4810
19	6057628C	DMF	12/10/1995	20	F	T	3640
20	6070577E	DMS	1/4/1998	15	M	38	3650
21	60808118B	EAS	18/8/1999	21	M	36	2580
22	6094962I	EDBS	6/8/2001	15	M	T	2920
23	6084736F	ESA	10/1/2003	5	F	39	2710
24	6085073I	FHSJ	31/1/2003	8	M	37	2535
25	6075774H	FRS	25/2/1999	18	F	39	3115
26	6091304I	FSS	26/10/2003	0	M	32	1100
27	6093372B	GBAB	16/5/2001	10	M	33	1495
28	6091794J	GBBS	20/2/2001	4	M	T	3100
29	6069472H	GBFA	16/1/1998	9	M	T	3970
30	6081957F	GFC	1/10/1999	7	M	T	3720
31	6094004F	GMM	13/6/2001	25	M	39	2490
32	6089793J	GSS	2/10/2003	7	F	T	4060
33	3293207J	GSSS	8/6/1999	24	F	T	3170
34	13492518G	GVS	22/5/2003	7	F	T	2420
35	6081535H	HSG	26/7/2002	9	F	40	3190
36	6078483C	IAO	13/7/1999	11	F	T	3755
37	6084838K	IBSA	15/1/2003	1	M	29	1160
38	3282719G	IMQ	26/3/1999	17	F	T	3710
39	6097015I	INS	21/11/2001	11	F	T	3450
40	13594602F	JAOP	2/9/2003	14	M	T	3220
41	6102505I	JKP 1ºG	23/3/2004	1º	F	34	1260
42	6108235D	JNLS	27/10/2004	0	F	28	1330
43	6052707I	JSG	1/11/1994	8	F	T	3500
44	6083891E	JSM	16/11/2002	5	F	35	1650
45	6087938C	LAS	6/7/2003	0	M	25	850

continua

continuação

Caso	Registro Hospitalar	Nome	Data de internação	Idade	sexo	Idade gestacional	Peso de nascimento
46	6068208C	LB	15/10/1997	18	M	T	3160
47	6048150A	LCA	11/1/1994	6	F	32	1330
48	6054702D	LCFS	24/3/1995	18	F	T	2500
49	6091513J	LGO	4/2/2001	22	M	30	1920
50	6075650K	LSL	18/2/1999	28	F	T	3145
51	6068140C	LTR	11/10/1997	18	F	T	2630
52	6099084A	MASA	29/3/2002	0	F	31	1045
53	6055037B	MÊS	19/4/1995	3	F	38	3550
54	6096588C	MESP	29/10/2001	5	F	T	3410
55	6054977C	MGA	13/4/1995	11	F	39	3500
56	6060759G	MHGB	17/5/1996	18	M	T	2640
57	6057888J	MJPN	6/11/1995	3	F	T	2810
58	3218344I	MKAC	22/11/1997	12	F	T	3900
59	6092131F	MSL	12/3/2001	10	F	34	1720
60	6097235F	MVB	3/12/2001	24	M	T	3175
61	6099850D	NAOS	7/5/2002	0	F	29	1260
62	6086943J	PC	19/5/2003	3	M	31	1615
63	6057227I	PHP	15/9/1995	7	M	36	2720
64	6053638I	RAC	7/1/1995	15	M	T	3050
65	6118200A	RAR	23/9/2000	4	F	34	1900
66	6117319A	RCM	14/9/2000	3	F	39	3180
67	6089839G	RTA	6/10/2003	0	F	33	2220
68	6052097J	RKPS	23/9/1994	1º	F	33	1100
69	13522630G	RN DESC	24/11/2000	1	F	T	2850
70	6070230C	RN ENP	12/3/1998	0	F	32	1935
71	6068062J	RN GCS	7/10/1997	25	M	T	3730
72	6070592D	RN KSS	17/4/1998	15	M	36	2250
73	6098550J	RN MRSL	19/2/2000	8	F	34	1390
74	13613986A	RN PLC	13/1/2004	22	M	34	1920
75	6090050D	RN SMVA	9/11/2000	7	F	T	3390
76	6105255C	RN STO	24/5/2000	6	M	35	2430
77	6087568J	SCO	17/6/2003	10	F	38	3560
78	6078589D	SDOS	16/7/1999	10	F	T	3220
79	6084618C	SEAO	30/12/2002	0	F	32	1150
80	6077556J	SMS	24/5/1999	0	F	33	2000
81	6109076E	SPS	4/12/2004	17	F	34	2200
82	3271307F	TDS	30/12/1998	16	M	T	3690
83	6078217F	TO	26/6/1999	1	F	31	1070
84	6084942J	TOM	23/1/2003	1	F	32	1340
85	3198086J	TPS	16/6/1997	14	M	39	2640
86	6094317J	TSS	14/1/2000	17	F	39	3860
87	13543898K	VDRT	4/7/2001	29	M	38	2270

REFERÊNCIAS

De acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Ashwal S, Stringer W, Tomasl L, Schneider S, Thompson J, Perkin R. Cerebral blood flow and carbon dioxide reactivity in children with bacterial meningitis. *J Pediatr*. 1990;117:523-30.

Badger JL, Stins MF, Kim KS. *Citrobacter freundii* invades and replicates in human brain microvascular endothelial cells. *Infect Immun*. 1999;67:4208-15.

Baumeister FAM, Hofer M, Küster H, Belohradsky BH. CSF interleukin-6 in neonatal *Citrobacter* ventriculitis after meningitis. *Infection*. 2000;28:243-5.

Bell AH, Brown D, Halliday HL, McClure G, McCreid M. Meningitis in the newborn: a 14 year review. *Arch Dis Child*. 1989;64:873-4.

Berman PH, Banker BQ. Neonatal meningitis: a clinical and pathological study of 29 cases. *Pediatrics*. 1966;38:6-24.

Biéler-Niederer E. Méningites purulentes du nouveau-né: étude rétrospective dans un service de pédiatrie, 1967-1978. *Helv Paediatr Acta*. 1979;34:563-76.

Bonacorsi S, Houdoin V, Bingen E. Facteurs de virulence associés à *E.coli* responsable de méningites néonatale. *Arch Pédiatr*. 2001;(8 Suppl 4):726-31.

Bretón JR, Peset V, Morcillo F, Cano J, Sarrión A, Perez-Belles C, Gobernado M. Meningitis neonatal por *Enterococcus* spp: presentación de cuatro casos. *Enferm infecc Microbiol Clin*. 2002;20:443-7.

Calderón E, Hernandez M, Gonzales N, Cob C, Martínez E. Meningoventriculitis neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1977;34:117-28.

Cervantes-Pardo A, Tauler-Girona MC, Lopez-Soler C, Puche-Mira A, Casas Fernandez C, Rodriguez-Costa T. Meningitis neonatal. Estudio de 28 casos y revision de sus secuelas a los cinco anos. *An Esp Pediatr*. 1988;28:503-7.

Chang CJ, Chang WN, Huang LT, Huang SC, Chang YC, Hung PL, . Lu CH, Chang CS, Cheng BC, Lee PY, Wang KW, Chang HW. Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors. *Brain Dev*. 2004;26:168-75.

Cheung M, Pelot M, Nadarajah R, Kohl S. Neonate with late onset *Streptococcus bovis* meningitis: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:891-3.

Chin KC, Fitzhardinge PM. Sequelae of early-onset group B hemolytic streptococcal neonatal meningitis. *J Pediatr*. 1985;106:819-22.

Cussen LJ, Ryan GB. Hemorrhagic cerebral necrosis in neonatal infants with enterobacterial meningitis. *J Pediatr*. 1967;71:771-6.

Daoud AS, Batieha A, Al-sheyyab M, Abuekteish F, Obeidat A, Mahafza T. Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. *Eur J Pediatr*. 1999;158:230-3.

De Louvois J, Halket S, Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: sequelae at 5 years of age. *Eur J Pediatr*. 2005;164:730-4

Dellagrammaticas HD, Christodoulou CH, Megaloyanni E, Papadimitriou M, Kapetanakis J, Kourakis G. Treatment of gram-negative bacterial meningitis in term neonates with third generation cephalosporins plus amikacin. *Biol Neonate*. 2000;77:139-46.

Désinor OY, Silva JLZ, Menos MJD. Neonatal Sepsis and Meningitis in Haiti. *J Trop Pediatr*. 2004;50:48-50.

Doctor BA, Newman N, Minich NM, Taylor HG, Fanaroff AA, Hack M. Clinical outcomes of neonatal meningitis in very-low-birth-weight infants. *Clin Pediatr*. 2001;40:473-80.

Drinkovic D, Pottumarthy S, Knight D, Morris AJ. Neonatal coagulase-negative staphylococcal meningitis: a report of two cases. *Pathology*. 2002;34:586-8.

Dulkerian SJ, Kilpatrick L, Costarino Jr AT, Mccawley L, Fein J, Corcoran L, Zirin S, Harris MC. Cytokine elevations in infant with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr*. 1995;126:872-6.

Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, Tyson JE, Philips JB, Edwards W, Lucey JF, Catz CS, Shankaran S, Oh W. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:593-8.

Feferbaum R. *Contribuição ao estudo das meningites bacterianas no período neonatal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1987.

Feferbaum R, Vaz FAC, Krebs VLJ, Diniz EMA, Ramos SRTS, Manissadjian A. Meningite bacteriana no período neonatal: evolução clínica e complicações em 109 casos. *Arq Neuropsiquiatr*. 1993;51:72-9.

Franco SM, Cornelius VE, Andrews BF. Long-term outcome of neonatal meningitis. *Am J Dis Child*. 1992;146:567-71.

Friedland R, Jafari H, Ehrett S, Rinderknecht S, Paris M, Coulthard M, Olsen K, Mccracken GH. Comparison of endotoxin release by different antimicrobial agents and the effect on inflammation in experimental *Escherichia coli* meningitis. *J Infect Dis*. 1993;168:657-62.

Garges PH, Moody MA, Cotton CM, Smith B, Tiffany KF, Lenfestey R, Li JS, Fowler VG, Benjamin DK. Neonatal Meningitis: What is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*. 2006;117:1094-00.

Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial Infections among Neonates in high-risk Nurseries in United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics*. 1996;98:357-61.

Gazzolo D, Grutzfeld D, Michetti F, Toesca A, Lituanica M, Bruschettini M, Dobrzanska, Bruschettini P. Increased S100B in cerebrospinal fluid of infants with bacterial meningitis: relationship to brain damage and routine cerebrospinal fluid findings. *Clinical Chemistry*. 2004;50:941-44

Gilles FH, Jammes JL, Berenberg W. Neonatal meningitis: the ventricle as a bacterial reservoir. *Arch Neurol*. 1977;34:560-2.

Giroir BP. Mediators of septic shock: new approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. *Crit Care Med*. 1993;21:780-9.

Griesemer D. Neonatal Meningitis. *Emedicine*. 2004

Haltensen A, Ceska M, Brandtzarg P, Redl H, Naess A, Waage A. Interleukin-8 in serum and cerebrospinal fluid from patients with meningococcal disease. *J Infect Dis*. 1993;167:471-4.

Handa S. Concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-8 and TNF- α in cerebrospinal fluid from children with septic or aseptic meningitis. *Kurume Med J*. 1992;39:237-65.

Harvey D, Holt DE, Bedford H. Bacterial meningitis in the newborn: a prospective study of mortality and morbidity. *Semin Perinatol*. 1999;23:218-25.

Hauck W, Samlalsingh-parke J, Glibetic M, Ricard G, Beaudoin MC, Noya FJD, Aranda JV. Deregulation of cyclooxygenase and nitric oxide synthase gene expression in the inflammatory cascade triggered by experimental group B streptococcal meningitis in the newborn brain and cerebral microvessels. *Semin Perinatol*. 1999;23: 250-60.

Heath PT, Yusoff NKN, Baker JC. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2003;88:F173-8.

Herrman C. Meningitis in the newborn, with report of a case. *Arq Pediatr*. 1915;v.8, 583-6.

Hervas JA, Alomar A, Salvá F, Reina J, Benedí VJ. Neonatal Sepsis and Meningitis in Mallorca, Spain, 1977-1991. *Clin Infect Dis*. 1993;16:719-24.

Huang S, Stins MF, Kim KS. Bacterial penetration across the blood-brain barrier during the development of neonatal meningitis. *Microbes infect*. 2000;1237-44.

Inder T, Mocatta T, Darlaw B, Spencer C, Sentilmoban R, Winterbourn CC, Volpe JJ. Markers of oxidative injury in the cerebrospinal fluid of a premature infant with meningitis and periventricular leukomalacia. *J Pediatr*. 2002;145:617-21.

Isoyama K, Imai M, Yamada K. Rebound cerebrospinal fluid pleocytosis with elevated cytokine levels during recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy for purulent meningitis. *Pediatr Int*. 1999;41:304-6.

Kaplan SJ. Adjuvant therapy in meningitis. *Adv. Pediatr. Infect. Dis.* 1995;10:167-83

Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO (Eds.). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p.601-56.

Klinger G, Chin CN, Beyene J, Perlman M. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2000;106:477-82.

Krcmery Jr V, Filka J, Uher J, Kurak H, Šagát T, Tuharský J, Novák I, Urbanová T, Kralinský K, Mateicka F, Krcmeryová T, Jurga L, Šulcová M, Štencl J, Krúpova I. Ciprofloxacin in treatment of nosocomial meningitis in neonates and in infants: report of 12 cases and review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;35:75-80.

Krebs VLJ, Ceccon MEJ, Feferbaum R. Sepsis no período neonatal. In: Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatrica básica*. São Paulo: Sarvier; 2002. p.560-3

Krebs VLJ, Chieffi LN, Ceccon MEJR, Diniz EMA, Feferbaum R, Takeuchi CA, Marques-dias MJ, Carneiro JDA, Vaz FA. C. Meningite neonatal por *Streptococcus pyogenes* e trombose de seio sagital. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998a;56:829-32.

Krebs VLJ, Damiani D, Diniz EMA, Ceccon MEJR, Yoshimoto C, Aguiar IF, Setian N, Ramos JLA, Vaz FAC. Central diabetes insipidus as a complication of neonatal pathology: report of three cases. *Acta Paediatr Jpn.* 1998b;40:146-9.

Krebs VLJ, Diniz EMA, Ceccon MEJ, Mangini NN, Ramos JLA, Vaz FAC. Secuelas auditivas de la meningitis bacteriana neonatal: estudio de 32 recién-nacidos. *Bol Med Hosp Inf Mex.* 1997a;54:369-74.

Krebs VLJ, Diniz EMA, Vaz FAC, Marques-Dias MJ, Takiguti C, Ramos JLA. Meningite bacteriana neonatal: estudo prospectivo da evolução a longo prazo de 55 crianças. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996;54:75-81.

Krebs VLJ, Diniz EMA, Vaz FAC. Seqüelas neurológicas de meningite bacteriana neonatal. *Pediatrics (São Paulo)*. 1997b;19:43-56.

Krebs VLJ, Diniz EMA, Yamada MM, Ceccon MEJ, Vaz FAC. Serious bacterial infection in newborns with fever without source. In: *International Congress on New Technologies in Reproductive Medicine Neonatology and Gynecology*, Porto Conte, 1999. Proceedings. Bologna, Monduzzi, 1999. p.517-9.

Krebs VLJ, Okay TS, Okay Y, Vaz FAC. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of newborn with bacterial meningitis. *Neonatal Intensive Care*. 2005;18:51-5.

Krebs VLJ, Taricco LD. Fatores de risco para meningite bacteriana no recém-nascido. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(3-A):630-4.

Krebs VLJ. *Análise do fator de necrose tumoral- α , da interleucina-1 β e da interleucina-6 no líquido cefalorraqueano de recém-nascidos com meningite bacteriana*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2001

Krebs VLJ. *Seguimento a longo prazo de 55 crianças que apresentaram meningite bacteriana neonatal*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1993.

Ling EWY, Noya FJD, Ricard G, Beharry K, Mills EL, Aranda JB. Biochemical mediators of meningeal inflammatory response to group B *Streptococcus* in the newborn piglet model. *Pediatr Res*. 1995;38:981-7.

McCracken Jr GH. Neonatal septicemia and meningitis. *Hosp Pract*. 1976;11:89-97.

McCracken Jr GH, Mize SG. A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative enteric meningitis of infancy. *J Pediatr*. 1976;89:66-72.

McCracken Jr GH, Mustafa MM, Ramilo O, Olsen KD, Risser RC. Cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor concentrations and outcome from neonatal gram-negative enteric bacillary meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:155-9.

McCracken Jr GH, Sarff LD. Endotoxin in cerebrospinal fluid: detection in neonates with bacterial meningitis. *JAMA*. 1976;235:617-20.

McCracken Jr GH, Sarff LD, Glode MP, Mize SG, Schiffer MS, Robbins JB, Gotschlich EC, Orskov I, Orskov F. Relation between *Escherichia coli* K₁ capsular polysaccharide antigen and clinical outcome in neonatal meningitis. *Lancet*. 1974;2:246-50.

Mukai AO, Krebs VL, Bertoli CJ, Okay TS. TNF-alpha and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children. *Pediatr Neurol*. 2006;34:25-9.

Mustafa MM, Lebel MH, Ramilo O, Olsen HD, Reisch JS, Beutler B, McCracken Jr GH. Correlation of interleukin-1 β and cachectin concentrations in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis *J Pediatr*. 1989;115:208-13.

Nel E. Neonatal meningitis: mortality, cerebrospinal fluid, and microbiological findings. *J Trop Pediatr*. 2000;46:237-9.

Otila E. Studies on the cerebrospinal fluid in premature infants. *Acta Paediatr Scand*. 1948;35(Suppl 8):1-10.

Overall Jr JC. Neonatal bacterial meningitis: analysis of predisposing factors and outcome compared with matched control subjects. *J Pediatr*. 1970;76:499-511.

Pardridge WM. Blood-brain barrier biology and methodology. *J Neurovirol*. 1999;5:556-69.

Park WS, Chang YS, Lee M. The efficacy of pentoxifylline as an anti-inflammatory agent in experimental *Escherichia coli* meningitis in the newborn piglet. *Biol Neonate*. 2000;77:236-42.

Park WS, Chang YS, Ko SY, Kang MJ, Han JM, Lee M. Efficacy of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody as an adjunctive therapy in experimental *Escherichia coli* meningitis in the newborn piglet. *Biol Neonate*. 1999;75:377-87.

Persson E, Trollfors B, Brandberg LL, Tessin I. Septicaemia and meningitis in neonates and during early infancy in the Göteborg area of Sweden. *Acta Paediatr*. 2002;91:1087-92.

Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis in the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am*. 1999;13:711-33.

Prasadarao NV, Wass CA, Stins MF, Kim KS. Outer membrane protein A-promoted actin condensation of brain microvascular endothelial cells is required for *Escherichia coli* invasion. *Infect Immun*. 1999;67:5775-83.

Quagliarello VJ, Scheld WM. New perspectives on bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 1993;17:603-10.

Quagliarello VJ, Wispelwey B, Long JR WJ, Scheld WM. Recombinant human interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat: characterization and comparison with tumor necrosis factor. *J Clin Invest.* 1991;87:1360-6.

Quagliarello VJ, Scheld WM. Review: recent advances in the pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Am J Med Sci.* 1986;292:306-9.

Rennie GGJ. Antibiotic treatment of suspected neonatal meningitis. *Arch Dis Child.* 1990;65:1-2.

Rico MO, Lletget WC, Gállego MG, Comos JB, Pujol AN. Valor del examen de la placenta. A propósito de un caso de meningitis neonatal. *An Esp Pediatr.* 2002;57:271-2.

Rodriguez AF, Kaplan SL, Mason Jr EO. Cerebrospinal fluid values in the very low birth weight infant. *J Pediatr.* 1989;116:971-4.

Sarman G, Moise AA, Edwards MS. Meningeal inflammation in neonatal Gram-negative bacteremia. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:701-4.

Shahar E, Brand N, Barzilay Z. Fatal neonatal central nervous system infection caused by *Citrobacter diversus*. *Isr J Med Sci.* 1981;17:370-1.

Sidas D, Mallucci C, Pilling D, Yoxall CW. Neonatal brain abscess -- potential pitfalls of CT scanning. *Childs Nerv Syst.* 2003;19:57-9.

Speer CP, Hauptmann D, Stubbe P, Gahr M. Neonatal septicemia and meningitis in Göttingen, West Germany. *Pediatr infect Dis.* 1985;4:36-41.

Spina-França A. Líquido cefalorraqueano. In: Tolosa A, Canelas HM. (eds.). *Propedêutica neurológica*. 2a ed. São Paulo: Fundo Editorial Prociencx; 1971. p.443-65.

Stevens JP, Eames M, Kent A, Halket S, Holt D, Harvey D. Long term outcome of neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2003;88:179-84.

Täuber MG, Sachdeva M, Kennedy SL, Lortscher H, Lesslauer K. Neurotoxicity in neuronal cells caused by cerebrospinal fluid from pneumococcal and gram-negative meningitis. *J Infect Dis*. 1992;166:1045-50.

Unhanand M, Mustafa MM, Mccracken Jr GH, Nelson JD. Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. *J Pediatr*. 1993;122:15-21.

Vaz FAC. *Contribuição para o estudo do líquido cefalorraqueano de recém-nascidos pré-termo sadios*. [Livre-Docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1975.

Vergano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2005;90:F220-4.

Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 4a ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p.774-812: Bacterial and fungal intracranial infections.

Watson DG, Purulent neonatal meningitis. A study of forty-five case. *J Pediatr*. 1957; v.50, 352-60.

Wolf H, Hoepffner L. The cerebrospinal fluid in the newborn and premature infant. *World Neurol*. 1961;2:871-3.

Zaki M, Daoud AS, Al Saleh Q, Al RassoL MM. Bacterial meningitis in the newborn: a Kuwait experience. *J Trop Pediatr*. 1990;36:63-5.

Zanelli S, Gillet Y, Stamm D, Lina G, Floret D. Méningites bactériennes du nourisson âgé de une à huit semaines. *Arch Pediatr*. 2000;7(Suppl 3):565-71.

Zivot JB, Hoffman WD, Pathogenic effects of endotoxin. *N. Horiz*. 1995;3:267-75