

## MENINGITE BACTERIANA NEONATAL

AGENTES ETIOLÓGICOS EM 109 CASOS DURANTE PERÍODO DE DEZ ANOS

SONIA R. T. SILVA RAMOS \* — RUBENS FEFERBAUM \*  
ANTRANIK MANISSADJIAN \*\* — FLÁVIO A. COSTA VAZ \*\*\*

**RESUMO** — A etiologia das meningites purulentas foi analisada em 109 recém-nascidos admitidos em unidade de cuidados intensivos neonatais durante período de dez anos. Bactérias foram recuperadas do LCR de 57 (52,2%) recém-nascidos. Verificou-se predomínio dos bacilos Gram-negativos isolados em 38 (34,9%); cocos Gram-positivos foram isolados em somente 12 (11,0%). Os microorganismos tidos como de contaminação hospitalar — *Klebsiella* sp, *Salmonella* sp, *Enterobacter* sp, *Pseudomonas* sp, *Flavobacterium meningosepticum* e *Serratia marcescens* responderam pela etiologia presumível em 38 (49,3%) dentre 77 pacientes com culturas positivas; foram isolados de 22 (7,0%) recém-nascidos com procedência hospitalar imediata e somente em 12 (34,3%) daqueles vindos diretamente do domicílio ( $X^2 = 4,08$ ;  $p < 0,05$ ). A letalidade foi significativamente maior nos pacientes com cultura de LCR positiva (47,45%), quando comparada àquela (18,4%) dos pacientes com cultura de LCR negativa ( $\chi^2 = 5,01$ ;  $p < 0,05$ ). A análise da casuística permite concluir pelo predomínio dos bacilos Gram-negativos, muitos deles de origem hospitalar. Recomenda-se a melhoria das condições de atendimento nos berçários e controle mais eficiente das infecções hospitalares.

**PALAVRAS-CHAVE:** recém-nascido, meningite bacteriana, etiologia.

**Bacterial meningitis in newborn infants: etiologic agents in 109 cases throughout ten years.**

**SUMMARY** — The etiology of purulent meningitis was investigated in 109 newborn infants admitted in a neonatal intensive care unit throughout a ten year period. Bacterial pathogens were isolated from the CSF in 57 (52.2%) neonates. There was a predominance of Gram-negative bacilli isolated in 38 (34.9%) neonates. Gram-positive cocci were isolated from CSF in only 12 (11.0%) neonates. Microorganisms associated with nosocomial septicemia and meningitis in neonates — *Klebsiella* sp, *Salmonella* sp, *Enterobacter* sp, *Pseudomonas* sp, *Flavobacterium meningosepticum* and *Serratia marcescens* — were responsible for presumptive etiology in 38 (49.3%) among 77 patients with positive cultures in "closed sites". They were isolated from 22 (57.0%) neonates with prior hospitalization but only from 12 (34.3%) neonates coming directly from their households ( $X^2 = 4.08$ ;  $p < 0.05$ ). The mortality rate was significantly higher in patients with positive CSF cultures (47.4%) in comparison to patients with negative cultures (18.4%) ( $X^2 = 5.01$ ;  $p < 0.05$ ). It is possible to conclude that Gram-negative bacilli, many of them of hospitalar origin, are the major pathogens in this study. An improvement on neonatal health care and a scrupulous control of neonatal nosocomial infections are recommended.

**KEY WORDS:** newborn infant, bacterial meningitis, etiology.

A meningite de etiologia bacteriana tem incidência maior no primeiro mês que em qualquer época posterior da vida<sup>12,13,27</sup>. Este fato é atribuído, atualmente, a inúmeros fatores, destacando-se entre eles a imaturidade imunológica do recém-nascido (RN)<sup>4,20</sup> e o aumento da sobrevivência dos prematuros, em espe-

Trabalho realizado na Unidade de Recém-Nascidos Externos do Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): \*Doutor em Medicina pela FMUSP; \*\*Professor Titular de Pediatria, Departamento de Pediatria, FMUSP; \*\*\*Professor Associado, Departamento de Pediatria, FMUSP.

Dr. Flávio Aurélio Costa Vaz — Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, FMUSP - Caixa Postal 8091 - 01065 São Paulo SP - Brasil.

cial aqueles de muito baixo peso, que exibem incidência bem maior da doença<sup>26,27</sup>. Também, a permanência prolongada dos RN doentes em unidades de cuidados especiais, sendo submetidos a procedimentos invasivos, facilita a exposição a diversos microorganismos durante a sua estadia no hospital<sup>1,20</sup>. Qualquer bactéria pode ser responsável pela etiologia da meningite neonatal, que varia conforme a época e os locais analisados<sup>5,6,9,11,13-15,29</sup>. Em consequência, seu estudo periódico e sistemático é de extrema importância para abordagem terapêutica imediata, visto que a esterilização precece do líquido cefalorraqueano (LCR) está diretamente relacionada ao prognóstico destes RN<sup>7,16</sup>.

Neste estudo, fazemos análise da etiologia das meningites purulentas em RN internados na Unidade de Recém-Nascidos Externos (URNE) do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcântara", em um período de dez anos.

#### PACIENTES E MÉTODOS

A casuística em estudo é composta de 109 crianças, com idades entre 0 e 30 dias de vida, internadas com diagnóstico de meningite bacteriana na URNE, entre janeiro-1977 a abril-1987. Foram excluídos do estudo os RN com infecções congênitas e aqueles com malformações do sistema nervoso central. As crianças eram procedentes de todo o Estado de São Paulo e, muitas vezes, foram encaminhadas por outros serviços de saúde devido à gravidade da doença e à falta de recursos específicos para seu tratamento; pertenciam às camadas menos favorecidas da população.

Os critérios diagnósticos para a caracterização da meningite bacteriana e para a inclusão do RN no estudo foram o exame quimio-citológico inicial do LCR com alterações na celularidade (maior que 20 células/mm<sup>3</sup> e predomínio de neutrófilos), na proteinorraquia (superior a 200 mg/dL) e na glicorraquia (inferior a 1/2 ou 2/3 da glicemia concomitante) e/ou presença de bactérias no esfregaço do LCR corado pelo Gram ou na cultura. O aumento da celularidade e da proteinorraquia, em análises quimio-citológicas posteriores, confirmaram o quadro de meningite purulenta e a manutenção do caso no estudo. O diagnóstico etiológico só foi considerado quando houve recuperação dos microorganismos no LCR. O isolamento de bactérias no sangue ou em «locais fechados» (urina, abscessos e derrame pleural, entre outros), caracterizou um diagnóstico presuntivo.

O estudo clínico da casuística foi do tipo retrospectivo, por verificação do prontuário das crianças selecionadas de acordo com os critérios mencionados.

A coleta do LCR foi realizada, na maioria dos pacientes, por punção lombar e, algumas vezes, por punção sub-occipital. O exame do LCR abrangeu contagem global de eritrócitos e leucócitos em câmara do tipo Fuchs-Rosenthal, expressando-se o número de células por mm<sup>3</sup>; a citomorfologia e a bioquímica foram feitas segundo as técnicas padronizadas por Spina-França<sup>24</sup>. A internação, foi colhido material para bacterioscopia e cultura do LCR, hemocultura, cultura de fezes, de urina e de outros locais, conforme houvesse evidência de focos infecciosos. Os espécimes foram processados de acordo com as técnicas rotineiras.

O esquema terapêutico utilizado foi variável, conforme a época avaliada.

Os dados foram analisados no Centro de Computação da Universidade de São Paulo, por meio de computador Burroughs B-6900, com o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences). Para a análise das tabelas 2x2, aqui apresentadas, foi utilizado o teste do qui-quadrado (X<sup>2</sup>), sendo fixado em 0,05 ou 5,0% (<0,05) o nível para a rejeição da hipótese de nulidade.

#### RESULTADOS

Durante o período de estudo foram internadas 109 crianças com diagnóstico de meningite bacteriana, o que representou 4,0% do total de 2733 crianças admitidas na URNE. Sessenta e cinco (59,6%) eram do sexo masculino e 44 (40,4%) do sexo feminino. À admissão, 26 (23,8%) tinham menos que 7 dias e 83 (76,2%) de 8 a 30 dias de idade, com média de 14,2 dias e moda de 13 dias. A média de idade no início da sintomatologia foi 10,1 dias e a moda 9 dias; 39 (38,2%) tinham menos que 7 dias, nos 102 casos em que foi possível recuperar essa informação.

O peso de nascimento pôde ser obtido em 99 crianças: a média foi 2958g e a moda 2900g, variando entre 950g e 5250g. Vinte e três (23,2%) pacientes tinham peso de nascimento menor que 2500g; à internação, 35 (33,3%) pesavam menos que 2500g.

O exame quimiocitológico do LCR revelou número médio de células de 4839,9/mm<sup>3</sup> (limites: 33-78506), sendo a moda 1600. A proteinorraquia média foi 627 mg/dL (limites: 106-3280) e a moda 310, enquanto a glicorraquia média ficou em 56,2 mg/dL (limites: 4-300), mas a moda foi 10 mg/dL.

Os microorganismos recuperados no LCR e na hemocultura estão relacionados na Tabela 1. Pode-se observar o nítido predomínio de bacilos Gram-negativos, isolados em 38 (34,9%) pacientes, enquanto cocos Gram-positivos foram recuperados em 12 (11,0%), cocos Gram-negativos em 4 (3,7%) e cocobacilos Gram-positivos em 3 (2,8%). A etiologia bacteriana presumível pôde ser verificada em 77 (70,6%) pacientes.

A análise dessas bactérias mostrou que *Klebsiella sp*, *Salmonella sp*, *Enterobacter sp*, *Pseudomonas sp*, *Flavobacterium meningosepticum* e *Serratia marcescens*, microorganismos tidos como de contaminação hospitalar (1,20), foram isoladas do LCR em 28 dentre 57 (49,1%) pacientes com cultura positiva e em 25 dentre 45 (55,5%) pacientes com hemocultura positiva e responderam por 38 (49,3%) dentre 77 pacientes com etiologia bacteriana presumível. Ocorreram modificações na etiologia bacteriana presumível quando a procedência imediata da criança foi um hospital. Deste modo, os «microorganismos hospitalares» foram isolados de 22 (57,0%) RN com procedência hospitalar imediata em 12 (34,3%) daqueles vindos diretamente do domicílio ( $X^2 = 4,08$ ;  $p < 0,05$ ).

Na Tabela 2 é mostrada a distribuição da letalidade segundo o tipo de bactéria isolado no LCR. A letalidade foi significativamente maior quando foi possível recuperar um agente no LCR (47,4%), quando comparada aos 18,4% observados em crianças com cultura de LCR negativa ( $X^2 = 5,01$ ;  $p < 0,05$ ).

Tabela 1. Bactérias recuperadas do LCR e por hemocultura. Etiologia provável em 109 crianças com meningite neonatal.

Bactéria	LCR n (%)	Hemocultura n (%)	Etiologia provável * n (%)
<i>Klebsiella sp</i>	12 (11,0)	10 (9,2)	16 (14,7)
<i>Salmonella sp</i>	10 (9,2)	11 (10,1)	12 (11,0)
<i>Escherichia coli</i>	8 (7,3)	8 (7,3)	14 (12,8)
<i>Streptococcus sp</i>	6 (5,5)	5 (4,6)	7 (6,4)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (5,5)	4 (3,7)	7 (6,4)
<i>Neisseria meningitidis</i>	4 (3,7)	1 (0,9)	4 (3,7)
<i>Enterobacter sp</i>	3 (2,8)	1 (0,9)	4 (3,7)
<i>Listeria monocytogenes</i>	3 (2,8)	0 (0,0)	3 (2,8)
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	2 (1,8)	1 (0,9)	2 (1,8)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (1,8)	2 (1,8)	4 (3,7)
<i>Pseudomonas sp</i>	1 (0,9)	1 (0,9)	3 (2,8)
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,9)
Negativo	49 (45,0)	62 (56,9)	30 (27,5)
Indeterminado	3 (2,8)	2 (1,8)	2 (1,8)
Total	109 (100)	109 (100)	109 (100)

\* Etiologia provável: levou-se em conta o isolamento de bactérias no LCR, sangue e em culturas de «locais fechados», (urocultura e cultura de abscessos, entre outros).

Tabela 2. Distribuição da letalidade segundo a caracterização da bactéria isolada do LCR em 109 crianças com meningite neonatal.

Etiologia (*)	Nº Casos	Nº Óbitos	Nº Óbitos
A. Gram-negativos	42	19	45,2 (**)
B. Gram-positivos	15	8	53,2
C. Culturas positivas	57	27	47,4 (***)
D. Culturas negativas	49	9	18,4
Total	106	36	

(\*) do total de 109 casos, em 3 não foram obtidas culturas; (\*\*)  $A \times B - X^2 = 0,10$ ,  $p=0,75$ ; (\*\*\*)  $C \times D - X^2 = 5,01$ ,  $p=0,02$ .

## COMENTÁRIOS

A Unidade de Recém-Nascidos Externos do Instituto da Criança caracteriza-se como um centro de referência para outros serviços de saúde da Grande São Paulo. Desse modo, a casuística aqui apresentada reflete um perfil dos casos graves da doença. Pode-se notar também que somente 23,2% dos pacientes eram de baixo peso, embora a doença seja muito mais frequente em prematuros<sup>3,13,14,26</sup>.

O diagnóstico etiológico foi confirmado em 47,4% dos casos (Tabela 1). Este percentual de recuperação de bactérias no LCR pode ser considerado baixo, quando comparado ao de outros estudos realizados em berçários anexos a maternidades<sup>2,5</sup>. Entretanto, estudos conduzidos em unidades com características semelhantes à URNE mostram que a recuperação de microorganismos, em geral, fica abaixo de 50%<sup>6,18</sup>. Isto se deve, em parte, ao uso prévio de antimicrobianos com a esterilização do LCR<sup>16</sup> ou a inibição do crescimento bacteriano nos meios de cultura<sup>13,27</sup>. Outra explicação possível é a dificuldade da pesquisa, na rotina, de determinados microorganismos exigentes como micoplasmas, *Campylobacter fetus* e anaeróbios, entre outros. Deve-se ressaltar que a contribuição dos últimos é teoricamente pequena, pois são causas raras de meningite neonatal<sup>3,12</sup>.

O isolamento de bactérias na hemocultura (Tabela 1) foi pouco menor que o verificado no LCR o que está de acordo com outros autores<sup>13,18</sup> que observaram taxas de recuperação de microorganismos no sangue 10 a 15% menores que no LCR, nos RN com meningite bacteriana. Entretanto, algumas vezes, a hemocultura e as culturas de locais fechados são extremamente úteis na orientação terapêutica, em particular, quando a evolução da doença é pouco usual ou surgem complicações. Em nossa casuística, a utilização dessas culturas possibilitou o reconhecimento de um agente provável em 70,6% dos pacientes, enquanto o isolamento no LCR ficou restrito a 52,2% dos casos. Hoje, a pesquisa sistemática de focos infecciosos é recomendada em todos os RN com infecções graves, de preferência colhendo-se material para as culturas antes da introdução de antibióticos<sup>3,12,27</sup>.

Quando se analisa a identificação das bactérias isoladas no LCR e na hemocultura, pode-se observar um amplo predomínio dos bacilos Gram-negativos. Estes achados estão em desacordo com a etiologia predominante, no momento, nos Estados Unidos e na Europa, onde a bactéria mais frequente na meningite neonatal é o *Streptococcus* do grupo B<sup>12,15,26</sup>, mas semelhantes ao perfil etiológico encontrado em estudos mexicanos<sup>6,25</sup> e israelenses (citado<sup>13</sup>), e em outros estudos realizados em nosso meio nas décadas de setenta e oitenta<sup>10,17,22</sup>.

O *Streptococcus* do grupo B, a *Escherichia coli* e a *Listeria monocytogenes*, em geral, são transmitidos ao RN pela exposição ao líquido amniótico ou a se-

creções vaginais maternas por ocasião do parto e a sintomatologia costuma aparecer na primeira semana de vida<sup>12,13,26,27</sup>. Em uma casuística como a que apresentamos, em que predomina a síndrome tardia, seria esperado que essas bactérias fossem menos frequentes. Pode-se notar que o *Streptococcus* sp foi recuperado do LCR somente 6 (5,5%) casos; a presença do *Streptococcus* do grupo B<sup>21</sup> foi possível de ser verificada em apenas um paciente que apresentou coleção subdural e a cepa isolada foi submetida a identificação completa, visto que esse procedimento não era rotineiro nesse período.

Baker<sup>1</sup> considera de grande importância outro grupo de bactérias, em especial os bacilos Gram-negativos, quando a contaminação ocorre durante a permanência hospitalar. Quando se observa nossa casuística, verifica-se prevalência da *Klebsiella* sp (12 casos) e da *Salmonella* sp (10 casos) que, junto com outros bacilos Gram-negativos e o *S. aureus* são responsáveis por epidemias em unidades de cuidados intensivos neonatais<sup>1,20</sup>. Esses microorganismos raramente são encontrados na flora vaginal materna, mas colonizam os equipamentos e líquidos intravenosos utilizados nos berçários<sup>20</sup>. É provável que a contaminação de muitos de nossos pacientes tenha ocorrido nos berçários por onde passaram.

Outro aspecto de nossa casuística foi a modificação da etiologia da meningite que ocorreu quando a criança apresentava hospitalização anterior. Um exemplo típico dessa situação é representado pelo encontro da *Salmonella* sp em 10 (9,2%) casos, uma prevalência anormalmente elevada na meningite neonatal, não registrada em outros estudos<sup>2,12,26</sup>. Este fato foi documentado por Pessoa e col.<sup>19</sup>, que descreveram surtos de salmonelose em hospitais pediátricos e berçários da cidade de São Paulo e que é corroborada por Riley e col.<sup>23</sup>, por estudo tipo caso-controle e pela determinação do perfil plasmidial de cepas isoladas de RN e crianças doentes. Merece destaque o padrão de resistência a múltiplos antibióticos, notado nessas cepas de *Salmonella*, em especial na *Salmonella typhimurium*, o que dificulta o tratamento das crianças acometidas.

Os agentes etiológicos da meningite bacteriana nas crianças mais velhas e adultos contribuem com pequena parcela dos casos no período neonatal<sup>12,13,27</sup>. Observamos sua presença em somente 10 (9,2%) pacientes, sendo o *Streptococcus pneumoniae* recuperado em 6 (5,5%) e a *Neisseria meningitidis* em 4 (3,7%), enquanto o *Haemophilus influenzae* não foi isolado. Essas prevalências são semelhantes àquelas de outras casuísticas, nas quais o pneumococo responde por 5 a 10% dos casos no período neonatal<sup>2,9,28,29</sup>.

Um fato digno de nota é a distribuição homogênea dos agentes etiológicos nos 10 anos analisados (dados não apresentados). Entretanto, a partir de 1988 verificamos queda acentuada na prevalência da *Salmonella* sp, que quase desapareceu das infecções neonatais graves, na URNE (Estatística da Comissão de Infecção Hospitalar — Instituto da Criança).

A análise da letalidade segundo o tipo de bactéria isolada no LCR (Tabela 2) mostra que foi semelhante para as bactérias Gram-positivas (53,3%) e Gram-negativas (45,2%) ( $X^2=0,10$ ;  $p>0,05$ ). Alguns autores<sup>8,15,18</sup> mostraram que a letalidade é menor para os Gram-positivos, enquanto outros<sup>27</sup> não verificaram diferenças. Isto pode ser decorrente da maior virulência dessas bactérias em certas localidades e, em nossa casuística, à presença de proporção relativamente elevada da meningite pneumocócica (letalidade de 66,7%), cujo prognóstico é reservado apesar da sensibilidade do agente à penicilina, na maioria dos casos. Também, a seleção dos casos mais graves, que justificou seu encaminhamento a um centro de referência, com esterilização tardia do LCR, pode ter levado a essa letalidade elevada na meningite tardia causada por Gram-positivos, em relação a dados que a situam ao redor de 20%<sup>12,15,27</sup>. Em apoio a esta hipótese, estão os dados de McCracken<sup>16</sup> que demonstraram prognóstico melhor, a curto e a longo prazo, quando a esterilização do LCR é precoce. Isto também pode explicar a letalidade significativamente menor das crianças com culturas de LCR negativas pois, muitas delas já estavam recebendo antimicrobianos na época da internação.

Os achados de nossa casuística permitem-nos concluir pelo predomínio dos bacilos Gram-negativos, muitos deles de origem hospitalar. Este fato é preocupante e induz à recomendação da melhoria das condições de atendimento nos berçários e a um controle mais eficiente das infecções hospitalares.

## REFERÊNCIAS

1. Baker CJ. Nosocomial septicemia and meningitis in neonates. *Am J Med* 1981, 70:698-701.
2. Ballabriga A. Incidence of neonatal meningitis and brain damage in the newborn. *Acta Paediatric Jpn* 1982, 24:53-57.
3. Bell AH, Brown D, Halliday HL, McClure G, McReid M. Meningitis in the newborn: a 14 year review. *Arch Dis Child* 1989, 64:873-874.
4. Bell WE, McGuinness GA. Suppurative central nervous system infections in the neonate. *Semin Perinat* 1982, 6:1-24.
5. Berman PH, Banker BQ. Neonatal meningitis: a clinical and pathological study of 29 cases. *Pediatrics* 1966, 38:6-24.
6. Echevarria JL, Origel AV., Gutiérrez LJ. Meningitis purulenta en el neonato: I. Diagnóstico y bacteriología. *Bol. Méd Hosp Infant (Méx)* 1981, 6:933-939.
7. Feldman WE. Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1976, 88:542-552.
8. Feferbaum R. Contribuição ao estudo das meningites bacterianas no período neonatal. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1987.
9. Fitzhardinge PM, Kazemi M, Ramsay M, Stern L. Long-term sequelae of neonatal meningitis. *Develop Med Child Neurol* 1974, 16:3-10.
10. Giugliani ERJ, Jorge EM, Gonçalves AL. Meningite neonatal: estudo retrospectivo de 19 casos. *J Pediatr* 1984, 57:338-342.
11. Kagan BM, Hess JH, Mirman B, Lundeen E. Meningitis in premature infants. *Pediatrics* 1949, 4:479-483.
12. Klein JO, Feigin RD, McCracken GH Jr. Report of the task force on diagnosis and management of meningitis. *Pediatrics* 1986, 78S:959-982.
13. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: Saunders, 1990, p 601-656.
14. Lewis BR, Gupta JM. Present prognosis in neonatal meningitis. *Med J Aust* 1977, 1:695-697.
15. Louvois I, Blackbourn I, Hurley R, Harvey DR. Meningitis during the first year of life: a two year prospective study. *Arch Dis Child* 1988, 63:698.
16. McCracken GH Jr. The rate of bacteriologic response to antimicrobial therapy in neonatal meningitis. *Am J Dis Child* 1972, 123:547-553.
17. Moura-Ribeiro MV. Meningites purulentas em crianças no primeiro ano de vida. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1990, 48:161-168.
18. Overall JC. Neonatal meningitis: analysis of predisposing factors and outcome compared with matched control subjects. *J Pediatr* 1970, 76:499-511.
19. Pessoa GVA, Irino K, Melles CEA, Calzada CT, Raskin M, Kano E. Ocorrência de bactérias entropatogênicas em São Paulo no septênio 1970-76: II. O surto de *Salmonella typhimurium* em São Paulo. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1978, 38:107-127.
20. Peter G, Cashore WJ. Infections acquired in the nursery: epidemiology and control. In: Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: Saunders, 1990, p 1000-1019.
21. Ramos SRTS, Vaz FAC, Pessoa GVA, Manissadjian A. Meningite bacteriana no período neonatal: terapêutica com ceftriaxona e seguimento por seis meses. *Pediatria (S. Paulo)* 1988, 10:25-28.
22. Ramos SRTS, Vaz FAC, Pessoa GVA, Manissadjian A. Meningite neonatal: análise de 66 casos. *Pediatria (S. Paulo)* 1988, 10:73-77.
23. Riley LW, Ceballos BSO, Trabulsi LR, Toledo MRF, Blake PA. The significance of hospital as reservoirs for endemic multiresistant *Salmonella typhimurium* causing infection in urban Brazilian children. *J Infect Dis* 1984, 150:236-241.
24. Spina-França A. Líquido cefalorraqueano. In Tolosa A, Canelas HM (eds): *Propedêutica Neurológica*. São Paulo: Prociex, 1971, p 434-465.
25. Solórzaso-Santos F, Arredondo-García JL, Ortiz-Ibarra FJ, Díaz-Ramos RD, Cazares-Ortiz M, Echaniz-Aviles G. *Streptococcus* del grupo B en la etiología de la infección neonatal. *Bol. Méd. Hosp Infant (Méx.)* 1990, 47:146-152.
26. Tessin I, Trollfors B, Thiringer K. Incidence and etiology of neonatal septicaemia and meningitis in Western Sweden 1975-1986. *Acta Paediatr Scand* 1990, 79:1023-1030.
27. Volpe JJ. Bacterial and fungal intracranial infections. In Schaffer AJ, Markowitz M (eds): *Neurology of the Newborn*. Philadelphia: Saunders, 1987, p 596-635.
28. Yu JS, Gravaug A. Purulent meningitis in the neonatal period. *Arch Dis Child* 1963, 38:391-396.
29. Ziai M, Haggerty RJ. Neonatal meningitis. *N Engl J Med* 1958, 259:314-320.