

## MENINGITE BACTERIANA NO PERÍODO NEONATAL

### EVOLUÇÃO CLÍNICA E COMPLICAÇÕES EM 109 CASOS

RUBENS FEFERBAUM\*, FLÁVIO A. C. VAZ\*\*, VERA L. JORNADA KREBS\*\*\*, EDNA M. DE ALBUQUERQUE DINIZ\*\*\*\*, SÔNIA R. T. S. RAMOS\*, ANTRANIK MANISSADJIAN\*\*\*\*\*

**RESUMO** — As meningites bacterianas apresentam características peculiares durante o período neonatal. A infecção bacteriana que se asseta no SNC, em fase rápida de crescimento, ocasiona complicações e sequelas graves, na maioria das crianças que contraem a doença, prejudicando seu desenvolvimento neuropsicomotor. A análise de 109 crianças com meningite bacteriana neonatal no período janeiro/1977-abril/1987 demonstrou mortalidade de 34,8%. Na maioria dos casos não foram observados fatores de risco relacionados a antecedentes perinatais e 80,5% dessas crianças foram caracterizadas como recém-nascido de termo. Os sinais mais encontrados à internação foram convulsões (53,2%), fontanela abaulada (37,6%) e apnéia (20,2%); os sintomas mais frequentes foram depressão sensorial (64,2%), recusa alimentar (64,2%), febre (50,5%) e irritabilidade (35,8%). As complicações verificadas durante a internação foram, por ordem de frequência, ventriculite (34,9%), SSIHAD (27,5%), coleção subdural (8,3%), abscesso cerebral (4,6%) e enfarte cerebral (2,8%). A presença de SSIHAD e de ventriculite foram associadas a maior mortalidade. Das 71 crianças que sobreviveram à doença 44 (62%) apresentaram-se com exame neurológico alterado e 29 (40,8%) com hidrocefalia que exigiu a instalação de sistema de derivação ventrículo-peritoneal em 18 (62%) dos casos. O seguimento neurológico dessas crianças é imprescindível, pois poderá haver modificação no prognóstico a longo prazo.

**PALAVRAS-CHAVE:** meningite, criança, recém-nascido, infecção bacteriana.

#### **Bacterial meningitis in neonatal period: clinical evolution and complications in 109 cases**

**SUMMARY** — Bacterial meningitis has special clinical features in the newborn infant. Major complications and sequelae result from the infectious involvement of the CNS in the majority of these children. We studied 109 newborn infants with bacterial meningitis accompanied from January 1977 to April 1987. The mortality rate was 34.8%. Perinatal risk factors were not found. The majority (80.5%) were term newborn infants. The main signs at admission were convulsion (53.2%), bulging fontanel (37.6%) and apnea (20.2%), and the main symptoms were neurosensorial depression (64.2%), nursing refuse (64.2%), fever (50.5%) and irritability (35.8%). Complications during hospitalization were ventriculitis (34.9%), inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome (27.5%), subdural collection (8.3%), brain abscess (4.6%) and brain infarction (2.8%). Inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome and ventriculitis were closely associated with high mortality. Seventy one children survived: 44 (62%) had gross abnormalities at the neurologic examination, and 29 (40.8%) developed hydrocephalus. Neurological follow-up of these children is important. Prognostics can change along the course of long time follow-up.

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

Estudo realizado na Unidade de Recém-Nascidos Externos do Instituto da Criança Prof. Pedro de Alcântara do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): \*Doutor em Pediatria, FMUSP; \*\*Professor Associado, Departamento de Pediatria, FMUSP; \*\*\*Mestre em Pediatria, FMUSP; \*\*\*\*Livre Docente de Pediatria, FMUSP; \*\*\*\*\*Professor Titular de Pediatria, FMUSP. Aceite: 30-junho-1992.

Dr. Flávio Adolfo Costa Vaz — Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, FMUSP — Caixa Postal 8091 — 01065-970 São Paulo SP — Brasil.

A meningite bacteriana no período neonatal é grave doença, que ocasiona alto índice de morbimortalidade mesmo em países desenvolvidos<sup>13</sup>. A doença, durante o período neonatal, compreende características neuropatológicas que interessam diretamente à evolução clínica, ao prognóstico e à terapia. Assim, Volpe<sup>18</sup> caracteriza as manifestações neuropatológicas da meningite neonatal em agudas e crônicas. Fazem parte das agudas a presença de aracnoidite, vasculite, enfarte e edema cerebral, ventriculite, coleção subdural, encefalopatia e formação de abscessos. A presença de síndrome de secreção inapropriada de hormônio anti-diurético (SSIHAD) é comum nesta fase da doença<sup>5</sup>. Com relação à patogenia, a ventriculite é a principal característica da doença, em decorrência de sua frequência e da dificuldade do seu tratamento<sup>6,10</sup>. As manifestações tardias da meningite neonatal incluem a hidrocefalia, a encefalomalácia multicística e a atrofia cortical; as sequelas clínicas a longo prazo têm como substrato anátomo patológico essas lesões.

Nosso objetivo neste estudo é analisar e caracterizar a evolução clínica e complicações durante a internação de 109 crianças com meningite bacteriana neonatal, internadas na Unidade de Recém-nascidos Externos do Instituto da Criança Prof. Pedro de Alcântara (URNE) durante período de dez anos (1977-1987).

#### CASUÍSTICA E MÉTODO

A casuística em estudo é composta de 109 crianças com idades entre 1 a 30 dias de vida, internadas com diagnóstico de meningite bacteriana na URNE durante o período de janeiro-1977 a abril-1987. Foram excluídos do estudo os RN com infecção congênita e aqueles com malformação do sistema nervoso central (SNC). As crianças eram procedentes de todo o Estado de São Paulo e, em especial, da cidade de São Paulo, sendo encaminhadas com frequência de outros hospitais.

Os critérios diagnósticos para a caracterização da meningite bacteriana e inclusão do RN no estudo resultaram da análise quimio citológica do líquido cefalorraqueano (LCR) à internação com: alterações na celularidade ( $>20$  células/mm<sup>3</sup>, com predomínio de neutrófilos), proteinorraquia superior a 200 mg/dL e glicorraquia inferior a 2/3 da glicemia concomitante. A presença de bactérias no esfregaço do LCR corado pelo Gram ou cultura positiva auxiliaram no diagnóstico etiológico da doença. O aumento da celularidade do LCR e da proteinorraquia em análises quimio citológicas posteriores confirmaram o diagnóstico de meningite bacteriana e a manutenção do caso no estudo.

O diagnóstico etiológico foi considerado quando houve recuperação dos microrganismos a partir do LCR, ou isolamento de bactérias em «locais fechados» (sangue, urina, abscessos, derrame pleural) o que caracterizou um diagnóstico etiológico presuntivo. A coleta de LCR foi realizada na maioria dos pacientes por punção lombar, algumas vezes por punção suboccipital e, por punções ventriculares para o diagnóstico de ventriculite. Esta foi considerada quando o LCR ventricular apresentava celularidade  $>100$  células/mm<sup>3</sup>, hiperproteinorraquia  $>100$  mg/dL, hipoglicorraquia e presença de bactéria na vigência de tratamento antibacteriano sistêmico prévio. A dilatação ventricular, verificada por ultra-sonografia de crânio, complementou o diagnóstico clínico-laboratorial<sup>14</sup>.

A citomorfologia e a bioquímica do LCR foram feitas segundo técnicas padronizadas por Spina-França<sup>16</sup>. Considerou-se com o diagnóstico de SSIHAD recém-nascidos que apresentaram sódio plasmático  $<130$  mEq/l, osmolaridade urinária superior à plasmática com função renal normal.

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

Os dados foram analisados no Centro de Computação da Universidade de São Paulo por meio de computador Burroughs B-6900, utilizando o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

#### RESULTADOS

A casuística que compõe este estudo constitui-se de 109 crianças que apresentaram meningite bacteriana neonatal, conforme os critérios estabelecidos anteriormente. Dentre estas crianças ( $n=82$ ) 66 (80,5%) foram classificadas como recém-nascidos de termo adequados para idade gestacional e 18 (19,5%) como pequenos para idade gestacional. A frequência maior foi

de partos hospitalares (103 casos); 49 (48%) destas crianças tiveram procedência imediata de algum hospital onde estavam internadas e 53 (52%) vieram do domicílio. Quanto aos antecedentes obstétricos, o pré-natal (n=99) foi normal em 71 (71,7%) e com intercorrências em 28 (28,3%); o tipo de parto (n=105) foi o normal em 61 (58,1%), cesáreo em 40 (38,1%) e fórceps em 4 (3,8%), sendo a evolução (n=87) normal em 81 (93,1%) e patológica em 6 (6,9%). A bolsa amniótica (n=57) estava íntegra em 42 (73,7%) e rota em 15 (26,3%) dos casos. O puerpério foi normal em 63 (98,4%) e patológico em 1 (1,6%). As condições após o nascimento relacionadas à evolução no berçário (n=90) foram normais em 80 (88,9%) e patológicas em 10 (11,1%). A classificação segundo a idade gestacional (n=82) demonstrou que eram recém-nascidos de termo 66 (80,5%) e recém-nascidos pré termo 16 (19,5%). Quanto ao peso de nascimento (n=94) 76,8% situaram-se acima de 2500g.

Os sinais e sintomas observados à internação encontram-se na Tabela 1. Em 62% dos casos iniciaram-se a partir da 1ª semana de vida. Em 66 casos a possível via de contaminação foi indeterminada, em 20 foi o sistema gastrointestinal e em 4, o umbigo. A etiologia bacteriana desta casuística foi objeto de estudo específico, em publicação. No entanto, pudemos verificar que, na cultura de LCR à internação, as bactérias Gram negativas foram isoladas em 42 crianças, o que corresponde a 38,5% da casuística e 73,7% dos casos que apresentaram cultura de LCR positiva. Bactérias Gram positivas foram isoladas em 15 crianças, ou seja, 13,8% dos casos, respondendo por 26,3% daqueles que apresentaram cultura de LCR positi-

Tabela 1. Sinais e sintomas observados à internação em 109 crianças com meningite bacteriana no período neo-natal.

Sintomas	n	%
Letargia	70	64,2
Recusa alimentar	70	64,2
Febre	55	50,5
Irritabilidade	39	35,8
Diarréia	30	27,5
Vômitos	27	24,8
Hipotermia	27	24,8
Sinais		
Convulsão	58	53,2
Fontanela abaulada	41	37,6
Desidratação	39	35,8
Apnéia	22	20,2
Acidose	19	17,4
Nistagmo	9	8,3

va. As bactérias mais encontradas no LCR foram, pela ordem, a *Klebsiella* sp (12 casos), *Salmonella* sp (10 casos) e *Escherichia coli* (8 casos). Pudemos comprovar 38 casos de ventriculite diagnosticados pela análise quimiocitológica e bacteriológica do LCR ventricular e pelos dados de ultra-sonografia. Destacamos que 30/37 (81,1%) casos de ventriculite se apresentaram com culturas positivas na ocasião do seu diagnóstico (cultura indeterminada, 1 caso) (Tabela 2). O encontro de bactérias no LCR ventricular foi mais frequente (81,1% de culturas positivas) que aquele obtido nas culturas de LCR lombar à internação (52% de positividade). Verificamos ainda que, em 30 casos de ventriculite com cultura positiva, bactérias Gram negativas foram isoladas em 24 (80%) e Gram positivas em 6 (20%).

A ventriculite, detectada em 38 (34,9%) dos casos, quando presente esteve associada a maior mortalidade (Tabela 3).

A evolução neurológica e complicações verificadas durante a internação de 109 crianças com meningite bacteriana são mostradas na Tabela 4. Coma ocorreu em 32 (29,4%) das crianças e a totalidade delas veio a falecer.

Tabela 2. Bactérias encontradas no LCR de crianças que desenvolveram ventriculite durante a internação hospitalar\*.

Bactéria	n	%	Total
Klebsiella sp	9	24,3	
Escherichia coli	6	16,2	
Salmonella sp	4	10,8	
Streptococcus sp	2	5,4	
Streptococcus pneumoniae	2	5,4	
Enterobacter sp	2	5,4	
Listeria monocytogenes	2	5,4	
Flavobacterium sp	1	2,7	
Neisseria meningitidis	1	2,7	
Proteus mirabilis	1	2,7	81,1
Negativo	7	18,9	18,9
Total	37		100

\*Cultura: indeterminada em 1 caso.

Tabela 3. Distribuição da mortalidade em crianças que apresentaram ventriculite como complicação de meningite bacteriana no período neonatal.

Ventriculite		Alta	Óbitos	Total
Sim	n	19	19	38
	%	50,0	50,0	
Não	n	52	16	68
	%	74,3	25,7	
Total	n	71	35	106

$\chi^2 = 5,41$ ; g.l. = 1;  $p < 0,05$

Tabela 4. Evolução neurológica e complicações verificadas durante a internação em 109 crianças com meningite bacteriana no período neonatal.

Evolução neurológica	Casos	
	n	%
Convulsão	71	65,1
Coma	32	29,4
Mal convulsivo	18	16,5
Nistagmo	14	12,8
Complicações*		
Ventriculite	38	34,9
SSIHAD (Na < 130)**	30	27,5
Coleção subdural	9	8,3
Abscesso cerebral	5	4,6
Enfarte cerebral	3	2,8

\* Verificadas durante a internação; \*\* síndrome de secreção inapropriada de hormônio anti-diurético.

Hiponatremia (sódio  $<130\text{mEq/L}$ ) estava presente à internação ( $n=53$ ) em 38 (40,9%) dos casos, a concentração de sódio era normal (130-149 mEq/L) em 51 (54,8%) e ocorria hipernatremia ( $\text{Na} >150\text{mEq/L}$ ) em 4 (4,3%).

A presença de SSIHAD foi constatada em 30 casos, o que foi associado à maior mortalidade observado neste grupo (Tabela 5).

Os abscessos cerebrais (5) tiveram como etiologia somente bactérias Gram negativas.

A mortalidade global de nossa casuística foi de 38 (34,8%) crianças. No entanto, das 71 crianças que sobreviveram à doença, quando da alta hospitalar 44 (62%) apresentaram exame neurológico alterado e 29 (40,8%) apresentaram hidrocefalia, o que exigiu a colocação de sistema de derivação ventrículo-peritoneal em 18 (62,0%). Verificou-se também atrofia cortical em 8 (11,3%), porencefalia em 2 (2,8%) e microcefalia em 1 (1,4%). (Tabela 6).

Tabela 5. Distribuição da mortalidade em crianças que apresentaram síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético (SSIHAD) como complicação de meningite bacteriana no período neonatal.

SSIHAD		Alta	óbitos	Total
Sim	n	14	16	30
	%	46,7	53,3	
Não	n	56	22	78
	%	71,8	28,2	
Total	n	70	38	108
	%	71,8	28,2	

$\chi^2 = 4,94$ ; g.l. = 1;  $p < 0,05$

Tabela 6. Mortalidade global e complicações verificadas à alta hospitalar em crianças com meningite bacteriana no período neonatal.

Mortalidade e complicações	Casos	% dos casos ( $n = 109$ )
óbitos	38	34,8
Complicações *		% dos sobreviventes ( $n = 71$ )
Exame neurológico alterado	44	62,0
Hidrocefalia	29	40,8
Atrofia cortical	8	11,3
Porencefalia	2	2,8
Microcefalia	1	1,4

\* Verificadas à alta hospitalar.

#### COMENTARIOS

A análise de nossa casuística pressupõe, quanto aos antecedentes, que a maior parte das gestantes (71,7%) teve pré-natal de evolução normal. Os casos considerados patológicos incluíram complicações menores, como sangramento,

hipertensão, edema, náuseas, vômito e poucos casos de infecção urinária. Considerando as condições de vitalidade do recém-nascido e focalizando parâmetros como choro, atividade, cianose, icterícia e evolução no berçário, pudemos verificar que 88,4% destas crianças apresentaram-se como normais. Da mesma forma, a análise da idade gestacional e do peso ao nascimento demonstrou que 80,5% eram RNTAIG.

Esses dados diferem daqueles de outras séries de recém-nascidos com meningite, em que prematuridade e pré-natal patológico foram fatores de risco para a doença<sup>1,12</sup>. A caracterização de nossa casuística como de baixo risco para a doença causou-nos apreensão, pois o contingente de crianças saudas que vieram a ser acometidas por meningite neonatal foi surpreendentemente alto. Considerando que a etiologia nesta série foi devida principalmente a bactérias Gram negativas, especialmente as do tipo hospitalar, o que também é um dado discrepante da literatura, na qual há predomínio para *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*<sup>8</sup>, preocupamo-nos a possibilidade de que estas crianças, saudas ao nascimento, terem adquirido infecção hospitalar. A via de contaminação inicial ou "porta de entrada" da bactéria foi indeterminada na maioria dos casos (80,5%), sendo o trato gastrointestinal, responsável por somente 18,3% dos casos. Echevarria e col.<sup>3</sup>, fazendo o mesmo tipo de análise, colocaram o trato gastrointestinal (41,7%) e os pulmões (33,2%) como as principais vias de entrada da meningite neonatal. Em nossa casuística, provavelmente, a bacteremia inicial foi a responsável pela localização do agente etiológico no SNC.

Em relação aos sintomas observados à internação verificamos que letargia e depressão sensorial eram mais frequentes (64,2%), seguindo-se irritabilidade (35,8%). Não pudemos distinguir sinais e sintomas mais relacionados a meningite "precoce" ou "tardia", ou seja, de acometimento inferior ou superior a 7 dias de vida<sup>18</sup>. Os sinais mais observados foram as convulsões (53,2%) fontanela abaulada (37,6%), desidratação (35,8%) e crises de apnéia (20,2%). Estes sinais não diferem da frequência encontrada por outros autores<sup>4,15</sup> não havendo, ainda, relação com a idade de aparecimento da doença.

A evolução clínica e as complicações verificadas durante a internação das 109 crianças com meningite bacteriana neonatal são mostradas na Tabela 4. A maioria dessas crianças evoluiu com convulsão (65,1%). O estado de mal convulsivo, de difícil controle terapêutico, ocorreu em 18 (16,5%) delas. A presença de coma à internação ou durante a evolução da criança significou em todas, êxito letal.

Dentre as complicações observadas a mais marcante e de maior frequência foi a ventriculite, presente em 38 (34,9%) dos casos. Destacamos que 30/37 (81,1%) casos de ventriculite (1 caso indeterminado) apresentaram-se com culturas positivas na ocasião do diagnóstico (Tabela 2). Verificamos ainda que, dentre os casos com cultura positiva (em número de 30), as bactérias Gram negativas responderam por 24/30 (80%) pela ventriculite e as bactérias Gram positivas, por 6/30 (20%).

Esses aspectos concordam com as observações de Gilles e col.<sup>6</sup> pelas quais o ventrículo, na meningite neonatal, comporta-se como "reservatório bacteriano" facilitando o crescimento das bactérias aí existentes e, também, que por suas características anatômicas e funcionais dificulta a esterilização pelos antibióticos. McCracken e col.<sup>10</sup>, no seu segundo estudo colaborativo das meningites neonatais, constataram ventriculite em 73% das crianças com meningite neonatal por bactérias Gram negativas. Os autores constataram especialmente a *Escherichia coli* (38,5%) o grupo *Klebsiella-Enterobacter* (28,8%) e a *Salmonella* sp (19,2%).

Em nossa casuística, pudemos verificar que as bactérias Gram negativas responsáveis pela ventriculite foram o grupo *Klebsiella-Enterobacter* (29,7%), a *Escherichia coli* (16,2%) e a *Salmonella* sp (10,8%). Outras bactérias, como *Flavobacterium meningosepticum*, *Neisseria meningitidis* e *Proteus mirabilis* estiveram presentes em 8,1% dos casos de ventriculite. A presença dessa complicação constituiu fator de risco quanto à mortalidade na meningite neonatal: assim

19/38 (50%) das crianças com ventriculite faleceram, em comparação a 16/68 (25,7%) óbitos nos casos sem a complicação (Tabela 3).

Em nossa casuística, pudemos verificar que 40,9% das crianças internadas com meningite neonatal apresentavam valores de sódio inferiores à 130mEq/L. Classificamos como SSIHAD 30 destas crianças, obedecendo aos critérios diagnósticos mencionados. Pudemos verificar, pelo teste  $\chi^2$ , que a presença desta complicação se associa à maior incidência de mortalidade da doença. Devido à alta frequência de SSIHAD, temos por conduta a redução em 20% das necessidades hídricas das crianças internadas com meningite neonatal e o acompanhamento do sódio plasmático, osmolalidade e/ou densidade urinária e peso durante a internação.

A coleção subdural foi outra complicação que apresentaram 9 (8,3%) crianças de nossa casuística. Syrogianopoulos e col.<sup>17</sup> comentam que esta não é uma complicação frequente das meningites neonatais, sendo encontrada em 6,8% de sua casuística, valor próximo daquele por nós constatado. Destacamos o valor da ultra-sonografia do crânio como auxiliar diagnóstico na detecção desta complicação.

A presença de abscesso cerebral foi observada em 5 (4,6%) crianças de nossa casuística, todos ocasionados por bactérias Gram negativas. Graham e Band<sup>7</sup> consideram tratar-se de complicação pouco frequente das meningites neonatais, ocasionando alta mortalidade.

O enfarte cerebral ocorreu em 3 crianças (2,8% da casuística), que vieram a falecer em decorrência desta complicação. Cussen e Ryan<sup>2</sup> observaram essa complicação em necropsias de 34,9% crianças falecidas de meningite neonatal, cuja etiologia foi devida a enterobactérias. A diferença de incidência verificada entre a nossa casuística e a dos autores mencionados deve-se, provavelmente, ao fato de ter sido o diagnóstico em nossas crianças efetuado clinicamente, por dados de ordem clínica (LCR e imagens de ultra-sonografia).

A mortalidade global durante o período estudado foi de 38 óbitos, ou seja, 34,8% da casuística (Tabela 4). Este dado está próximo daquele verificado na Grã Bretanha no período 1975-1983 (43% de óbitos)<sup>13</sup>. McCracken e col.<sup>11</sup>, em seu terceiro estudo colaborativo das meningites neonatais, relatam 23% de óbitos em sua casuística. É difícil comparar coeficientes específicos de mortalidade por meningite neonatal, pois existem diferenças na época e nos locais dos estudos realizados, na terapêutica proposta e, principalmente, na etiologia bacteriana.

As complicações verificadas à alta hospitalar estão na Tabela 6. A porencefalia, verificada em 2 casos, é consequência da destruição do parênquima cerebral em função das lesões vasculares e infecciosas que ocorrem na meningite neonatal. Atrofia cortical foi diagnosticada em 8 casos, pela ultra-sonografia, todos acompanhados de hidrocefalia. O exame neurológico alterado (62% dos casos) e a hidrocefalia (29% dos casos) foram as principais complicações observadas à alta hospitalar dos recém-nascidos que sobreviveram à meningite neonatal. A hidrocefalia, do tipo não comunicante, é complicação frequente que deve ser rastreada pelo crescimento do perímetro cefálico e da dilatação ventricular, observada nas imagens de ultra-sonografia ou de tomografia computadorizada. A instalação de derivação ventrículo-peritoneal, indicada por neurocirurgião, ocorreu em 18 crianças de nossa casuística.

A propósito, Marques Dias<sup>9</sup> analisando o seguimento neurológico de crianças que apresentaram ventriculite como complicação da meningite neonatal detectou, em 80% delas, exame neurológico alterado. A complicação mais frequente também foi hidrocefalia (70,5%), que exigiu instalação de sistema de derivação ventrículo-peritoneal em todas.

Os dados analisados indicam prognóstico grave na maioria dessas crianças. No entanto, deve-se considerar que o seguimento neurológico pode modificar de forma importante o prognóstico. As funções corticais superiores somente serão avaliadas na época de escolaridade destas crianças. Por outro lado pode ocorrer melhora do déficit verificado à alta hospitalar, tornando o seguimento neurológico indispensável na avaliação prognóstica a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. Biéler-Niederer E. Méningites purulentes du nouveau-né. *Helv Paediat Acta* 1979, 34: 563-576.
2. Cussen LJ, Ryan BG. Hemorrhagic cerebral necrosis in neonatal infants with enterobacterial meningitis. *J Pediat* 1967, 71:771-776.
3. Echevarria YAV, Jasso LM, Gutierrez L. Meningitis purulenta en el neonato: I. Diagnóstico y bacteriología. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1981, 33:933-939.
4. Fasolino JN, Ageitos ML, Martin MT. Meningitis neonatal: resultados recientes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1979, 36:957-962.
5. Feferbaum R. Hiponatremia em recém-nascidos: um importante desvio metabólico. *Pediatrics (São Paulo)* 1979, 1:333-337.
6. Gilles FH, James JL, Bekenberg W. Neonatal meningitis: the ventricle as a bacterial reservoir. *Arch Neurol* 1977, 34:560-562.
7. Graham DR, Band JD. *Citrobacter diversus* brain abscess and meningitis in neonates. *JAMA* 1981, 245:1923-1925.
8. Klein JO, Feigin RD, McCracken GH Jr. Report of the task force on diagnosis and management of meningitis. *Pediatrics*. 1986, 78:959-982.
9. Marques-Dias MJ. Ventriculites do recém-nascido: análises crítica de 24 casos. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1987.
10. McCracken GH Jr, Mize SG, Threlkeld N. Intraventricular gentamicin therapy in Gram-negative bacillary meningitis of infancy: report of the Second Neonatal Meningitis Cooperative Study Group. *Lancet* 1980, 1:787-791.
11. McCracken GH Jr, Threlkeld N, Mize S, Baker CJ, Kaplan SL, Faingezicht T, Feldman WE, Schaad V. Neonatal Meningitis Cooperative Study Group: Moxalactam therapy for neonatal meningitis due to Gram-negative enteric bacilli. *JAMA* 1984, 252:1427-1432.
12. Meade RH. Bacterial meningitis in the neonatal infant. *Med Clin N Amer* 1985, 69:257-267.
13. PHLS Report. Neonatal meningitis: a review of routine national data 1975-83. *Br Med J* 1985, 290:778-779.
14. Plese JP, Spinola V, Vaz FAC, Manissadjian A. Ventriculites no recém-nascido. In Vaz FAC (coord): *Problemas neurológicos do recém-nascido*. São Paulo: Sarvier, 1985, p 251-261.
15. Ribeiro MVM. Meningoencefalites purulentas em crianças no primeiro ano de vida: evolução clínica e eletroencefalografia. Tese de Livre Docência. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 1978.
16. Spina-França A. Líquido cefalorraqueano. In Tolosa A, Canelas HM (eds): *Propedêutica neurológica*. Ed 2. São Paulo: Prociencx, 1971, p 443-465.
17. Syrogianopoulos GA, Nelson JD, McCracken GH Jr. Subdural collections of fluid in acute bacterial meningitis: a review of 136 cases. *Pediatr Infec Dis* 1986, 5:343-352.
18. Volpe JJ. Bacterial intracranial infections. In Volpe JJ (ed): *Neurology of the newborn*. Philadelphia: Saunders, 1981, p 536-571.