

MENINGITE BACTERIANA NEONATAL

ESTUDO PROSPECTIVO DA EVOLUÇÃO A LONGO PRAZO DE 55 CRIANÇAS

*VERA LÚCIA JORNADA KREBS**, *EDNA MARIA DE ALBUQUERQUE DINIZ***,
*FLÁVIO ADOLFO COSTA VAZ****, *MARIA JOAQUINA MARQUES DIAS*****,
*GLÓVIS TAKIGUTI******, *JOSÉ LAURO ARAÚJO RAMOS******

RESUMO - Foram estudadas prospectivamente 55 crianças que apresentaram meningite bacteriana no período neonatal, com o objetivo de analisar a frequência e o tipo de sequelas neurológicas. Todas as crianças nasceram a termo, sendo 38 do sexo masculino e 17 do feminino; a idade de início da doença variou de 3 a 28 dias. Os principais agentes etiológicos foram as enterobactérias. O tempo médio de seguimento foi 5 anos. A frequência de sequelas neurológicas foi 67,3%, representadas principalmente pelo atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (58,2%), hidrocefalia (45,5%) e convulsões (34,5%). As alterações motoras graves ocorreram em 23,6% dos pacientes (tetraplegia, diplegia, hemiparesia e ataxia). As convulsões na fase aguda da doença e a cultura positiva do líquido cefalorraqueano estiveram associadas significativamente com a presença de sequelas. Na avaliação do desempenho escolar, realizada em 25 crianças, observaram-se dificuldades na aprendizagem em 48% dos casos, associadas significativamente à deficiência mental.

PALAVRAS-CHAVE: recém-nascido, meningite, seguimento.

Neonatal bacterial meningitis: prospective study of the long term outcome of 55 children

ABSTRACT - Fifty-five infants who presented bacterial neonatal meningitis were prospectively studied to analyze the frequency and the type of sequelae. All the infants were full term newborns. There were 38 boys and 17 girls; the age of disease onset varied from 3 to 28 days. The causative organism was represented mainly by enterobacteriae. The median time of follow-up was 5 years. The frequency of neurologic sequelae was 63.7%, represented mainly by neuropsychomotor development delay (58.2%), hydrocephaly (45.5%) and convulsions (34.5%). Severe motor abnormalities occurred in 23.6% of children (quadriplegia, diplegia, hemiparesia and ataxia). Convulsions in the acute phase of the disease and the positive cerebrospinal fluid culture were highly associated to sequelae. The school performance, obtained in 25 children, showed presence of disabilities in 48% of cases, which were significantly associated to mental retardation.

KEY WORDS: meningitis, newborn, follow-up.

Vários estudos têm mostrado que a meningite bacteriana neonatal representa causa importante de morbimortalidade infantil, apesar dos avanços nas áreas da terapêutica antimicrobiana e cuidados

Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de São Paulo (USP); *Doutora em Pediatria (USP), Médica-Assistente da Unidade de Cuidados Intensivos para Recém-nascidos Externos (UCIRNE) de ICr do HC/FMUSP; **Professora Livre-Docente em Pediatria Neonatal (USP), responsável pela UCIRNE do ICr do HC/FMUSP; ***Professor-Associado do Departamento de Pediatria da FMUSP, Diretor do Serviço de Pediatria Neonatal do HC/FMUSP; ****Doutora em Neurologia (USP), Chefe da Unidade de Neuropediatria do ICr HC/FMUSP; *****Professor-Associado do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP; *****Professor Titular do Departamento de Pediatria da FMUSP. Aceite: 10-outubro-1995

Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs - Instituto da Criança HC/FMUSP - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 647 - 05403-000 São Paulo SP Brasil. FAX 011 853 2602.

intensivos²⁴. Entre os fatores responsáveis por este comportamento da doença estão a demora no diagnóstico, a precária resposta do neonato à infecção e sua dificuldade em manter a termorregulação e equilíbrio hidro-eletrolítico num período de crescimento cerebral em ritmo de crescimento acelerado¹. A letalidade varia de 17²⁵ a 60%²⁴ situando-se atualmente em torno de 20% nos países desenvolvidos^{8,24,30}. Embora nos últimos anos os autores tenham observado diminuição da letalidade, a frequência de sequelas se mantém elevada, entre 15 e 68,4%, tornando sombrio o prognóstico a longo prazo^{6,8}. As alterações neurológicas após a doença aguda podem ser observadas já no momento da alta hospitalar, no caso dos pacientes com hidrocefalia, ou mais tarde, no início da idade escolar, quando se manifestam deficiências no desempenho intelectual.

Em nosso meio a doença é frequente, muitas vezes complicada com ventriculite e hidrocefalia, o que agrava seu prognóstico. Apesar do número relativamente grande de publicações abordando a meningite bacteriana neonatal, poucas têm analisado a evolução dessas crianças após a alta hospitalar, particularmente em nosso país. O objetivo deste estudo é analisar sequelas neurológicas em 55 recém-nascidos de termo que apresentaram meningite bacteriana e foram acompanhados durante o tempo médio de 5 anos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente 55 recém-nascidos de termo que apresentaram meningite bacteriana, admitidos na Unidade de Recém-nascidos Externos do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas FMUSP, de janeiro-1982 a dezembro-1991. Neste período foram internados 2957 recém-nascidos, sendo 165 (5,6%) com meningite bacteriana, dos quais 48 (29,1%) faleceram. Foram excluídas do estudo as crianças que apresentaram prematuridade, asfixia perinatal, hiperbilirrubinemia, hemorragia intracraniana, hipernatremia, síndromes genéticas ou malformações congênitas.

Todas as 55 crianças foram consideradas de termo, com idade gestacional igual ou superior a 37 semanas, de acordo com a informação materna e/ou avaliação pelo método de Capurro. O peso de nascimento variou de 2060g a 4460g (média=3169g). Trinta e oito (69,1%) eram do sexo masculino e 17 (30,9%) do sexo feminino. O diagnóstico de meningite bacteriana foi confirmado pelo estudo do líquido cefalorraqueano (LCR) anormal: celularidade superior a 20 leucócitos/mm³; número de neutrófilos maior que 20% do total de células; proteinorraquia superior a 100 mg/dL; glicorraquia menor que 50 a 75% da glicemia concomitante e/ou presença de bactérias no exame bacterioscópico ou na cultura¹¹. O tratamento antimicrobiano inicial no primeiro ano do estudo consistiu na associação de penicilina com sulfametoxazol-trimetoprim e aminoglicosídeo e, nos anos seguintes, associação de penicilina com cefalosporina de terceira geração.

Após a alta hospitalar, as crianças foram avaliadas prospectivamente no Ambulatório do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP. O intervalo médio entre as consultas foi de 3 meses nos primeiros dois anos de vida e 6 meses após o segundo ano, utilizando-se protocolo de que constavam condições de nascimento, história e evolução clínica durante a internação, data da alta hospitalar e evolução ambulatorial. O estudo evolutivo incluiu anamnese, exame físico, exame neurológico e exames complementares.

Para a avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) utilizamos os critérios modificados da Organização Mundial de Saúde²⁹, sendo classificado em 4 categorias: normal, crianças sem alterações motoras ou perda funcional, com quociente de inteligência (QI) igual ou superior a 85; atraso leve, crianças capazes de sentar, ficar em pé e andar sozinhas, com deficiência auditiva leve ou QI entre 71 e 84; atraso moderado, crianças capazes de sentar, ficar de pé e andar com auxílio, ou com deficiência auditiva moderada ou grave, ou QI entre 53 e 70; atraso grave, crianças incapazes de sentar, ficar em pé ou caminhar mesmo com auxílio, ou com deficiência auditiva profunda ou QI menor do que 53.

A ultra-sonografia de crânio foi realizada no primeiro ano de vida em todos os casos e a tomografia computadorizada encefálica em 30 crianças que apresentaram indicação clínica do exame. O eletrencefalograma foi realizado no primeiro ano de vida e repetido conforme a necessidade em 54 crianças. A acuidade auditiva foi avaliada em 32 crianças, através do exame de potencial evocado auditivo de tronco cerebral, impedanciometria, audiometria tonal, audiometria de tronco cerebral e/ou eletrococleografia. A avaliação oftalmológica foi realizada

nos primeiros três anos de vida e repetida sempre que necessária. A partir dos três anos de idade realizou-se o teste de QI, utilizando-se o teste de Termann-Merrill ou a escala *Wechsler-Intelligence Scale for Children* (WISC^{2B}). O diagnóstico de deficiência mental foi estabelecido de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde.

A avaliação do desempenho escolar foi obtida a partir dos 6 anos de idade através de relatório escrito enviado pela professora e informações maternas. Interrogou-se sobre a adaptação da criança à escola, problemas de aprendizagem, tipo de escola frequentado (se comum ou especial para deficientes), grau de escolaridade e alfabetização.

Para verificar as possíveis associações entre as variáveis estudadas foi realizado o teste do qui quadrado (χ^2) e o teste exato de Fisher, sendo estabelecido o nível de significância de 0,05 para a rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

O tempo médio de seguimento foi de 5 anos, variando de 5 meses a 10 anos, sendo constatados três óbitos em crianças com hidrocefalia. Uma criança faleceu aos 5 meses de idade, com hidrocefalia, atrofia cerebral e convulsões; outra aos 12 meses, também com hidrocefalia e convulsões; a terceira aos 7 anos, com hidrocefalia e meningite recidivante. Os resultados são apresentados nas Tabelas de 1 a 4. As sequelas neurológicas (Tabela 2) ocorreram em 37 crianças (63,7%), tendo a maioria apresentado mais de uma sequela.

As sequelas mostraram correlação positiva com a presença de bactéria no LCR ($p=0,03456$) e convulsões durante a doença ($p=0,0180$). Durante a fase aguda da doença, 45 (81,8%) das crianças apresentaram convulsões. No seguimento, as crises convulsivas ocorreram em 19 crianças (34,6%), ocupando o terceiro lugar entre as principais sequelas. Observou-se ainda associação significativa entre a deficiência mental e dificuldades escolares ($p=0,0003$).

Tabela 1. Meningite bacteriana neonatal: resultado da cultura do líquido cefalorraquidiano em 55 crianças.

Resultado*	n	%
<i>Escherichia coli</i>	7	12,7
<i>Proteus mirabilis</i>	5	9,0
<i>Streptococcus B</i>	5	9,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	5,5
<i>Klebsiella sp</i>	3	5,5
<i>Salmonella sp</i>	2	3,7
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	2	3,7
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	3,7
<i>Serratia marcescens</i>	1	1,8
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	1,8
Cultura negativa	24	43,7

*Cultura positiva = 31 casos (56,4%)

Tabela 2. Meningite bacteriana neonatal: frequência de sequelas neurológicas em 55 crianças.

Sequelas	Nº Casos*	%
Atraso do DNPM**	32/55	58,2
Hidrocefalia	25/55	45,5
Convulsões	19/55	34,5
Alterações visuais***	17/55	30,9
Deficiência auditiva	09/32	28,1
Deficiência mental	09/26	34,6
Microcefalia	07/55	12,7
Atraso grave da fala	06/39	15,4
Tetraplegia	05/55	09,1
Hemiparesia	04/55	07,3
Diplegia	03/55	05,5
Comportamento hiperativo	02/55	03,6
Ataxia	01/55	01,8

* Número expresso sobre o total de casos analisados

** Atraso leve, 9,1%; Atraso moderado, 16,4%; Atraso grave, 32,7%.

*** Estrabismo, 18,2%; nistagmo, 5,5%; ausência de fixação do olhar, 7,3%.

Tabela 3. Meningite bacteriana neonatal avaliação do QI em 26 crianças.

Avaliação do QI	nº casos (N=26)	%
Deficiência mental grave	1	3,8
Deficiência mental moderada	4	15,4
Deficiência mental leve	4	15,4
Limitrofe	5	19,2
Normal	12	46,1

Tabela 4. Meningite bacteriana neonatal: Desempenho escolar em 25 crianças com idade entre 6 e 10 anos.

Desempenho escolar	nº casos (n=25)	%
Alfabetizada, bom rendimento	13	52
Não alfabetizada, escola especial	05	20
Inapta para a escola	03	12
Alfabetizada, dispersiva	02	08
Pré-primário, adaptação difícil	02	08

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a presença de sequelas em 63,7% reflete o comportamento atual da doença, cuja maior sobrevida se acompanha de aumento na frequência de sequelas neurológicas. A relação entre os sexos masculino e feminino foi 2:1, idêntica à relatada por Franco et al.⁸ não tendo sido registrado predomínio de sexo.

A associação entre a presença de bactéria no LCR e evolução desfavorável da meningite neonatal tem sido bastante valorizada no prognóstico da doença^{14,15}. Em nosso estudo a cultura foi positiva em 56,4% dos recém-nascidos, havendo associação significativa entre a presença de bactéria no LCR e sequelas. Este comportamento parece ser dependente das ações fisiopatológicas de antígenos e toxinas bacterianas. Foi demonstrado que a cápsula (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis*), a parede celular (*Streptococcus pneumoniae*) e o lipopolissacáride (endotoxina das bactérias Gram-negativas) participam no desenvolvimento da inflamação meníngea através da liberação de mediadores citotóxicos, como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral^{22,23}. No caso das bactérias Gram-negativas entéricas alguns estudos realizados em neonatos demonstraram que a evolução da meningite está relacionada com a duração das culturas positivas de LCR²², a quantidade e duração do antígeno K₁, produzido por cepas de *Escherichia coli* e a presença, persistência e concentração de endotoxina bacteriana no LCR¹⁷. Parece ocorrer interrelação crítica entre os componentes da parede bacteriana e o sistema nervoso central, levando à produção de interleucina-1 beta e fator de necrose tumoral. Estas monocinas iniciam a cascata de eventos que culminam na inflamação meníngea e lesão tecidual. Durante o período no qual a cultura do LCR foi positiva em neonatos com meningite por enterobactérias Mc Cracken et al.¹⁶ constataram a liberação persistente de endotoxina e outros componentes da parede celular, havendo correlação positiva entre a má evolução clínica da doença e a persistência e concentração no LCR de interleucina-1 beta. Os autores verificaram ainda que nos sobreviventes com sequelas o número de dias com cultura de LCR positiva foi significativamente maior do que naqueles sem sequelas. Em nossa casuística as enterobactérias foram os principais agentes etiológicos identificados, tendo ocorrido em 32,7% dos neonatos (Tabela 1). Em 23,7% das crianças a cultura de LCR foi positiva para bactérias não entéricas. É possível que o predomínio de crianças com culturas de LCR positivas para enterobactérias tenha contribuído para a taxa elevada de sequelas. Este comportamento está de acordo com a literatura, que destaca o mau prognóstico da meningite neonatal por enterobactérias^{3,5,6} mostrando que as sequelas podem ocorrer independentemente da idade gestacional^{24,25}.

O atraso do DNPM, presente em 32 (58,2%) crianças, representa o resultado final dos agravos sofridos pelo neonato durante a doença e também em idades mais avançadas, devido a complicações que ocorrem frequentemente nesses pacientes.

A hidrocefalia ocorreu em 25 (45,5%) neonatos, sendo necessária a realização de derivação ventrículo-peritoneal em todos os pacientes. Vários estudos^{5,13} têm mostrado que a frequência desta complicação em neonatos que apresentam meningite é superior àquela das crianças maiores, nas quais ocorre em apenas 10 a 15% dos casos¹⁸. Um fator importante que determina este comportamento é o diagnóstico tardio da meningite neonatal, devido à pobreza de sintomas clínicos. Na presença de ventriculite formam-se bridas e tufos de tecido glial que se projetam no lúmen ventricular, levando à obstrução do sistema de drenagem do LCR. No estudo *postmortem* de Berman & Banker⁴ os autores observaram hidrocefalia em 56% das crianças. Entre os neonatos sobreviventes de meningite bacteriana a frequência desta complicação é de 14,3³⁰ a 44,5%²¹. Em estudo recente de Unhanand et al²⁵ a hidrocefalia foi mais frequente entre os recém-nascidos pré-termo (36%) que nos recém-nascidos de termo (28%) bem como nos lactentes com idade superior a 30 dias (19%).

A atrofia cerebral ocorreu em 16 casos (27,3%), sendo associada à hidrocefalia em oito. A frequência dessa lesão estrutural após a meningite bacteriana em crianças de diferentes idades é de 3,6⁹ a 41,7%²⁷. Sete crianças (12,7%) evoluíram com microcefalia, frequência superior à relatada por outros autores, de 7,7%¹³ a 11,5%⁸.

Durante o seguimento, as convulsões ocorreram em 19 (34,5%) crianças. Na fase aguda da doença, foram observadas em 45 (81,8%) neonatos, dos quais a maioria evoluiu desfavoravelmente, havendo correlação significativa entre a presença de convulsões e o aparecimento de sequelas. Estes achados concordam com os de alguns autores que analisaram o papel das convulsões no prognóstico da meningite bacteriana neonatal¹. Volpe²⁶ refere que apenas 50% dos recém-nascidos que apresentam convulsões durante a doença evoluem com DNPM normal. Outro aspecto a ser considerado com relação às convulsões na meningite é o maior risco de epilepsia nessas crianças. Pomeroy et al.²⁰ observaram correlação significativa entre a presença de crises convulsivas durante a doença e convulsões tardias. Estima-se que o risco de epilepsia após crises convulsivas de qualquer etiologia no período neonatal seja de 10 a 20%²⁶. Entre as 45 crianças que apresentaram convulsões na fase aguda da doença, 19 apresentaram convulsões tardias ($p=0.0104$), sugerindo que as convulsões na fase aguda da meningite possam estar relacionadas ao aparecimento de crises convulsivas após a doença.

Recentemente foi destacada a importância das alterações visuais entre as sequelas da meningite bacteriana neonatal, as quais têm sido observadas em cerca de 16 a 20% dos casos, enquanto no lactente com a doença o acometimento é de apenas 2 a 4%². Em nossa casuística as alterações visuais ocorreram em 17 (30,9%) crianças, resultado semelhante aos de Franco et al.⁸, que as observaram em 37% dos casos. O estrabismo tem sido a anormalidade mais frequentemente relatada, em especial nas crianças com múltiplas deficiências⁶, fato observado por nós em 18,2% dos pacientes, todos com sequelas graves.

Vários autores destacam a meningite bacteriana como uma das principais causas de surdez adquirida após o nascimento⁷. Do ponto de vista fisiopatológico, a perda auditiva na meningite bacteriana provavelmente ocorre no início da doença, durante a fase de bacteremia, antes que se evidenciem os sinais e sintomas clínicos. A lesão parece ser determinada pela disseminação de bactérias ou toxinas bacterianas através do aqueduto coclear ou conduto auditivo interno, levando a labirintite supratentorial e/ou neurite do oitavo nervo craniano. Também podem estar envolvidas no processo a tromboflebite séptica ou embolia dos pequenos vasos que suprem o ouvido interno e a lesão hipóxica do oitavo nervo ou das vias auditivas centrais devido à infecção e ao aumento da pressão intracraniana^{10,11}. Em crianças que apresentaram meningite bacteriana fora do período neonatal verificou-se uma frequência de deficiência auditiva de 31% quando a etiologia foi o *Streptococcus pneumoniae*, 10,5% nas infecções pela *Neisseria meningitidis* e 6% nas meningites por *Haemophilus influenzae*¹⁰. Observamos deficiência auditiva em 28,1% das 32 crianças submetidas à avaliação, sendo esta frequência superior aos valores referidos recentemente, de 11⁸ a 16%²⁴ em neonatos com meningite bacteriana. Todos os pacientes com deficiência auditiva mostraram culturas de LCR positivas, isolando-se *Escherichia coli* (2 casos), *Streptococcus B* (2 casos), *Listeria monocytogenes*

(1 caso), *Streptococcus pneumoniae* (1 caso), *Flavobacterium meningosepticum* (1 caso), *Klebsiella pneumoniae* (1 caso) e *Proteus mirabilis* (1 caso). Considerando que a perda auditiva neuro-sensorial está ligada à ação de várias substâncias liberadas a partir de componentes bacterianos, que desencadeiam e perpetuam a cascata inflamatória, entre elas a interleucina-1 beta¹⁹, é possível que o achado de bactéria no LCR tenha contribuído para a disacusia em nossas crianças. Em apoio a este mecanismo fisiopatológico existem estudos mostrando que o tratamento precoce com dexametasona na meningite bacteriana reduz significativamente a frequência de surdez², provavelmente devido à diminuição da produção de interleucina-1 beta^{15,19}, além da melhora dos níveis no LCR de glicose, proteína e lactato. Estes fatos sugerem que o achado de bactéria e, conseqüentemente, as substâncias tóxicas liberadas, possam aumentar o risco de lesão das vias auditivas.

Entre 39 crianças de nosso estudo que atingiram a idade mínima de 3 anos, 15,4% apresentaram atraso grave da fala, isto é, emitiam apenas gritos ou sons guturais, observando-se deficiência auditiva em 2 casos. É provável que a ausência da fala tenha sido o resultado de influências multifatoriais, expressas pela presença simultânea de várias sequelas nesses pacientes, como convulsões, hidrocefalia, microcefalia, alterações motoras graves e alterações oftalmológicas.

As alterações motoras graves ocorreram em 23,6% dos casos, sob a forma de tetraplegia (5 casos), hemiparesia (4 casos), diplegia (3 casos) e ataxia (1 caso), concordando com vários autores^{5,6,13}, manifestando-se em geral após o primeiro ano de idade, quando se tornam mais evidentes as posturas e alterações do tono muscular.

A deficiência mental tem sido relatada em 13^a a 26%¹² dos recém-nascidos que apresentam meningite. Entre as 26 crianças da nossa casuística submetidas ao teste de QI, 36,4% apresentavam deficiência mental, número bastante elevado, refletindo a gravidade do acometimento neurológico na meningite bacteriana neonatal.

Em relação ao desempenho escolar, obtido em 25 crianças entre as idades de 6 a 10 anos, observamos que apenas 52% encontravam-se perfeitamente adaptadas à escola, alfabetizadas e com bom rendimento. Em 48% das crianças constatamos atraso escolar, dificuldades de adaptação, ou mesmo incapacidade de frequentar a escola. Nestas o QI foi limítrofe ou baixo. As crianças com melhor desempenho escolar foram aquelas com QI normal ou limítrofe, havendo associação significativa entre deficiência mental e dificuldades escolares.

O estudo permitiu concluir que a frequência de sequelas na meningite bacteriana neonatal foi alta, pouco inferior às taxas mais elevadas registradas na literatura, com predomínio de enterobactérias entre os agentes etiológicos isolados. As sequelas estiveram associadas ao isolamento de bactéria na cultura de LCR e ao aparecimento de convulsões na fase aguda da doença. O número expressivo de crianças com rebaixamento do QI e a associação significativa entre deficiência mental e atraso escolar refletem a gravidade das sequelas tardias na meningite bacteriana neonatal.

REFERÊNCIAS

1. Alon U, Naveh Y, Gardos N, Friedman A. Neurological sequelae of septic meningitis: a follow-up study of 65 children. *Isr J Med Sci* 1979; 15:512-517.
2. Aujard Y, Crépy A, Bingen E. Les méningites bactériennes du nouveau-né. *Journées Nationales de Néonatalogie* 1992; 21:341-353.
3. Bennet R, Bergdahl S, Eriksson M, Zetterström R. The outcome of neonatal septicemia during fifteen years. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78:40-43.
4. Berman PH, Banker BQ. Neonatal meningitis: a clinical and pathological study of 29 cases. *Pediatrics* 1966; 38: 6-24.
5. 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 años. *An Esp Pediatr* 1988; 28:503-507.
6. Chin KC, Fitzhardinge PM. Sequelae of early-onset group B hemolytic streptococcal neonatal meningitis. *J Pediatr* 1985; 106:819-822.

7. Dodge FR, Davis H, Feign R, Holmes S, Kaplan SL, Jubelirer DP, Stechenberg BW, Hirsh SK. Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1984; 311: 769-874.
8. Franco SM, Cornelius VE, Andrews BF. Long-term outcome of neonatal meningitis. *Am J Dis Child*, 1992; 146:567-571.
9. Gonsu-Fotsin J, Kago I, Dzogang MT, Kanga HG, Camara M. Cerebral complications of purulent meningitis in children assessed by transfontanelar ultrasonography in Yaound (Cameroon). *Ann Radiol* 1990; 33:195-199.
10. Keane WM, Potsic WP, Roew LD, Konkle DF. Meningitis and hearing lost in children. *Arch Otolaryngol* 1979; 105:39-44.
11. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein, JO, (eds.). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Ed. 3 Philadelphia: Saunders, 1990; 601-656.
12. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt MJ, Stewart SM, Kennard BD, Olsen KD, McCracken GH Jr. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319:964-971.
13. Lewis BR, Gupta JM. Present prognosis in neonatal meningitis. *Med J Aust*, 1977; 1:695-697.
14. McCracken GH Jr. The rate of bacteriologic response to antimicrobial therapy in neonatal meningitis. *Am J Dis Child*, 1972; 123: 547-553.
15. McCracken GH Jr, 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; 8:155-159.
16. McCracken GH Jr, Sarff LD. Endotoxin in cerebrospinal fluid: detection in neonates with bacterial meningitis. *JAMA*, 1976; 235:617-620.
17. McCracken GH Jr, 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; 2:246-250.
18. Moodley M, Bullock MR. Severe neurological sequelae of childhood bacterial meningitis. *S Afr Med J* 1985; 68:566-571
19. Mustafa MM, Lebel MH, Ramilo O, Olsen KD, Reisch JS, Beutler B, McCracken GH Jr. Correlation of interleukin-1-beta and cachectin concentrations in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis. *J Pediatr* 1989; 115:208-213.
20. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 323:1651-1657.
21. Rinaldi G, Magaldi R, Marciello G. La meningite del neonato: aspetti clinici e di laboratorio di 16 casi. *Minerva Pediatr* 1982; 34:897-904.
22. Rusconi F, Parizzi F, Garlaschi L, Assael BM, Sironi M, Chezzi P, Mantovani A. Interleukin 6 activity in infants and children with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, 1991; 10:117-121.
23. Sáez-Lorens X, Ramilo O, Mustafa MM, Mértola J, McCracken GH Jr. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications. *J Pediatr* 1990; 116:671-684.
24. Sánchez-Saucedo LU, Gonzalez-Yunez RA, Avila-Figueroa C, Santos JI. Meningitis neonatal: observaciones sobre etiología, mortalidad y secuelas. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47: 772-776.
25. Unhanand M, Mustafa MM, McCracken GH Jr, Nelson JD. Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. *J Pediatr* 1993; 122:15-21.
26. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Ed 2. Philadelphia: Saunders, 1987; p.129-157 (Neonatal seizures).
27. Wardle S, Carty H CT. Scanning in meningitis. *Eur J Radiol*, 1991; 12:113-119.
28. Wechsler D. *Wechsler preschool and primary scale of intelligence*. San Antonio: Harcourt Brace Jovanovich, 1989.
29. World Health Organization. *International classification of impairments, disabilities and handicaps*. Geneva: WHO, 1980.
30. Zahi M, Daoud AS, Al Saleh Q, Abd Al Rassol MM. Bacterial meningitis in the newborn: a Kuwaiti experience. *J Trop Pediatr* 1990; 36:63-65.