



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
Secretaria de Estado de Saúde
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde – FEPECS
Escola Superior em Ciências da Saúde – ESCS
Programa de Residência Médica em Pediatria

Perfil epidemiológico e desfechos clínicos das crianças internadas por Meningite bacteriana em um hospital pediátrico brasileiro de referência: experiência de oito anos de serviço (2011-2019)

Médico Residente: JOÃO PAULO SILVA CEZAR

Orientador: SYLVIA MARIA LEITE FREIRE

Brasília – DF
2020

GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
Secretaria de Estado de Saúde
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde – FEPECS
Escola Superior em Ciências da Saúde – ESCS
Programa de Residência Médica em Pediatria

Perfil epidemiológico e desfechos clínicos das crianças internadas por Meningite bacteriana em um hospital pediátrico brasileiro de referência: experiência de oito anos de serviço (2011-2019)

Trabalho de conclusão de curso, como requisito parcial ao título de especialista em Pediatria, ao supervisor do programa de residência médica em Pediatria do Hospital Materno Infantil de Brasília, da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

Orientador(a): Dra. Sylvia Maria Leite Freire

Médico Residente: JOÃO PAULO SILVA CEZAR

Orientador: SYLVIA MARIA LEITE FREIRE

Brasília – DF

2020

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Fluxograma de definição da amostra do estudo

Figura 2- Gráfico do número de casos

Figura 3- Gráfico Agentes etiológicos identificados

Figura 4- Gráfico Agentes etiológica por cultura

Figura 5- Gráfico Óbito

Figura 6- Gráfico Desfechos

Figura 7- Gráfico Pneumococo x Imunizações

Figura 8- Gráfico Meningo C x Imunizações

Figura 9- Gráfico Meningococemia associada x Imunizações

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HD: Hipótese diagnóstica

UTIP: Unidade de Terapia intensiva pediátrica

DIP: Unidade de Doenças infecto-parasitárias pediátrica

PS: Emergência pediátrica

TCE: traumatismo crânio-encefálico (TCE)

PCR: reação em cadeia da polimerase (PCR)

LCR: Líquido cefalorraquidiano

Pneumococo: *Streptococcus pneumoniae*

Meningococo: *Neisseria meningitidis*

ME: Morte encefálica

RESUMO

A meningite bacteriana configura uma emergência pediátrica dado o potencial de óbito e sequelas se não adequadamente tratada a tempo. Este trabalho objetivou descrever perfil epidemiológico e desfechos clínicos das crianças internadas sob este hipótese diagnóstica em um hospital pediátrico de referência brasileiro no decorrer de oito anos (2011-2019), além de correlacionar desfechos desfavoráveis com os agentes etiológicos identificados e status vacinal, bem como quantificar a taxa de mortalidade da população estudada. Realizou-se um estudo quantitativo, transversal, descritivo, retrospectivo de pesquisa documental em prontuário eletrônico de 71 crianças com este diagnóstico. Descreveu-se o perfil de crianças atendidas com este diagnóstico, bem como os agentes etiológicos e desfechos desfavoráveis agudos. O número pequeno da amostragem interferiu na análise de significância estatística, embora a desatualização vacinal tenha sido marcante. A presença de crises epilépticas prévias ao diagnóstico foi fator de risco com significância para o óbito. Este estudo permitiu um retorno ao serviço quanto a condução das crianças com meningite bacteriana, o que facilitará definições de novas condutas visando melhorias, além de reforçar a necessidade da atualização vacinal. Novos e maiores estudos são necessários para aprofundar o conhecimento sobre esta patologia na população pediátrica brasileira.

Palavras-chave: meningite bacteriana; crianças; óbito; desfechos desfavoráveis

ABSTRACT

Bacterial meningitis is a pediatric emergency given the potential for death and sequelae if not properly treated in time. This study aimed to describe the epidemiological profile and clinical outcomes of children hospitalized under this diagnostic hypothesis in a Brazilian reference pediatric hospital over eight years (2011-2019), in addition to correlating unfavorable outcomes with the identified etiological agents and vaccination status, as well as quantify the mortality rate of the population studied. A quantitative, cross-sectional, descriptive, retrospective study of documentary research was carried out on the electronic medical record of 71 children with this diagnosis. The profile of children treated with this diagnosis was described, as well as the etiologic agents and acute unfavorable outcomes. The small number of sampling interfered in the analysis of statistical significance, although the vaccination outdatedness was marked. The presence of epileptic seizures prior to diagnosis was a significant risk factor for death. This study allowed a return to the service regarding the management of children with bacterial meningitis, which will facilitate the definition of new behaviors aiming at improvements, in addition to reinforcing the need for updating vaccines. New and larger studies are needed to deepen the knowledge about this pathology in the Brazilian pediatric population.

Keywords: bacterial meningitis; children; death; unfavorable outcomes

Sumário

1. Introdução	7
2. Objetivos	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
3. Métodos	11
4. Resultados	13
4.1 Perfil epidemiológico	13
4.2 Diagnóstico	14
4.3 Microbiologia	15
4.4 Desfechos	16
4.5 Agentes etiológicos x Imunizações	17
4.6 Agentes etiológicos x Desfechos	18
4.7 Outros	19
5. Discussão	20
6. Conclusão	24
Apêndice e Anexos	25
Referências	27

1. INTRODUÇÃO

A meningite bacteriana corresponde à doença caracterizada pela inflamação das leptomeninges (pia-máter, aracnoide e espaço subaracnóideo), estruturas que circundam o sistema nervoso central; resultante da presença de bactérias e seus consequentes produtos metabólicos (KIM, 2010). Este processo inflamatório pode se estender além das meninges, o que configura uma meningoencefalite (KIM, 2010; BHAT et al., 2016).

Trata-se de uma enfermidade com relevância em termos de saúde pública, especialmente dada a mortalidade que se aproxima de 100% caso não tratada (HASBUN et al., 2019). Além disso, sequelas neurológicas podem ocorrer em até 27% das crianças acometidas (SVENDSEN, 2019), as quais incluem perda auditiva, crises epiléticas, déficits motores e déficits cognitivos. Dados sobre a incidência na população geral (pediátrica e adulta) em território brasileiro no período do ano 2000 até 2010 mostraram que 341.805 casos em crianças e adultos foram notificados ao Sistema Nacional de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde do Brasil, sendo esta uma patologia de notificação compulsória (AZEVEDO et al., 2013). Destas, 251.483 tiveram seu agente etiológico identificado. A incidência no Brasil vem em queda gradativa nas últimas duas décadas, o que pode ser observado pela incidência de 3,1/100.000 indivíduos entre 2000-2002 e 2,14/100.000 entre 2009-2010. (AZEVEDO et al., 2013).

Apesar de situação privilegiada quando comparada à outras nações em desenvolvimento, o Brasil ainda apresenta-se distante de nações desenvolvidas, o que reforça a situação socioeconômica como fator de risco relevante para sua ocorrência (AZEVEDO et al., 2013; MIORAMALALA et al., 2018).

As meningites de etiologia viral são as mais prevalentes (HASBUN et al., 2019), correspondendo à mais de dois terços de todas as meningites infecciosas na população pediátrica. Por outro lado, as meningites bacterianas, apesar de menos prevalentes, tem importante relevância, dada a mortalidade se não tratada, configurando-se, portanto, uma emergência pediátrica. Os principais agentes etiológicos das meningites bacterianas variam conforme faixa etária.

Em neonatos, a qual tem prevalência de 0,3/1.000 nascidos vivos, destacam-se o *Streptococcus* do grupo B; *Escherichia coli* e outros bacilos GRAM negativos, além da *Listeria monocytogenes*. (FEIGIN et al., 1992). Atribui-se a transmissão vertical se iniciada até o 3º dia de vida, embora possa se estender até o 7º dia se o agente isolado for *Streptococcus* do grupo B (GASCHIGNARD et al., 2011). Dentre os fatores de risco para meningite neonatal ressaltam-se prematuridade (<37 semanas de idade gestacional), baixo peso ao nascer (<2500g), rotura prematura de membranas, infecção materna periparto (corioamnionite ou não), erro inatos do metabolismo (galactosemia, por exemplo) dentre outros (OUCHENIR, 2017; BASMACI et al., 2015; GASCHIGNARD et al., 2011)

A partir do primeiro mês de vida estabelecem-se como principais agentes etiológicos: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (KIM, 2010; AZEVEDO et al., 2013). Por outro lado, aproximadamente a metade de todas das 110.264 meningites bacterianas notificadas na população

brasileira geral entre 2000-2010 não teve agente isolado identificado (AZEVEDO et al.,2013; SHIRI,2019).

A *N. meningitidis* é o agente bacteriano atualmente mais comumente identificado no Brasil (31,8%), sendo que deste total 28,6% manifestaram-se por septicemia (meningococemia) à admissão hospitalar, 39,2% por meningite isolada e 32,2% por manifestação mista de meningite e meningococemia. O sorogrupo C é o mais comum na população brasileira total (32,5%), apesar de outros também serem descritos (AZEVEDO et al.,2013). Observa-se redução global das meningites por *N. meningitidis* desde a aplicação das vacinas conjugadas contra o sorotipo C em diversos países, o que inclui o Brasil (MCALPINE, 2019; BEREZIN, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE,2016). A introdução da vacina para o *H.influenzae B* a partir de 1999 no calendário nacional de imunizações do ministério da saúde brasileiro marcou a drástica redução (> 70%) da incidência e óbitos por meningites causadas pelo *H. influenzae*, apesar de alguns relatos existirem quanto a outros sorotipos, perfazendo 2% dos agentes isolados. (AZEVEDO et al.,2013; LADOMENOU,2019; WANG,2019). Quanto ao *S. pneumoniae*, observa-se também redução da incidência desde início da vacinação conjugada pneumococo 10-valente; apesar de ainda configurar como o segundo agente identificável mais prevalente no Brasil (12%) (AZEVEDO et al.,2013).

Outros patógenos causadores são: *Staphylococcus sp.*; *Acinetobacter* e outros *Streptococcus* (*pyogenes* e *agalactie*, por exemplo). Dentre os fatores de risco para estes agentes destacam-se imunossupressão, traumatismo crânio-encefálico (TCE) recente e manipulação neurocirúrgica prévia (SHIRI,2019).

A doença pode manifestar-se em dois principais padrões clínicos: uma síndrome febril de evolução gradativa, comumente acompanhada por sinais neurológicos; e outra fulminante com componente séptico importante. Fatores como faixa etária, tempo de evolução, virulência do patógeno e resposta individual influenciam tais apresentações (KIM, 2010).

Crianças menores de um ano geralmente apresentam quadro inespecífico, que inclui febre, letargia, vômitos, má aceitação da dieta, além de crises epiléticas, irritabilidade e abaulamento de fontanela. Já em maiores de um ano, além da febre, observam-se comumente sintomas neurológicos, tais como cefaleia, fotofobia, vômitos, confusão mental e outras alterações da consciência (POSADAS,2018; VAN DE BEEK et al.,2004). Sinais de irritação meníngea, como rigidez nuchal, sinal de Kernig e sinal de Brudzinski, podem ocorrer em até 60% dos casos. Exantema purpúrico pode ocorrer, comumente denotando apresentação fulminante e grave. (DE CAUWER,2007; VAN DE BEEK et al.,2004).

A coleta de hemocultura é também recomendada (POSADAS,2018), alcançando até 80-90% de sensibilidade se prévia à antibioticoterapia (TALAN et al., 1988). Após início tratamento antibiótico, a sensibilidade é reduzida para 50%. Além disso, análise hematómica completa, bem como nível sérico de glicose, que auxilia na interpretação da análise do líquido cefalorraquidiano, é mandatória.

A punção líquórica é o principal procedimento para diagnóstico, devendo ser realizada se suspeita clínica, contanto que excluídas as contraindicações formais do procedimento: instabilidade hemodinâmica, lesão cutânea local e sinais de hipertensão intracraniana, especialmente rebaixamento de nível de consciência e sinal neurológico focal (RENNICK et al., 1993) A análise líquórica deve incluir celularidade (com diferencial), concentração de glicose, concentração de proteína, coloração GRAM

e cultura. Os achados sugestivos incluem pleocitose às custas de polimorfonucleares, hiperproteínoorraquia (>50mg/dl) e hipoglicorraquia (<40mg/dl). Acidentes de punção podem interferir na interpretação e é primordial que o início da antibioticoterapia não seja postergado à espera de punção líquórica (POSADAS,2018).

O diagnóstico formal é estabelecido com identificação do patógeno no líquido, a qual pode ser feita pela coloração do GRAM, teste de aglutinação do látex, cultura líquórica e testes moleculares (reação em cadeia da polimerase, por exemplo), especialmente se combinados entre si (MOHAMMADI, 2013).

A técnica de GRAM permite sugerir o patógeno causador à partir de sua resposta frente à coloração. O método indireto de aglutinação pelo látex permite o diagnóstico em curto período de tempo (15 minutos, em média), especialmente útil naqueles não identificáveis ao GRAM, além de ser útil para patógenos de crescimento fastidiosos (MOHAMMADI, 2013; BASPINAR, 2017). A cultura líquórica corresponde ao padrão-ouro de diagnóstico, apesar de ter suas sensibilidades reduzidas após início de antibioticoterapia empírica prévia a coleta líquórica (BHAT, 2016). Os métodos moleculares são outra possibilidade diagnóstica, especialmente importante se já iniciada antibioticoterapia e permitindo o diagnóstico em curto período de tempo (<1 hora) e sem necessidade de meio de cultura (BASPINAR, 2017).

Vale destacar também que a hemocultura positiva em associação com pleocitose do líquido, mesmo na ausência de cultura líquórica, confirma o diagnóstico. Por outro lado, a depender do período de infecção e exposição prévia à antibioticoterapia, a sensibilidade das culturas pode estar reduzida. Líquor característico em associação com quadro clínico compatível permite também o diagnóstico (RENNICK et al., 1993; CURTIS,2010).

A antibioticoterapia empírica, associada suporte clínico rigoroso, configuram o tratamento de escolha e deve ser iniciado o quanto antes, preferencialmente após coleta de hemocultura e punção líquórica, contanto que não a postergue. A classe de escolha é a das cefalosporinas de 3ª geração parenteral, tendo a aminopenicilina com inibidor de betalactamase parenteral como segunda escolha (KIM et al., 2019). Em menores de 3 meses considera-se a associação com ampicilina ao esquema. O tempo de tratamento varia com o agente identificado (KIM, 2010; MCALPINE, 2019).

Embora controverso, o uso de corticoterapia precoce como terapia adjuvante (1ª dose antes da antibioticoterapia empírica) com dexametasona 0,15mg/kg/dose 6h/6h está associado com discreta redução de complicações neurológicas, especialmente surdez, nas meningites por *S. pneumoniae* e *H. influenzae*; embora sem redução significativa quanto a mortalidade. (SVENDSEN, 2019; MORMILLE, 2017; BROWER, 2016). Vale destacar que a corticoterapia adjuvante deve ser evitada em crianças com idade menor que 6 semanas; após início da antibioticoterapia empírica, especialmente se a vancomicina for utilizada; histórico de trauma recente ou choque séptico associado (NADEL, 2016).

Os fatores de risco identificados para desfechos desfavoráveis, tais como óbito e complicações, incluem: atraso no diagnóstico, *S. pneumoniae* como agente etiológico, alteração de nível de consciência e hiperproteínoorraquia >2g/l à admissão (TEIXEIRA, 2019; HUO, 2019).

Vê-se, portanto, a relevância deste tema na população pediátrica. A partir dos dados de cada serviço quanto às meningites bacterianas atendidas, pode-se conhecer

a epidemiologia, levantar pontos conflitantes e propor mudanças nas condutas tomadas.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Descrever o perfil epidemiológico e desfechos clínicos das crianças internadas sob a hipótese diagnóstica de meningite bacteriana com ou sem meningococemia associada em um hospital pediátrico de referência no decorrer de oito anos (2011-2019).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conhecer os agentes etiológicos associados às meningites bacterianas internadas no Hospital Materno Infantil de Brasília de 2011-2018 e comparar com literatura vigente;
- Quantificar a taxa de mortalidade das meningites bacterianas com ou sem meningococemia internadas no Hospital Materno Infantil de Brasília de 2011-2018;
- Correlacionar desfechos desfavoráveis (óbitos totais e morte encefálica) com os agentes etiológicos identificados.
- Correlacionar os agentes etiológicos identificados e desfechos desfavoráveis com a atualização do calendário vacinal para as vacinas anti-meningocócica C, antipneumocócica 10 valente e anti-hemófilos tipo B.

3. MÉTODOS

Trata-se um estudo quantitativo, transversal, descritivo e retrospectivo de pesquisa documental em prontuário eletrônico. O estudo foi realizado no Hospital Materno Infantil de Brasília-DF, nas dependências da emergência pediátrica (PS), enfermaria da unidade de doenças infecto-parasitárias (DIP) e unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP). Tal instituição classifica-se como secundária e localiza-se na região central de Brasília-DF, servindo como referência ao atendimento da população pediátrica de todo o Distrito Federal, bem como municípios próximos dos estados de Goiás, Minas Gerais, Bahia e outros.

A pesquisa desenvolveu-se por meio da análise de prontuários eletrônicos (plataforma *Trakcare*®) e registros impressos dos pacientes internados sob a hipótese diagnóstica de meningite bacteriana com ou sem meningococemia nos supracitados locais no período de setembro de 2011 a agosto de 2019. Os registros microbiológicos foram fornecidos pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar- CCIH deste serviço.

Os critérios de inclusão utilizados foram indivíduos de 29 dias completos até 13 anos incompletos admitidos nos locais e período descritos, bem como com registro na plataforma de prontuário eletrônica *Trakcare*® e com diagnóstico de meningite bacteriana sob critérios clínico e/ou laboratoriais (Celularidade líquórica > 6/mm³ com >50% de polimorfonucleares; glicorraquia < 40 mg/dl, proteinorraquia > 50mg/dl, presença de bactérias coráveis ao gram, aglutinação pelo látex, cultura líquórica ou PCR positivo, hemocultura positiva) ou meningococemia. Foram excluídos neonatos, crianças com idade superior a 13 anos completos; internados em outras unidades diferentes das elencadas; ausência registro na plataforma de prontuário eletrônica ou com hipótese diagnóstica de meningite viral, tuberculosa, fúngica ou asséptica.

As variáveis estudadas foram faixa etária, gênero, tempo de início do quadro até o diagnóstico, tempo de antibioticoterapia parenteral, agente etiológico isolado, realização de punção líquórica, características do líquido puncionado (celularidade, proteinorraquia, glicorraquia, GRAM, cultura), hemocultura, óbito, óbito por morte encefálica, vacinação atualizada anti-meningocócica C, antipneumocócica 10 valente e anti-hemófilos tipo B; necessidade de reinternação hospitalar, necessidade de abordagem cirúrgica, presença de complicação supurativa, presença de crise epiléptica.

A análise dos fatores epidemiológicos foi feita por meio da revisão de prontuários, assim como os desfechos clínicos estudados. Os dados coletados foram organizados através da planilha da ferramenta Google Drive® (em anexo 1) e digitalizados em planilha de Word Excel®.

A análise estatística utilizada para avaliar associações entre as variáveis estudada à partir dos dados da amostra pautou-se no teste Qui-quadrado de independência via simulações de Monte Carlo. Considerou-se nível de significância de

5% ($p < 0,05$) para os testes realizados para um nível de confiança de 95%. À partir desta análise foi permitido correlacionar as variáveis: Óbito x agente etiológico isolado, óbito x vacinação atualizada para *N. meningitidis C*, Óbito x vacinação atualizada para *H. influenzae B*, Óbito x vacinação para *S.pneumoniae* 10 valente; Óbito x realização de punção liquórica, Óbito x presença de crise epiléptica precoce; Morte encefálica x agente etiológico isolado; Morte encefálica x vacinação atualizada para *N. Meningitidis C*, *H. influenzae* e *S. pneumoniae*; meningococemia associada x agente etiológico isolado; *S.pneumoniae* isolado x vacinação atualizada para este; *N. meningitidis C* x vacinação atualizada para este; Agente etiológico isolado x presença de crise epiléptica precoce; Agente etiológico isolado x complicação supurativa; Agente etiológico isolado x necessidade de abordagem cirúrgica.

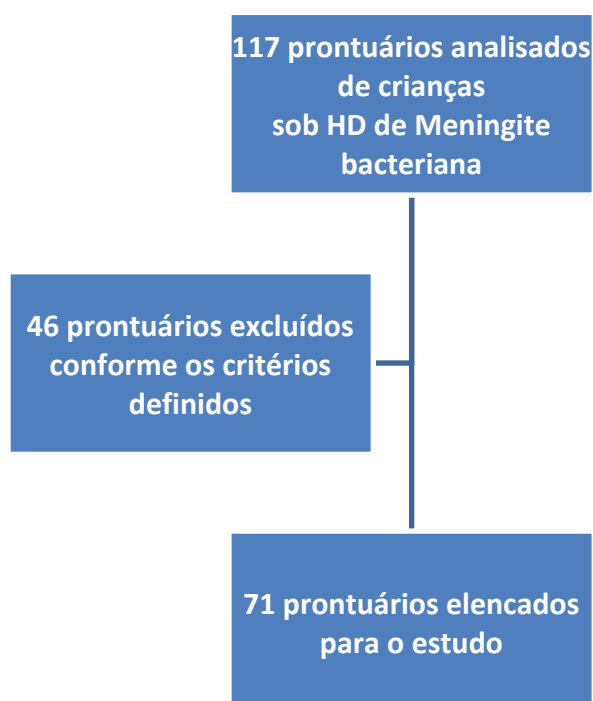
Para a análise da relação entre tempo de início dos sintomas até o diagnóstico e óbito foi utilizada o teste das medianas. Considerou-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$) para os testes realizados para um nível de confiança de 95%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/ FEPECS/ SES/DF no dia 10 de Dezembro de 2019 sob o CAAE número: 21980619.1.0000.5553 e parecer número: 3.756.140.

4. RESULTADOS

Analisaram-se inicialmente o prontuário eletrônico de 117 crianças atendidas entre o período de setembro de 2011 e agosto de 2019 sob a hipótese diagnóstica de meningite bacteriana com ou sem meningococemia associada. Desta amostra inicial 71 crianças tiveram diagnóstico confirmado por alguns dos parâmetros clínicos-laboratoriais descritos nos critérios de inclusão deste estudo. 46 crianças, por outro lado, foram excluídas da análise por não preencherem tais critérios ou por possuírem algum critério de exclusão (meningite neonatal, meningite viral ou meningite tuberculosa, por exemplo).

Figura 1 – Fluxograma de definição da amostra do estudo



Fonte: CEZAR, JPS 2020

4.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

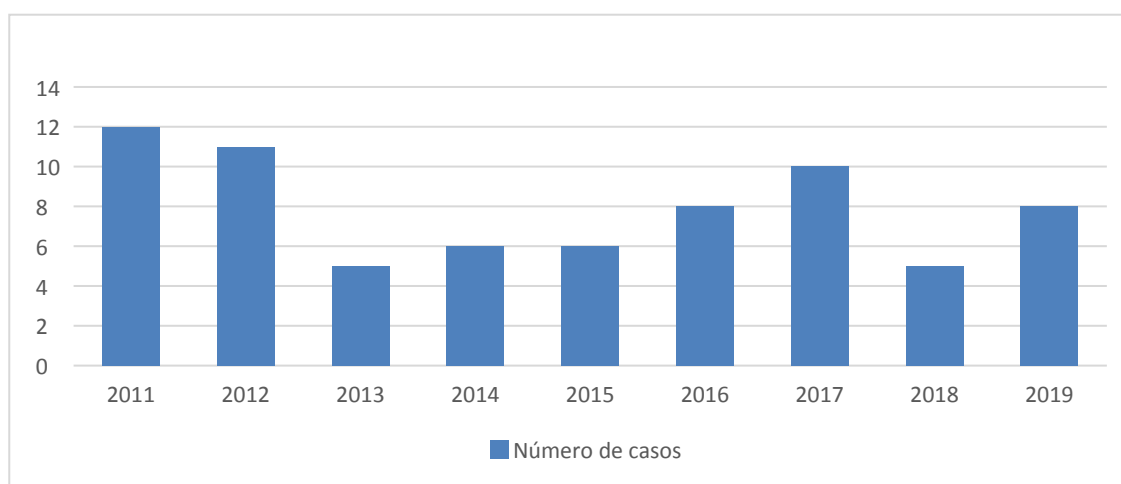
Pela análise descritiva evidenciou-se que dos 71 prontuários de crianças estabelecidos como amostra final do estudo 56,3% (40) eram referentes a crianças do gênero masculino e 43,7% (31) do feminino.

Quanto à faixa etária foi observado que 35,2% (25/71) das crianças possuíam entre 1 mês e 1 ano ao diagnóstico, 9,9% (7) possuíam entre 1 ano e 2 anos, 25,5% (18) possuíam entre 2 anos e 5 anos; enquanto 29,6% (21) foram de crianças entre 5 anos e 13 anos incompletos.

Observou-se também 52,1% (37/71) das crianças necessitaram de suporte intensivo na Unidade de terapia intensiva do serviço referido.

A distribuição do número de casos por ano ao longo do período analisado está representado no gráfico 2

Figura 2- Gráfico do número de casos



Fonte:CEZAR,JPS 2020

Quanto à sazonalidade observou-se predominância dos meses de maio e junho (nove casos ou 12,7% do total cada), seguidos por março, novembro e dezembro (sete casos ou 9,9% do total cada). Os meses menos frequentes quanto à incidência de meningite bacteriana foram janeiro, julho e agosto (3 casos ou 4,2% do total cada).

O tempo transcorrido entre o início dos sintomas até o diagnóstico variou de um até 15 dias, tendo apresentado tempo médio de 3,3 dias e mediana de 3 dias. Esta variável não mostrou significância estatística ($p=0,09$) em relação ao óbito na população estudada.

A presença de crise epiléptica como um dos sintomas relatados ao diagnóstico da meningite bacteriana ocorreu em 28 crianças (39,4%) enquanto 43 (60,6%) não tinham este sintoma descrito. Não foi avaliada neste estudo a presença de crise epiléptica após o diagnóstico firmado de meningite bacteriana.

4.2 DIAGNÓSTICO

Dentre as 71 crianças avaliadas neste estudo, 85,9% (61/71) foram submetidas a punção líquórica, sendo possibilitado o diagnóstico laboratorial. Em 14,1% dos casos (10/71) o procedimento não foi realizado, tendo sido o diagnóstico baseado em parâmetros clínicos.

Quanto à proteinorraquia níveis maiores que 50mg/dl foram observados em 95,1% dos casos (58/61), configurando o achado de hiperproteinorraquia; em 4,9% (3/61) das amostras analisadas foi observado valor normal ou reduzido.

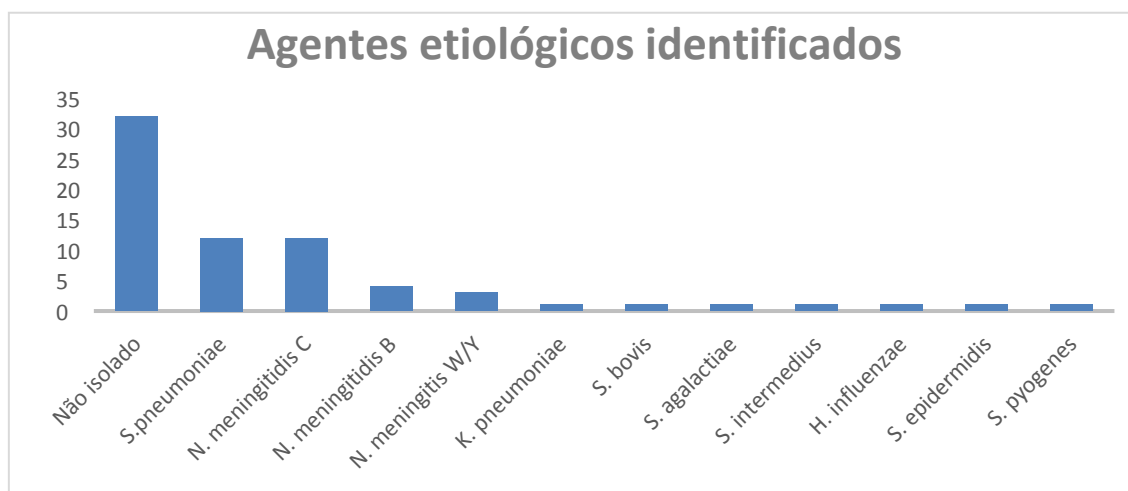
O nível liquórico de glicose mostrou-se reduzido (menor que 40mg/dl) em 80,4% (49/61) das crianças, ao passo que se apresentou dentro da normalidade em 19,6% (12/61) dos casos. Não foi realizada avaliação comparativa entre o nível de glicose e a glicorraquia neste estudo.

A celularidade liquórica foi parâmetro avaliado em todas as 61 amostras obtidas, variando entre 11 e 24.680 células/mm³. Foram consideradas diagnósticas apenas aquelas cuja celularidade mostrava predominância (>50%) de polimorfonucleares em relação à linfomononucleares.

4.3 MICROBIOLOGIA

Dentre as 71 crianças analisadas neste estudo foi observado que 32 (45,1%) não tiveram o agente etiológico identificado seja por método do látex, GRAM, cultura liquórica ou método molecular (PCR, por exemplo). Já entre os 39 patógenos identificados por alguns destes métodos destacaram-se: *S. pneumoniae* e *N. meningitidis C* com 12 casos cada (16,9% cada), *N. meningitidis B* com quatro casos (5,6%), *N. meningitidis W/Y* com três casos (4,2%) e *K. pneumoniae* com dois casos (2,8%). *Streptococcus bovis*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis* e *Haemophilus influenzae* tipo B aparecerem com um caso cada na amostra, totalizando 1,4% do total cada.

Figura 3- Gráfico Agentes etiológicos identificados



Fonte: CEZAR, JPS 2020

O método da coloração de GRAM para diagnóstico não foi realizado em 25 casos (35,2% do total). Dentre as 46 amostras submetidas a tal método 23 (32,4%) foram negativas ao corante; 13 (18,3%) mostraram diplococos gram negativo sugestivos de bactérias *N. meningitidis* e, por fim, 10 amostras sugeriram cocos gram positivos característicos dos *S. pneumoniae*.

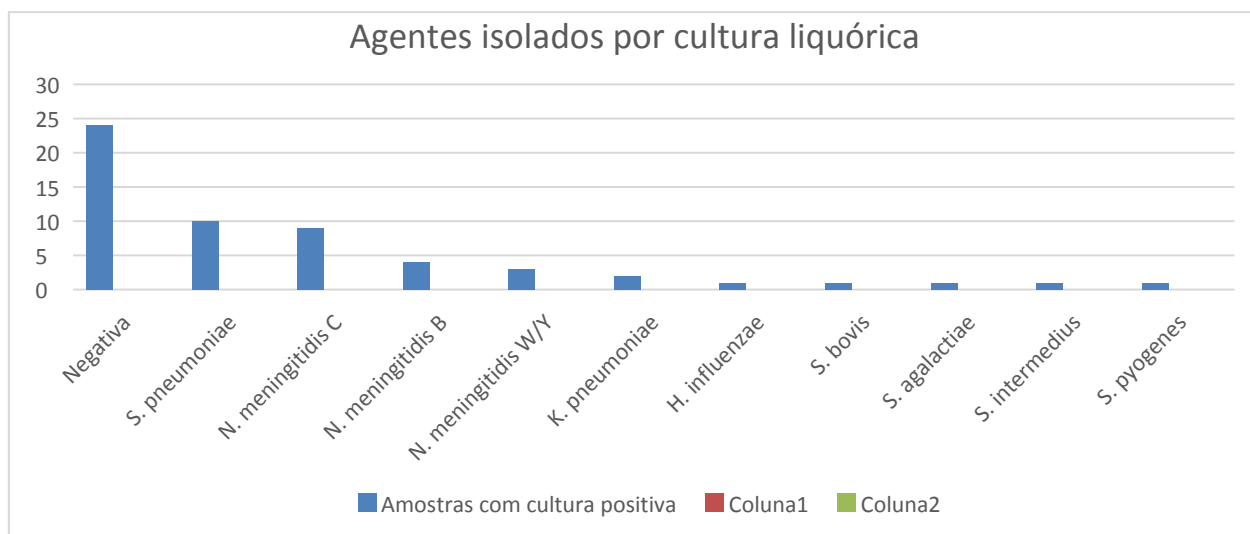
O teste do látex foi realizado em 25 amostras, complementando a avaliação por coloração de GRAM, sendo positiva em quatro amostras: duas para *N. meningitidis C* e duas para *S. pneumoniae*.

A cultura do LCR foi realizada na maioria das amostras colhidas 93,4% (57/61). Quatro das 61 amostras de líquido coletadas não foram enviadas para cultura por motivos omissos. Em 42,1% (24/57) dos casos não foi identificado crescimento bacteriano.

Dentre as amostras consideradas positivas, a *N. meningitidis* foi o agente etiológico predominante – isolado em 16 casos (tipo C - 9 casos, tipo B - 4 casos, tipo W/Y – 3 casos) , seguido pelo *S.pneumoniae* , isolado em 10 casos. Os demais agentes etiológicos foram isolados em menor frequência conforme representado no gráfico 4.

Métodos moleculares foram utilizados em algumas amostras, confirmando o diagnóstico etiológico estabelecido por cultura.

Figura 4- Gráfico Agentes etiológicos por cultura.



Dentre os pacientes avaliados, 62% (44/71) tiveram hemocultura coletada durante a abordagem diagnóstica, resultando em sua maioria negativas (41/71). Foi observado crescimento bacteriano em 4,2% (4/71) das amostras. *N. meningitidis C* foi identificada em dois casos e *S. epidermidis* em um caso.

4.4 DESFECHOS

A taxa de letalidade na amostra estudada foi de 23,9% (17/71 casos). Deste total 10 tiveram morte encefálica documentada pelo protocolo vigente à época, cinco casos de óbitos apresentaram componente séptico (meningococemia) e dois evoluíram para o óbito por outras causas.

Não foi documentado nenhum desfecho desfavorável agudo em 53 crianças (74,6%). Apesar da descrição de um caso confirmado de sequela neuro-auditiva; desfechos à longo prazo, tais como déficit cognitivo e epilepsia, não foram avaliados

neste estudo, apesar da prática de seguimento ambulatorial pós-alta na unidade hospitalar referida.

Figura 5- Gráfico Óbito

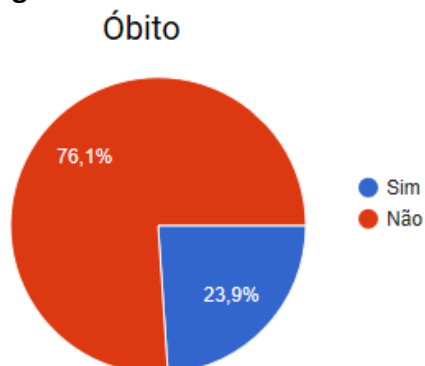
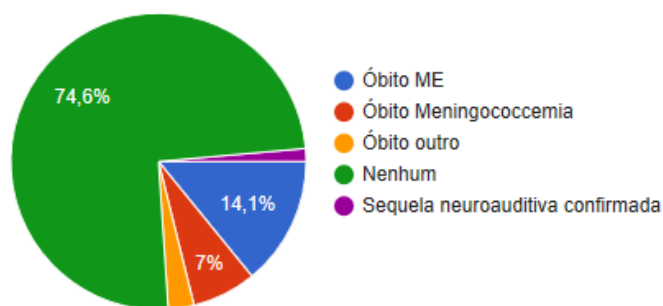


Figura 6-Gráfico Desfechos

Desfechos



Fonte: CEZAR, JPS 2020

A necessidade de abordagem cirúrgica - seja neurocirúrgica ou não (desbridamentos e amputações, secundárias ao quadro séptico) - foi outro desfecho agudo abordado neste estudo e ocorreu em sete pacientes (9,9%). Destaca-se também que três crianças (4,2%) evoluíram com complicações supurativas com necessidade de drenagem.

Dentre os 19 casos de meningite bacteriana associados ao *N. meningitidis* descritos, 14 tiveram meningococemia associada; o que reflete a invasividade deste agente. Foi possível isolar o subtipo implicado em cinco destes casos, sendo quatro pelo *N. meningitidis C* e um pelo *N. meningitidis W/Y*. A taxa de óbito destes pacientes foi de 35,7% (5/14).

4.5 Agentes etiológicos x imunizações

O status vacinal do grupo estudado foi avaliado por meio da busca por registro positivo nos prontuários médicos, sendo identificado os resultados abaixo:

Figura 7- Gráfico Pneumococo x Imunizações

Pneumococo x Imunizações

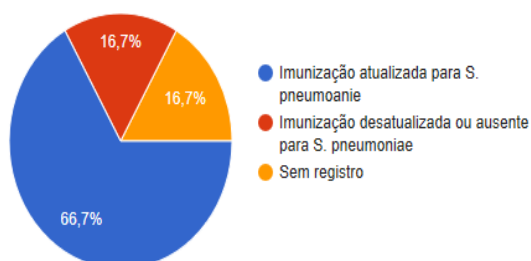
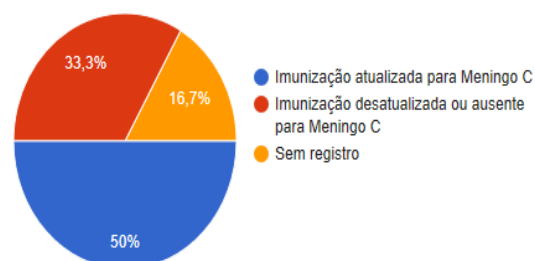


Figura 8- Gráfico Meningo C x Imunizações

Meningo C isolado x Imunizações



Fonte: CEZAR, JPS 2020

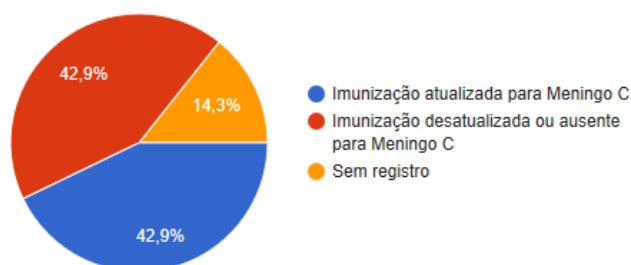
Não foi observada significância estatística para as seguintes associações: 1) meningite por *S. pneumoniae* e atualização vacinal para esse agente ($p=1$); e 2) meningite por *N. meningitidis C* e atualização vacinal para esse agente ($p=0,25$).

Ao se avaliar as quatro amostras positivas para *N. meningitidis B* e as três positivas para *N. meningitidis W/Y*, em nenhum prontuário havia relato de imunização atualizada para estes agentes.

Além disso, observou-se que das 14 crianças com meningococemia associada a meningite bacteriana, seis (42,9%) possuíam status vacinal inadequado para *N. meningitidis C*, outras seis estavam atualizadas e duas não possuíam registro desta informação. Por outro lado, não foi observada significância estatística ($p=1$, logo $>0,05$) ao se relacionar as variáveis meningococemia e imunização atualizada para *N. meningitidis C*.

Figura 9- Gráfico Meningococemia associada x Imunizações

Meningococemia x Imunizações



Fonte: CEZAR, JPS 2020

Na única amostra positiva para *H. influenzae B* não havia relato no prontuário quanto a atualização vacinal para tal agente.

4.6 Agentes etiológicos x Desfechos

Do total de 17 óbitos da amostra estudada 10 crianças tiveram o agente etiológico identificado. Constataram-se três amostras (17,6%) positivas para *S. pneumoniae*, duas (11,8%) para *N. meningitidis C*, duas (11,8%) para *N. meningitidis W/Y* e uma (5,9% cada) para *S. intermedius*, *S. epidermidis* e *H. influenzae*. Nas sete amostras restantes (41,2%) não foi identificado o patógeno, embora quatro destas tiveram diagnóstico de meningococemia associada a meningite bacteriana sugerido pela apresentação clínica.

Não foi observada significância estatística ($p=0,13$, logo $>0,05$) ao se relacionar as variáveis “óbito” e “agente etiológico específico”.

Ao selecionar os óbitos especificamente por morte encefálica, identificou-se que dentre os 10 casos descritos, sete casos (70%) tiveram agente identificado. *S. pneumoniae* correspondeu a 3 casos (30%), *N. meningitidis C* a 2 casos (20%) e *H. influenzae* e *S. intermedius* a um caso (10% cada).

Não foi observada significância estatística ($p=0,2$, logo $>0,05$) ao se relacionar as variáveis “morte encefálica” e “agente etiológico específico”.

A presença de crises epiléticas como um dos sintomas descritos ao diagnóstico da meningite bacteriana não mostrou significância estatística ($p=0,62$, logo $>0,05$) ao

correlacionar com a variável agente etiológico isolado. O mesmo vale para a presença de complicação supurativa ($p=0,23$) e necessidade de abordagem cirúrgica ($p = 0,42$)

Não foi encontrada relevância estatística ao correlacionar a variável óbito com atualização vacinal para *S. pneumoniae* ($p= 1$), *N. meningitidis C* ($p=0,25$) e *H. influenzae B* ($p=0,75$). O mesmo vale para a variável “Morte encefálica”, mostrando quanto a imunização para *S. pneumoniae* ($p=0,69$), *N. meningitidis C* ($p=0,73$) e *influenzae B* ($p=1$).

4.7 Outros

Observou-se que 85,9% das crianças foram submetidas a punção liquórica durante o diagnóstico da meningite bacteriana. A não realização deste procedimento não se configurou como fator de risco para óbito ($p= 0,11$).

A presença de crises epilépticas iniciadas na fase aguda da doença, como parte do quadro clínico referido ocorreu em quase 40% (28/71) da amostra estudada. Esta variável ao ser correlacionada com a chance de óbito mostrou significância estatística ($p=0,03$).

5.DISSCUSSÃO

No período de avaliação deste estudo (setembro de 2011 até agosto de 2019) 71 casos confirmados de meningite bacteriana, associadas ou não a meningococemia, foram notificados na unidade hospitalar estudada.

O maior estudo de prevalência das meningites agudas na população brasileira geral descreve que dentre os 251.853 casos notificados com etiologia definida 110.264 (43,8%) eram bacterianas (AZEVEDO et al.,2013). Quanto ao gênero, 56% dos casos se referiam ao masculino, semelhante aos 57,7% descritos na população americana de 2011-2014 (HASBUN et al., 2019).

A população pediátrica é especialmente susceptível a tal enfermidade, o que se correlaciona a imaturidade imunológica, especialmente quanto a imunidade celular e redução gradativa de anticorpos maternos circulantes; o que se soma a atualização vacinal e dificuldade no diagnóstico precoce. O presente estudo mostrou maior prevalência (35,2%) em crianças menores de um ano, faixa etária que melhor reflete estes fatores de risco (LUNDBO, 2017). Aglomerados populacionais e baixo nível socioeconômico também são também descritos como fatores de risco, o que reflete o perfil populacional da unidade hospital de estudo. Imunodeficiências (primárias ou secundárias), tabagismo passivo e neoplasias malignas são outros possíveis fatores (LUNDBO,2017; OUCHENIR,2017).

O tempo médio de início dos sintomas até o diagnóstico na população estudada foi de 3,3 dias, sendo que mais de 60% dos casos ocorreram neste período. Apesar de o presente estudo não ter demonstrado relevância estatística entre o tempo de sintomas e óbito ($p=0,09$), constatou-se que um terço (33,7%) foram diagnosticados após quatro dias de sintomas. A literatura corrobora que o atraso diagnóstico e consequentemente atraso no manejo clínico está associada a desfechos desfavoráveis, tais como óbito e sequelas neurológicas. (MOUNT,2017; BODILSEN, 2018; TEIXEIRA, 2019).

A presença de crises epilépticas, especialmente em crianças com quadro febril associado, deve levantar suspeita para meningite bacteriana. O presente estudo observou este sintoma prévio ao diagnóstico em aproximadamente 40% das crianças da amostra, o que permitiu associação positiva estatisticamente significativa ($p=0,03$) com o risco de óbito. Não foram diferenciadas as crises entre precoces e tardias, devendo-se ressaltar que o tempo até o diagnóstico foi variável, o que pode ser entendido como fator de confundimento. Estudos sugerem que a presença de crises epilépticas prévias ao diagnóstico, especialmente se associada a infecção pneumocócica, sugerem maior gravidade clínica e estão relacionados a complicações agudas e risco de óbito intra-hospitalar (LARSEN,2019; SIDDIQUI,2017, NAMANI,2011; ANTONIUK,2011).

A punção líquórica auxiliou no diagnóstico de 85,9% das crianças avaliadas neste estudo, próximo aos 95% do total de meningites bacterianas notificadas no Brasil entre 2000 e 2011. A punção líquórica permite identificar ou excluir, à partir dos

diferentes métodos diagnósticos, a etiologia da inflamação meníngea e, desta forma, evitar internações prolongadas e uso de antibióticos desnecessários. (AZEVEDO, 2013; MIJOVIC, 2019). É, portanto, procedimento diagnóstico imprescindível e a sua não realização justifica-se apenas na presença de condições clínicas que a contraindiquem formalmente.

A celularidade foi parâmetro avaliado na totalidade de casos submetidos a punção liquórica, sendo considerada como indicativo de padrão bacteriano se apresentasse diferencial com predominância de formas polimorfonucleares em relação a linfomononucleares. Se soma a isto, a presença de 95% de amostras com hiperproteínoorraquia e 80% com hipoglicorraquia corroborando o diagnóstico. Vale destacar que à depender do tempo de evolução e início de antibioticoterapia prévia a punção esses valores podem se alterar (KIM, 2010).

Observou-se que na população brasileira geral de 2000 a 2011 das 110.264 meningites bacterianas notificadas aproximadamente a metade (55.157) não tiveram o agente bacteriano isolado pelos meios disponíveis, porcentagem esta maior que os 45,1% não isolados no presente estudo. (AZEVEDO et al., 2013).

O agente etiológico foi isolado na maioria das crianças analisadas neste estudo (54,1%). O método mais utilizado para tal foi a cultura liquórica, tendo sido realizada em mais de 80% das crianças e, dentre as submetidas a punção, em 93% dos casos. Em 57% das amostras houve crescimento do patógeno causador.

Já a coloração do GRAM foi solicitada em 75% das amostras de LCR obtidas, sugerindo o agente etiológico em 50%. A totalidade das amostras submetidas à coloração de GRAM também foi submetida ao método do látex, porém este estudo não diferenciou quais tiveram agente etiológico isolado unicamente por este método, o que configura falha metodológica por viés de confundimento. O mesmo vale para os métodos moleculares que também não foram relatados individualmente (MOHAMMADI, 2013).

A hemocultura, que pode contribuir ao diagnóstico, mostrou-se positiva em apenas 6% das amostras colhidas, sensibilidade menor que a descrita na literatura (TROENDLE, 2019).

A *N. meningitidis* respondeu por 31,7% das notificações deste estudo nacional, enquanto o *S. pneumoniae* por 12%; *H. influenzae B* por 2% e demais (*Staphylococcus sp*, outros tipos de *Streptococcus* entre outros) por 4,3%. (AZEVEDO et al., 2013)

Ao comparar o presente estudo com esta revisão nacional constata-se algumas particularidades.

O grupo das *N. meningitidis* estiveram relacionados a 26,7% dos casos, sendo 12,9% pelo subtipo C, 5,6% pelo subtipo B e 4,2% pelo W/Y. Não tivemos isolamento do subtipo A. Por outro lado, das 14 crianças que tiveram meningococemia associada ao diagnóstico de meningite bacteriana nove não tiveram o agente isolado. O número exato de meningites causado pelo gênero *Neisseria* pode, portanto, estar subdiagnosticado na amostra do presente estudo (BEREZIN, 2015; NADEL, 2016).

A vacinação conjugada contra o meningococo C foi introduzida oficialmente no calendário vacinal nacional em 2010 e é reconhecida como um marco na história das meningites bacterianas no Brasil dado à significativa e gradativa redução de sua incidência; o que também se constata em outros países (WHITTAKER, 2017; LADOMENOU, 2019; AZEVEDO, 2013). Na amostra deste estudo 33,3% encontrava-se com calendário vacinal desatualizado e 16,7% não continham informação quanto à

imunização no prontuário. Além disso, respondeu por 11,8% dos óbitos. Embora não tenha sido observada significância estatística entre a atualização vacinal e a meningite por tal agente ($p=0,25$), bem como óbito total ($p=0,25$) ou morte encefálica ($p=0,73$), ressalta-se que a amostragem do estudo foi pequena (71 casos) e que se esperava maior atualização vacinal para este agente.

Quanto aos subtipos B e W/Y da *N. meningitidis*, destaca-se que tais foram isolados em 9,8% das amostras deste estudo, respondendo por 5,9% dos óbitos totais. A imunização para estes agentes não encontra-se disponível no calendário vacinal do Ministério da Saúde brasileiro, estando a vacina contra meningococo B disponível em clínicas privadas desde 2015 e ACWY desde 2010, ambas à altos custos. Estratégias internacionais de vacinação universal para este subgrupo estão em atividade (MARSHALL,2020).

É reconhecido que o *S. pneumoniae* configura pior prognóstico a meningite bacteriana na infância, especialmente quanto à gravidade clínica e piores desfechos. O presente estudo teve este patógeno como causa de 16,9% das meningites bacterianas, semelhante aos 12% descritos na população brasileira geral de 2000 e 2011. Esteve também como causa de 17,6% dos óbitos, todos associados à morte encefálica. Como discutido anteriormente quanto ao meningococo C, a pequena amostragem deste estudo pode ter contribuído para a ausência de significância estatística entre as variáveis “óbito” e “*S. pneumoniae* isolado” ($p=0,13$). Apesar da vacina conjugada pneumo 10-valente compor o calendário vacinal brasileiro desde 2010 33,4% das crianças com este patógeno isolado tinham situação vacinal desatualizada ou não descrita. Tal fato não mostrou relevância estatística na amostragem deste estudo (SHIRI,2019; TEIXEIRA,2019;AZEVEDO,2013).

Foi isolada apenas uma amostra por *H. influenzae tipo B*, o que reflete a tendência de expressiva redução da incidência deste patógeno desde a ampliação da cobertura vacinal contra este e respalda a apreensão gerada pelo desabastecimento da vacina pentavalente no cenário atual. O referido caso evoluiu para óbito, embora não tenha configurado como fator de risco para óbito com relevância estatística nessa amostra, achado que pode estar justificado pelo reduzido número da amostra. A imunização deste paciente não estava descrita no prontuário (WANF,2019; MCALPINE,2019).

A taxa de mortalidade de crianças diagnosticadas com meningite bacteriana é diferente conforme a localização geográfica e condições socioeconômicas de cada país, variando de 5-7% em países europeus até 50% em regiões subdesenvolvidas da América latina, África subsaariana e Ásia (VAN DE BEEK,2012; MIORAMALALA,2018)

Dados nacionais mostraram letalidade de 22,2% na doença meningocócica no Brasil de 2007-2013 e outro estudo referente à população do Ceará em 2017 mostrou 21% (MINISTÉRIO DA SAÚDE,2016). O presente estudo mostrou taxa de mortalidade de 23,9%, semelhante à nacional. Ressalta-se, por outro lado, que a amostra analisada referiu-se a um hospital pediátrico de referência, sendo a UTI pediátrica local de coleta de dados, o que pode ter contribuído para o aumento da letalidade e configurar possível viés de seleção.

Quanto à correlação entre óbito e algum agente etiológico específico isolado não foi observada significância estatística ($p=0,13$) nesta amostra. Presume-se que a pequena amostragem possa ter contribuído para tal. O mesmo vale quando analisada especificamente os óbitos por morte encefálica, que também não tiveram significância

($p=0,2$) quando correlacionado com algum agente específico. O *S.pneumoniae*, reconhecido fator de pior prognóstico, poderá figurar neste âmbito se ampliada a amostragem novos estudos. (TEIXEIRA,2019).

Além do óbito se inadequadamente tratada, a meningite bacteriana também está associada a sequelas neurológicas e outros desfechos desfavoráveis, que incluem perda auditiva, déficit cognitivo, déficit motor, complicações supurativas e necessidade de abordagem cirúrgica. O presente estudo não abordou prospectivamente a presença destas complicações, embora descreva um caso com sequela neuro-auditiva confirmada, três com complicações supurativas agudas e sete com necessidade de abordagem cirúrgica. Não foi observada significância estatística entre estas variáveis e algum agente específico ou atualização vacinal (SVENDSEN,2019; TEIXEIRA, 2019).

A meningococemia foi condição associada à meningite bacteriana e, aproximadamente 20% das amostras deste estudo, porcentagem esta inferior aos 32% observados na população brasileira de 2000-2011. Por outro lado, apenas 35% das amostras tiveram o subtipo de *Neisseria* identificado, inferior aos 55% observados no estudo nacional. Conhecer o subtipo implicado é importante, pois verifica-se tendência a mudança da epidemiologia conhecida da doença meningocócica invasiva, tal como vem sendo observado na maior porcentagem de subtipo B frente ao C em países europeus (WHITTAKER,2017; AZEVEDO ,2013)

6. CONCLUSÕES

A meningite bacteriana figura como importante enfermidade na faixa pediátrica, especialmente quanto ao alto risco de óbito e sequelas neurológicas se não adequadamente tratada. O presente estudo, ao analisar oito anos de registros médicos de crianças internadas sob esta hipótese, exemplifica o perfil epidemiológico desta doença na faixa etária pediátrica. Desta forma o Hospital Materno Infantil de Brasília tem um retorno quanto aos casos que recebeu neste período, permitindo orientar melhorias no atendimento.

A análise microbiológica dos patógenos envolvidos, conhecimento da atualização vacinal e desfechos encontrados são também dados importantes ao serviço, pois permite correlacionar a qualidade da prevenção primária (vacinação) com a assistência clínica da criança acometida. Reforça-se a necessidade de incentivo a vacinação dada a presença de vacinação desatualizada em alguns casos, o que também vale para as bactérias *N. meningitidis B, Y e W*, sem cobertura no calendário vacinal nacional.

A presença de crises epiléticas prévias ao diagnóstico foi variável com significância estatística quanto ao risco de óbito, portanto é necessário reforçar a suspeição clínica na sua presença, especialmente em crianças com quadros febris.

A amostragem pequena deste estudo (71 casos) interferiu na avaliação estatística entre variáveis. Estudos maiores e multicêntricos devem ser realizados.

ANEXOS E APÊNDICES**ANEXO 1 – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS (Google drive)**

Faixa etária

- Neonato 0-28 dias
- 1 mês- 1 ano
- 1 ano e 1 dia- 2 anos
- 2 anos e 1 dia-5 anos
- 5 anos e 1 dia-13 anos

Gênero

- Feminino
- Masculino

Tempo de início dos sintomas até o diagnóstico (dias)

Tempo de antibioticoterapia utilizada (dias)

Agente etiológico isolado

- N. meningitidis*
- S. pneumoniae*
- H. influenzae*
- Outro. Qual _____

Óbito

- Sim
- Não

Vacinação atualizada para *N. meningitidis* C

- Sim
- Não
- Sem relato

Vacinação atualizada para *S. pneumoniae* 10 valente

- Sim
- Não
- Sem relato

Vacinação atualizada para *H. influenzae* tipo B

- Sim
- Não
- Sem relato

Necessidade de reinternação hospitalar

- Sim
- Não

Necessidade de abordagem cirúrgica

- Sim
- Não

Presença de complicação supurativa

- Sim
- Não

Presença de crise epiléptica

- Sim
- Não

Presença de outras complicações ou sequelas tardias

REFERÊNCIAS

- 1- KIM, KS; Acute bacterial meningitis in infants and children; **Lancet Infect Dis** 2010; 10: 32–42
- 2- BHAT,NK; Scrub Typhus: A Clinico-Laboratory Differentiation of Children with and without Meningitis; **J Trop Pediatr**. 2016 Jun;62(3):194-9
- 3- HASBUN R; Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in Infants and Children in the United States, 2011-2014; **Pediatr Infect Dis J**. 2019 Jan;38(1):37-41
- 4- AZEVEDO LC; Bacterial Meningitis in Brazil: Baseline Epidemiologic Assessment of the Decade Prior to the Introduction of Pneumococcal and Meningococcal Vaccines; **PLoS One**. 2013 Jun 18;8(6):e6452
- 5- MIORAMALALA SA; Analysis of Death and Survival Factors Associated with Childhood Bacterial Meningitis at a Reference Pediatric Hospital in Antananarivo, Madagascar; **J Immunol Sci**. 2018 Jul 2;Suppl(2):8-14
- 6- MIJOVIC H; To LP or not to LP? Identifying the Etiology of Pediatric Meningitis; **Pediatr Infect Dis J**. 2019 Jun;38(6S Suppl 1):S39-S42.
- 7-SVENDSEN MB; Neurological sequelae remain frequent after bacterial meningitis in children; **Acta Paediatr**. 2019 Jul 19
- 8 OUCHENIR L, Renaud C, Khan S, et al. The Epidemiology, Management, and Outcomes of Bacterial Meningitis in Infants. **Pediatrics** 2017; 140.
- 9 BASMACI R, Bonacorsi S, Bidet P, et al. Escherichia Coli Meningitis Features in 325 Children From 2001 to 2013 in France. **Clin Infect Dis** 2015; 61:779.
- 10 GASCHIGNARD J, Levy C, Romain O, et al. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. **Pediatr Infect Dis J** 2011; 30:212.)
- 11 FEIGIN RD, McCracken GH Jr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. **Pediatr Infect Dis J** 1992; 11:785.
- 12 KIM KS; Acute bacterial meningitis in infants and children; **Lancet Infect Dis**. 2010 Jan;10(1):32-42.
- 13 WANF GL; Clinical characteristics of 84 children with invasive Haemophilus influenzae infection from 2014 to 2018; Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2019 Aug 2;57(8):592-596

- 14 LADOMENOU F; Conjugate vaccines dramatically reshaped the epidemiology of bacterial meningitis in a well-defined child population; **Acta Paediatr.** 2019 Jul 31.
- 15 MCALPINE A; Meningitis vaccines in children: what have we achieved and where next?;**Curr Opin Infect Dis.** 2019 Jul 22
- 16 SHIRI T; The impact of childhood pneumococcal vaccination on hospital admissions in England: a whole population observational study; **BMC Infect Dis.** 2019 Jun 10;19(1):510
17. POSADAS E; Pediatric bacterial meningitis: an update on early identification and management; **Pediatr Emerg Med Pract.** 2018 Nov;15(11):1-20.
18. DE CAUWER HG; Differential diagnosis between viral and bacterial meningitis in children. **Eur J Emerg Med.** 2007 Dec;14(6):343-7.
19. VAN DE BEEK D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. **N Engl J Med** 2004; 351:1849.
20. TALAN DA, Hoffman JR, Yoshikawa TT, Overturf GD. Role of empiric parenteral antibiotics prior to lumbar puncture in suspected bacterial meningitis: state of the art. **Rev Infect Dis** 1988; 10:365.
21. RENNICK G, Shann F, de Campo J. Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. **BMJ** 1993; 306:953.
22. CURTIS S, Stobart K, Vandermeer B, et al. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. **Pediatrics** 2010; 126:952.
23. KIM KS. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin and Cherry's **Textbook of Pediatric Infectious Diseases**, 8th, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier, Philadelphia 2019. p.309
24. MORMILLE R;Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children: what is the truth?;**Minerva Pediatr.** 2017 Dec;69(6):557-559
25. TEIXEIRA DC; Risk factors associated with the outcomes of pediatric bacterial meningitis: a systematic review;**J Pediatr (Rio J).** 2019 Aug 19.
26. HUO L;Clinical Features of and Risk Factors for Hydrocephalus in Childhood Bacterial Meningitis; **J Child Neurol.** 2019 Jan;34(1):11-16.
27. BEREZIN EN; Doença Meningocócica Fascículo 1; **Sociedade Brasileira de Pediatria**;Nov,2015
28. MINISTÉRIO DA SAÚDE; Situação epidemiológica da doença meningocócica, Brasil, 2007-2013;Secretaria de Vigilância em Saúde – **Ministério da Saúde**, 2016
29. BROUWER, MC; Corticosteroids for acute bacterial meningitis (Review); **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2016
30. NADEL, S; Treatment of Meningococcal Disease; **Journal of Adolescent Health** 59, 2016

31. MOHAMMADI S, et al. Diagnosis of acute bacterial meningitis by latex agglutination; **Ann Indian Acad Neurol** 2013
32. BASPINAR, M; et al. Comparison of culture and PCR methods in the diagnosis of bacterial meningitis; **Brazilian jornal of microbiology** 48 (2017) 232–236
33. LUNDBO, LF et al; Risk factors for community-acquired bacterial meningitis; **Infectious diseases**; 433-444, 2017
34. MOUNT HR et al; Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention; **Am Fam Physician**. 2017 Sep 1;96(5):314-322.
35. BODILSEN et al. Early versus late diagnosis in community-acquired bacterial meningitis: a retrospective cohort study; **Clinical Microbiology and Infection** 24 (2018) 166e170
36. WHITTAKER R,Dias JG, Ramliden M,et al. ECDC network members for invasive meningococcal disease. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. **Vaccine**. 2017;35:2034-2041
- 37 MARSHAL HS et al; First statewide meningococcal B vaccine program in infants, children and adolescents: evidence for implementation in South Australia; **Med J Aust**. 2020 Jan 7.
38. TROENDLE M et al. ; A systematic review of cases of meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis on lumbar puncture; **BMC Infect Dis**. 2019
39. VAN DE BEEK et. Al; Progress and challenges in bacterial meningitis. **The Lancet** 2012
40. Boletim epidemiológico-Meningites, **Governo do Estado do Ceará**, 2018.
41. ANTONIUK,S. Et al; Childhood acute bacterial meningitis: risk factors for acute neurological complications and neurological sequelae; **Jornal de Pediatria** - Vol. 87, N° 6, 2011
42. NAMANI, SA. Et al; Early symptomatic and late seizures in Kosovar children with bacterial meningitis **Childs Nerv Syst**. 2011
43. SIDDIQUI, HB. Et al; Frequency of acute bacterial meningitis in children with first episode of febrile seizures. **J Pak Med Assoc**. 2017
44. LARSEN FTBD;et al. Risk factors and prognosis of seizures in adults with community-acquired bacterial meningitis in Denmark: observational cohort studies.**BMJ Open**. 2019

