



Factores de risco para complicações e sequelas de meningites bacterianas

Marta Ferreira, Cristina Mendes, Patrícia Janeiro, Marta Conde, Teresa Aguiar, Maria João Brito

Departamento de Pediatria. Hospital Fernando Fonseca. Amadora

Resumo

Introdução: A meningite bacteriana é uma infecção potencialmente grave, associada a complicações e sequelas a longo prazo.

Objectivo: Caracterizar a meningite bacteriana em doentes internados num Hospital Geral, na Zona Metropolitana de Lisboa, e avaliar eventuais factores de risco para o prognóstico.

Métodos: Revisão casuística, entre Junho de 1996 e Dezembro de 2005. Realizou-se análise descritiva dos dados demográficos, clínicos, laboratoriais e evolução e regressão logística. Significância estatística para $p < 0,05$.

Resultados: Verificou-se um total de 107 casos com um predomínio (49,5%) em crianças com menos de dois anos de idade. Em 40% dos casos havia antecedentes de doença crónica. Noventa e oito por cento estavam vacinados para o *Haemophilus influenzae b*, 2,8% para o pneumococo e 3,8% para o meningococo C. O diagnóstico etiológico foi realizado em 66 (61,7%) dos casos: *Neisseria meningitidis* (32), *Streptococcus pneumoniae* (22), *Streptococcus agalactiae* (4), *Haemophilus influenzae* (3) e outros (5). Ocorreram complicações em 27 (25%) doentes (com mais de uma complicação em 13) e sequelas em 30 (14%). Faleceu uma criança. As complicações associaram-se de forma independente ao *Streptococcus pneumoniae* ($p=0,006$), glicorráquia $<30\text{mg/dL}$ ($p=0,011$) e sépsis concomitante ($p=0,014$) e as sequelas também com o *Streptococcus pneumoniae* ($p=0,026$) e glicorráquia $<30\text{mg/dL}$ ($p=0,029$).

Conclusão: Dos factores de risco o único potencialmente modificável é a infecção pelo pneumococo. A introdução de imunizações específicas, alterando os agentes etiológicos em causa, podem vir a diminuir complicações e sequelas nesta patologia.

Palavras chave: meningite, complicações, sequelas, *Streptococcus pneumoniae*, factores de risco

Acta Pediatr Port 2009;40(6):257-61

Risk factors for complications and sequelae in bacterial meningitis

Abstract

Background: Bacterial meningitis is a potentially serious infection, associated with high risk of complications and sequelae.

Objective: To characterize the etiology and evolution of bacterial meningitis and evaluate possible risk factors for poor prognosis.

Methods: Case review, between June 1996 and December 2005, of all children admitted with bacterial meningitis. Descriptive analysis for demographic, clinical, laboratory and evolution was done. Significance for $p < 0,05$.

Results: There was a total of 107 cases, with predominance in children younger than two years old (49,5%). In 40% of cases had a history of chronic disease. Almost all (104) children were immunized against *H.influenzae*, 2,8% had pneumococcal vaccine and 3,8% meningococcal C vaccine. Etiologic diagnosis was performed in 66 (61,7%) cases; *Neisseria meningitidis* (32), *Streptococcus pneumoniae* (22), *Haemophilus influenzae* (3), *Streptococcus agalactiae* (4) and others (5). Complications occurred in 27 (25%) children, 13 of which had more than two complications, and sequelae in 30 (14%). One child died. Complications were associated independently with *Streptococcus pneumoniae* ($p=0,006$), CSF glucose $<30\text{mg/dL}$ ($p=0,011$) and sepsis ($p=0,014$) and sequelae with *Streptococcus pneumoniae* ($p=0,026$) and CSF glucose $<30\text{mg/dL}$ ($p=0,029$).

Conclusion: Of the risk factors the only potentially modifiable is infection by pneumococcus. The introduction of specific immunizations, changing the etiological agents concerned, may reduce complications and sequelae in this disease.

Key Words: meningitis, complications, sequelae, *Streptococcus pneumoniae*, risk factors

Acta Pediatr Port 2009;40(6):257-61

Recebido: 04.08.2009

Aceite: 11.01.2010

Correspondência:

Marta Ferreira
Departamento de Pediatria do Hospital Fernando Fonseca
IC 19 - 2700 Amadora
Telefone 214348299
bazaruto@hotmail.com

Introdução

As doenças infecciosas são uma causa importante de morbidade e mortalidade em todo o mundo sobretudo na população infantil. A meningite bacteriana é uma infecção potencialmente grave pelo risco de complicações e sequelas a longo prazo. A gravidade depende não só do microorganismo em causa, mas também de factores relacionados com o hospedeiro, como estados de imunossupressão, traumatismos penetrantes da cabeça, fístulas de líquido cefalorraquidiano, procedimentos neurocirúrgicos e sistemas de derivação ventrículo-peritoneais e implantes cocleares¹.

Os agentes etiológicos mais frequentes são a *Neisseria meningitidis* (meningococo) e *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), estando este último associado a maior taxa de sequelas graves e permanentes (entre 10-20%),² e de mortalidade^{3,4}. O défice auditivo neurossensorial é a sequela mais frequente afectando aproximadamente 9% das crianças⁵. A mortalidade global das meningites bacterianas varia entre 5-10%, sendo maior em países em vias de desenvolvimento⁶.

A implementação de programas de vacinação permitiu em todo o mundo uma notável redução da incidência e mortalidade das doenças infecciosas. A incidência da doença invasiva por *Haemophilus influenzae* (Hib) diminuiu drasticamente em populações com taxas de cobertura vacinal elevadas⁷. Mais recentemente, as vacinas conjugadas antimeningocócica tipo C e antipneumocócica têm também contribuído para alterar o perfil epidemiológico desta doença^{5,6}.

Em Portugal, a introdução da vacina do Hib no Programa Nacional de Vacinação (em 2000) e a posterior comercialização das vacinas antimeningocócica e antipneumocócica (em 2001), levaram a um declínio da incidência da meningite por estes agentes⁸⁻⁹ com um número de casos de meningites estável (média 6 casos/ano)¹⁰. A partir de 2003 também se registou uma redução evidente nos casos de meningite por pneumococo e meningococo^{9,11}.

Foi objectivo caracterizar a meningite bacteriana quanto à etiologia e evolução, e analisar potenciais factores de risco para a morbidade na população pediátrica, num Hospital Geral, na Zona Metropolitana de Lisboa.

Material e Métodos

Revisão casuística, entre 1 de Junho de 1996 e 31 de Dezembro de 2005 (9 anos e 6 meses). O diagnóstico de meningite realizou-se pela identificação do agente no sangue e/ou líquido cefalorraquidiano (LCR) e/ou por alterações citoquímicas no LCR com pleocitose e predomínio de polimorfonucleares (>75%) associada a pelo menos a uma das seguintes alterações: hiperproteínorráquia, glicorráquia <50mg/dL ou <40% da glicémia.

Considerou-se leucocitose a existência de valores $\geq 15000/\text{mm}^3$, leucopénia $\leq 5000/\text{mm}^3$ e PCR positiva ≥ 5 mg/dl.

Realizou-se colheita de dados dos processos clínicos e avaliaram-se parâmetros epidemiológicos, demográficos, socioeconómicos (utilizando o Índice de Graffar: I-III – médio/alto, IV-V - baixo), permanência diurna em espaço comum (infan-

tário, ama, escola), doença crónica, infecção e antibioticoterapia prévia ao internamento (mês anterior), estado vacinal, clínica e laboratório, terapêutica, complicações e sequelas.

Analisaram-se como eventuais factores de risco para a existência de complicações e sequelas a idade ≤ 6 meses, sexo masculino, Graffar $\geq IV$, doença crónica, permanência diurna em espaço comum, infecção ou antibioticoterapia prévia ao internamento, sintomatologia à entrada (febre $>39^\circ\text{C}$, cefaleias, prostração, discrasia hemorrágica, alterações do estado consciência, défice de pares cranianos, sinais meníngeos, hipotensão), patologia concomitante (sépsis, pneumonia, mastoidite e otite média aguda-OMA), agente etiológico, alterações laboratoriais na admissão (leucocitose $\geq 15000/\text{mm}^3$, leucopénia $<5000/\text{mm}^3$, PCR $\geq 5\text{mg/dL}$, pleocitose $\geq 1000/\text{mm}^3$, glicorráquia $\leq 30\text{mg/dL}$ e proteinorráquia ≥ 100 mg/dL).

A análise estatística foi realizada com *SPSS 13.0 for Windows*[®] (*SPSS Inc. Chicago, Illinois, EUA*); considerou-se significativo $p < 0,05$. Foi calculada a média e desvio padrão para variáveis numéricas com distribuição normal, e mediana, valores mínimo e máximo para outras variáveis. A análise comparativa foi realizada pelo teste *Qui-Quadrado* para variáveis nominais e a regressão logística pelo teste *Forward Stepwise* (Conditional).

Resultados

Identificaram-se 107 casos de meningite (em 105 crianças) com uma média de 11 casos/ano. A incidência baseada num registo hospitalar foi de 11,5:1000 crianças/ano na área analisada. A maioria (71%) ocorreu entre 1999 e 2001 com um pico no ano 2000 (20,6%). Neste ano registaram-se 23 casos sem predomínio de agente. Em 2001, verificou-se uma redução de casos de meningite meningocócica e pneumocócica. (Figura 1).

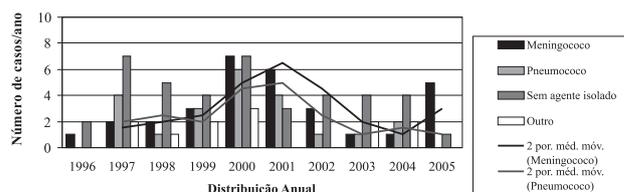


Figura 1 – Distribuição anual dos casos de meningite bacteriana

Ocorreu um predomínio nos meses de Inverno (42%), sexo masculino (55%), raça caucasiana (66%) e classe social média-baixa (85,7%). A mediana das idades foi de três anos (mínimo - 1 dia; máximo - 12 anos). Metade (49,5%) dos casos ocorreu em crianças com menos de dois anos e 31,7% com menos de 12 meses (Figura 2).

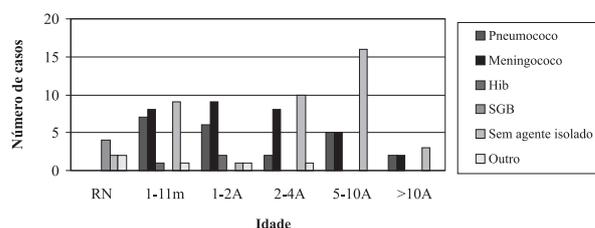


Figura 2 – Distribuição dos agentes infecciosos por grupo etário

Cinquenta e sete (53%) crianças frequentavam instituição de ensino ou ama. A maioria (97%) estava vacinada para o Hib, 3,8% para o meningococo C e 2,8% para o pneumococo. Registrou-se doença crónica em 43/105 (40%) doentes: otorrinolaringológica (26), (otites repetição, hipertrofia adenóides e sinusopatia), neurológica (7), (hidrocefalia, epilepsia, enxaqueca), hematológica (4), (β talassémia menor, drepanocitose), neurocirúrgica (3), (fístula etmoido-frontal endocraniana) e outras (5) (asma, doença celíaca, nefropatia e cardiopatia congénita).

Em 34/105 (31,8%) tinha havido uma infecção prévia ao internamento: OMA (16), infecção respiratória viral (17), mastoidite (1) e outras (2) e 29/105 (27%) tinham realizado antibioticoterapia prévia com amoxicilina (18), cefalosporinas (9) e macrólidos (2).

A clínica cursou com febre (87%), sinais meníngeos (65%), vômitos (54%), cefaleias (42%), discrasia hemorrágica (28%), alterações do estado de consciência (18%), choque (5%) e alterações de pares cranianos (4%). Em 41 (38,3%) casos registaram-se outros diagnósticos concomitantes: sépsis (28); mastoidite (9); pneumonia (3), OMA (3) e outros (4).

Havia leucocitose em 46,7% (mediana 15200/mm³, mínimo 1900, máximo 37900), leucopenia em 3,7%, PCR positiva em 60,7% (mediana 9,3mg/dL). No LCR 48,6% apresentavam pleocitose ≥ 1000 /mm³ (mediana 1050 células/mm³), 34,6% glicorráquia ≤ 30 mg/dL (mediana 43mg/dL) e 68,2% proteinorráquia ≥ 60 mg/dL (mediana 1071mg/dL).

O agente etiológico foi identificado em 65 (60,7%) casos no LCR em 35,5%, no sangue em 6,5% e em ambos em 17,8% casos: *Neisseria meningitidis* (32), *Streptococcus pneumoniae* (22), *Streptococcus* grupo B (4), *Haemophilus influenzae* (3) e *Staphylococcus aureus* (1) e outros (3).

Os três casos de meningite a Hib ocorreram em crianças previamente saudáveis com menos de dois anos, com primovacinação, mas sem reforço vacinal. Uma criança teve três episódios de meningite pneumocócica; tinha a vacina anti-pneumocócica polissacárida e posteriormente identificou-se fistula etmoido-frontal endocraniana.

Ocorreram complicações precoces em 27 (25,2%) crianças: convulsões (14); coma (8); parésia dos pares cranianos (6); enfarte cerebral (6); hidrocefalia aguda (4); défices motores (4), coagulação intravascular disseminada (CID) (3); ataxia (2); derrame pericárdico (2); derrame subdural (2), trombose venosa (1) e uveíte (1). Treze (12,3%) apresentaram mais do que uma complicação.

Verificaram-se sequelas em 30 (14%) doentes: surdez (8), atraso do desenvolvimento psicomotor (7), défices motores (5), epilepsia (5), hidrocefalia (4) e parésia de pares cranianos (1).

Faleceu uma criança com meningite pneumocócica e doença de células falciformes, sem diagnóstico previamente conhecido e sem vacina, na sequência de sequestração esplénica.

A análise comparativa revelou que as complicações se associaram ao pneumococo (58,3% vs 15,9%, $p=0,001$), glicorráquia <30 mg/dL (68,2% vs 28,6%, $p=0,011$), proteinorráquia >100 mg/dL (75% vs 46,7%, $p=0,042$) e à existência concomi-

tante de sépsis (44,4% vs 20,3%; $p=0,022$) e as sequelas com prostração na admissão (86,7 vs 42,9m $p=0,002$), ao pneumococo (69,2 vs 21,8%, $p=0,002$) e glicorráquia <30 mg/dL (83,3 vs 31%, $p=0,001$). (Quadro I). Após regressão logística foram factores de risco independentes para a ocorrência de complicações o *Streptococcus pneumoniae* ($p=0,006$), glicorráquia <30 mg/dL ($p=0,011$) e sépsis concomitante ($p=0,014$) e para sequelas também o *Streptococcus pneumoniae* ($p=0,026$) e glicorráquia <30 mg/dL ($p=0,029$). (Quadro II).

Discussão

A incidência da meningite varia com a região e tipo de população em causa. Em Portugal não existem dados publicados que permitam fazer comparação com o valor encontrado no neste estudo que nos parece ainda bastante elevado.

A baixa taxa de cobertura vacinal para o meningococo (3,8%), vacina não incluída no PNV à data do estudo, e para o pneumococo (2,8%) associa-se ao baixo nível socio-económico da população estudada. No entanto, é interessante observar que apesar destas baixas taxas de vacinação no grupo avaliado, após 2001, houve uma redução do número de casos por estes agentes o que reforça o efeito de imunidade de grupo conferido por estas vacinas.

O facto da maioria dos casos ocorrerem no inverno, pode relacionar-se com o aumento de infecções virais desta época do ano, admitindo-se que os vírus possam favorecer o aparecimento de doença invasiva ao induzirem supressão imunológica¹².

Numa percentagem significativa de casos (38,3%) não foi possível identificar o agente etiológico. Esta situação pode ser explicada em parte pela elevada percentagem de crianças que estavam a fazer antibioticoterapia prévia (41%), mas também com o facto de que por este motivo nem sempre se realizarem exames culturais de forma sistemática. Os antibióticos não alteram significativamente as características morfológicas do microorganismo, assim a coloração Gram (sensibilidade superior a 80% para o pneumococo) e a PCR não são afectadas por esta situação pelo que reforçamos a importância dos exames culturais em todas as crianças mesmo sob antibioticoterapia¹².

O meningococo é um dos principais agentes etiológicos de doença invasiva na criança. A meningite e a sépticemia são as principais formas de apresentação, ambas associadas a elevada taxa de mortalidade. Neste estudo, foi o agente mais frequente como acontece em outros países em que existe uma elevada cobertura vacinal para o Hib^{13,14} mas associou-se a um menor número de complicações precoces e sequelas. Habitualmente a taxa de sequelas neurológicas moderadas a graves aos cinco anos, provocadas por este agente é menor em relação ao Hib e ao pneumococo, já que após instituição da terapêutica existe uma resolução mais rápida da inflamação subaracnoidea.

A ocorrência dos casos de meningites por Hib, poderá ser explicada pela vacinação incompleta, no entanto, apesar das crianças serem previamente saudáveis, não foram excluídas imunodeficiências, nomeadamente alterações do sistema do complemento, fagocitose e imunidade humoral. Nestes casos também não foi identificado o serotipo em causa. A identifi-

Quadro I – Factores de risco para ocorrência de complicações e sequelas nas meningites bacterianas.

Factores de Risco	Complicações			Sequelas		
	Sim (%)	Não (%)	(p)	Sim (%)	Não (%)	(p)
Idade ≤ 6 meses	25,9	20,3	0,592	20	22	1,000
Sexo masculino	48,1	57	0,504	66,7	52,7	0,406
Graffar ≥ IV	30	28,1	1,000	16,7	32,5	0,470
Permanência em espaço dia	60	69,2	0,587	75	65,8	0,743
Doença crónica	49,4	39,2	0,656	60	37,4	0,157
AB prévia ao internamento	18,5	30,4	0,319	13,3	29,7	0,229
Infecção prévia ao internamento	37	30,4	0,634	33,3	31,9	1,000
Apresentação clínica						
Febre ≥ 39°C	70,4	79,7	0,424	73,3	78	0,741
Cefaleias	29,6	45,6	0,178	40	41,8	1,000
Prostração	55,6	46,8	0,506	86,7	42,9	0,002
Discrasia hemorrágica	18,5	31,6	0,225	6,7	31,9	0,062
Alterações da consciência	29,6	12,7	0,071	13,3	17,6	1,000
Alterações dos pares cranianos	11,1	1,3	0,050	20	1,1	0,009
Sinais meningeos	55,6	67,1	0,353	66,7	63,7	1,000
Hipotensão	7,4	3,8	0,601	0	5,6	1,000
Patologia associada						
Pneumonia	11,1	0	0,015	0	3,3	1,000
Sépsis	44,4	20,3	0,022	40	24,2	0,216
Mastoidite	14,8	6,3	0,228	20	6,6	0,114
OMA	3,7	2,5	1,000	0	3,3	1,000
Agente etiológico						
Pneumococo	58,3	15,9	0,001	69,2	21,8	0,002
Meningococo	20,8	61,4	0,002	7,7	56,4	0,002
Hib	4,2	4,5	1,000	7,7	3,6	0,477
SGB	8,3	4,5	0,610	7,7	5,5	1,000
Alterações Laboratoriais						
Leucocitose ≥ 15000/mm ³	45,5	51,9	0,635	41,7	51,7	0,554
Leucopénia < 5000/mm ³	9,1	2,6	0,213	8,3	3,4	0,409
PCR ≥ 5mg/dL	68,2	66,7	1,000	75	65,9	0,745
Alterações LCR						
Células ≥ 1000/mm ³	54,5	51,9	1,000	50,0	52,9	1,000
Glicose ≤ 30mg/dL	68,2	28,6	0,001	83,3	31	0,001
Proteínas ≥ 100/mm ³	75,0	46,7	0,042	80,0	49,4	0,096

Quadro II – Factores de risco independentes para ocorrência de complicações e sequelas nas meningites bacterianas (regressão logística).

Factores de risco independentes	Complicações	Exp(B)	Sequelas	Exp (B)
Prostração	0,33		0,998	7E+008
Discrasia hemorrágica	0,470		0,567	
Alt. pares cranianos	0,898		0,898	
Alt. estado consciência	0,382		0,070	
Glicorráquia <30mg/dl	0,011	8,900	0,029	21,301
Pneumococo	0,006	21,472	0,026	15,517
Proteinorráquia >100mg/dL	0,316		0,982	
Sépsis	0,014	10,813	0,073	
Pneumonia	0,999	2E+010	0,563	

cação do tipo de microorganismo pode orientar para a existência de um défice de imunidade ou conhecer a evolução epidemiológica. A possibilidade de emergência de novos serotipos reforça a necessidade de se realizar sistematicamente a serotipagem e vigilância epidemiológica do *Haemophilus influenzae* em centros de referência¹⁵.

A doença invasiva pneumocócica, menos frequente após a introdução da vacina antipneumocócica, permanece como causa importante de morbidade e mortalidade em todas as faixas etárias, principalmente abaixo dos dois anos de idade. Estima-se que o pneumococo seja responsável por 25 a 50% de todos os casos de meningite bacteriana na idade pediátrica

com um maior risco de sequelas neurológicas^{3,4}. Neste estudo, o pneumococo foi responsável por 20% dos casos de meningite e mais frequente em crianças com menos de dois anos onde também se associou de forma independente uma maior ocorrência de complicações precoces e sequelas. Estes dados, reforçam a importância de se iniciar a vacinação para este agente o mais precocemente possível.

O *Streptococcus* grupo B (SGB) é responsável por meningite e sépsis neonatal precoce e tardia. A partir de 1996, com as recomendações do *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) para o rastreio materno (de colonização rectal e vaginal) e medidas de profilaxia intraparto¹⁶, registou-se uma diminuição de 65% na doença neonatal precoce, mantendo-se relativamente estável a incidência da doença tardia¹⁷. Neste estudo a ausência de casos no período neonatal precoce reflecte uma correcta implementação das recomendações do CDC nesta área geográfica. Este facto pode também associar-se aos fracos hábitos de higiene parental¹⁶ desta população com baixo nível sócio-económico uma vez que a doença invasiva tardia pode ocorrer por transmissão horizontal.

A taxa de complicações (25%) e de sequelas (14%), foi semelhante a de outros estudos^{3,5,8,18} sendo a surdez neurosensorial também a sequela mais frequente nesta série. O elevado risco de sequelas auditivas, neurológicas e de alterações do desenvolvimento, implica uma avaliação auditiva a todas as crianças com meningite bacteriana, independentemente do agente etiológico em causa, bem como o seguimento destes doentes a longo prazo, de forma a detectar consequências mais subtis, como alterações do comportamento e mau rendimento escolar.

A taxa de mortalidade (0,95%) desta série foi inferior à descrita em estudos nacionais, variável entre 1,7%-3,2%^{8,18,19} e à de estudos internacionais com valores que variam entre 10-25%, com o pneumococo e o SGB a serem responsáveis pela maioria dos casos. Esta disparidade pode relacionar-se com a dimensão da amostra, uma vez que a idade média dos doentes, factores de risco e agentes etiológicos são semelhantes.

Conclusão

Neste estudo, os factores de risco encontrados para a ocorrência de complicações precoces e sequelas foram a infecção pneumocócica e a hipoglicorráquia. Destes, o único potencialmente modificável é a infecção a pneumococo, pelo que a aplicação de estratégias de intervenção como vacinas conjugadas com eficácia comprovada contra este agente, podem no futuro evitar um importante número de infecções bacterianas invasivas da infância e a morbilidade a elas associada.

Referências

1. Chávez-Bueno S, McCracken CH. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:795-810.

2. Rocha G, Borges T, Oliveira D, Ramos S, Silva CG. Meningites na infância, que sequelas? *Rev Port Doen Infect* 1998;21:179-84.
3. Flores JC, Aristegui J, Liria CR, Martínón JM, Fernández C. Clinical data and factors associated with poor outcome in pneumococcal meningitis. *Eur J Pediatrics* 2006;165:285-9.
4. Chao YN, Chiu NC, Huang FY. Clinical features and prognostic factors in childhood pneumococcal meningitis. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41:48-53.
5. Koomen I, Grobbee DE, Roord JJ, Donders R, Schinkel A, Furth AM. Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: assessment, incidence and prediction. *Pediatrics* 2003;112:1049-53.
6. Segal S, Pollard A.J. Vaccines against bacterial meningitis. *Br Med Bull* 2004;72:65.
7. Laval C, Pimenta F, Andrade J, Andrade S, Andrade AL. Progress towards meningitis prevention in the conjugate vaccines Era. *Brz J Infect Dis* 2003;7:315-24.
8. Vasconcelos M, Lemos S, Gonçalves P, Rocha G e Grupo de Estudo sobre Meningite Bacteriana na Região Centro. Meningite bacteriana na região centro. Casuística de 1994-2002. *Saúde Infantil* 2004;26:13-9.
9. Secção de Infecciologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Vacinas conjugadas contra *Neisseria meningitidis* C e *Streptococcus pneumoniae*. *Acta Pediatr.Port* 2003;5:373-5.
10. Estatísticas: Doenças de Declaração Obrigatória 1996/2007: Direcção Geral de Saúde; Lisboa 2009.
11. Santos LC, Simões J, Severo M, Vasquez J, Lecour H. Bacterial meningitis in an urban area: etiologic study and prognostic factors. *Infection* 2007;35:406-13.
12. Feigin R, Parلمان E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004:443-68.
13. H. Bedford, J. deLouvois, S. Halket, C. Peckham, R. Hurley. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ* 2001;333-6.
14. Husain E, Chawla R, Dobson S, Dele Davies H, Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Epidemiology and outcome of bacterial meningitis in Canadian children. *Clin Invest Med* 2006;29:131-135.
15. Ribeiro GS, Reis JN, Cordeiro SM, Lima JB, Gouveia EL, Peterson M et al. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis and emergence of serotype replacement with type a strains after the introduction of Hib immunization in Brazil. *J Infect Dis* 2003; 187:109-16.
16. Lachenaour CS, Wessels MR. Group B *Streptococcus*. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004:879-84.
17. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics* 2005;5:115-7.
18. Almeida R, Oliveira A, Cleto E, Cardoso L, V Lucília, Morais L et al. Meningites - estudo descritivo de uma população pediátrica do Norte e Centro de Portugal. *Nascer e Crescer* 2003;12:299-308.
19. Pinto H, Meireles C, Coelho D, Madalena C. Meningite na criança: revisão de 208 casos. *Saúde Infantil* 2003;25:45-53.