

Mestrado Profissional Associado à Residência Médica

MEPAREM



MENINGITE NEONATAL: UMA DOENÇA DESAFIADORA

Ma. Carolina Peres Yoneda
Lucas Martins Liporaci
Profa. Assoc. Maria Regina Bentlin



Programa de Pós-Graduação em Medicina

Mestrado Profissional Associado à Residência Médica

FMB - UNESP

**Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de
Medicina de Botucatu
Programa de Pós-Graduação em Medicina**

Mestrado Profissional Associado à Residência Médica-MEPAREM

Título:

Meningite neonatal: uma doença desafiadora

Autores:

Mestra: Carolina Peres Yoneda

Orientadora: Profa. Assoc. Maria Regina Bentlin

Demais autores: Lucas Martins Liporaci

Editoração e Diagramação:

Rafael Victor Francisco e Silva – **STAEPE/FMB**

Coordenação do MEPAREM:

Coordenadora: Profa. Associada Silméia Garcia Zanati Bazan

Vice-Coordenadora: Profa. Associada Maria Regina Bentlin

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU – UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ANA CLARA GATTO – CRB 8/10577**

Yoneda, Carolina Peres.

Meningite neonatal [recurso eletrônico] : uma doença desafiadora / Carolina Peres Yoneda,
Maria Regina Bentlin, Lucas Martins Liporaci. - Botucatu : FMB, 2026.
15 p. : figs.

Ebook

Mestrado Profissional associado à Residência Médica - MEPAREM
ISBN: 978-65-5067-116-7

1. Sistema nervoso central - Doenças. 2. Infecções neonatais. 3. Líquido cefalorraquidiano -
Exame. 4. Recém-nascidos - Mortalidade. I. Bentlin, Maria Regina. II. Liporaci, Lucas Martins.
III. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu. IV. Título

CDD 616.82

SUMÁRIO

Chegando ao problema	4
O problema: A dificuldade no diagnóstico	5
Objetivos	6
A resposta	6
Resultados	6
Discussão	10
Conclusão	12
Implicações práticas	12
Referências bibliográficas	13

Chegando ao problema

A meningite representa uma infecção grave do sistema nervoso central que acomete as meninges, espaço subaracnóideo e vascularização cerebral. Tal infecção afeta a faixa etária neonatal de forma mais frequente do que em qualquer outra fase da vida e sua incidência é inversamente proporcional a idade gestacional e ao peso de nascimento. Possui risco de morte e sequelas precoces e tardias, como atraso no desenvolvimento e déficits de audição e visão.⁽¹⁻³⁾

A incidência em países de alta renda é de aproximadamente 0,3 a cada 1000 nascidos vivos a termo e de 0,5 até 14 a cada 1000 nascidos vivos prematuros, com mortalidade entre 10-15%. Esse cenário muda em países de média e baixa renda, com incidência atingindo até 6 a cada 1000 nascidos vivos a termo e a mortalidade podendo chegar a inaceitáveis 58%. Essas altas taxas associam-se, em parte, à falta de recursos e dificuldade de acesso à saúde. Devemos considerar ainda que os dados podem estar subestimados, visto que há associação de sepse com meningite em 25-30% dos casos, e que quase metade dos pacientes com diagnóstico de sepse não são submetidos a punção lombar para investigação de meningite.⁽⁴⁻⁷⁾

A meningite neonatal pode ser classificada de forma temporal em: **Precoce**, se iniciar até 72 horas após o nascimento, de provável origem materna; **Tardia**, se os sintomas iniciarem após o 3º dia, com etiologia de provável origem ambiental, hospitalar.^(4,8)

A maior susceptibilidade que os recém-nascidos apresentam à meningite acontece por imaturidade do seu sistema imunológico humoral, celular, na resposta fagocítica, na função do complemento e na maior permeabilidade da barreira hematoencefálica. As diferenças populacionais, geográficas, a qualidade da assistência prestada no pré-natal e no cuidado ao recém-nascido podem interferir na etiologia da meningite.⁽⁹⁻¹⁰⁾

O diagnóstico é realizado por meio da punção lombar, um procedimento em que se coleta o líquido cefalorraquidiano (LCR).⁽⁷⁾ A análise citológica do LCR é

utilizada no diagnóstico, porém o outro padrão é feito pelo isolamento do microorganismo na cultura do LCR. Esse resultado pode levar dias e nem sempre possui boa acurácia. Em casos de recém-nascidos que já receberam antibióticos, os resultados podem ser falsos negativos. ^(2, 11-13) A meningite com cultura positiva no LCR é chamada de meningite confirmada e sem cultura positiva, mas com alterações citológicas e bioquímicas, de meningite presumida. ⁽¹⁴⁾

O problema: A dificuldade no diagnóstico

- Considerando que a meningite é grave nos neonatos e que seu diagnóstico é desafiador, visto que a clínica é inespecífica, os parâmetros liquóricos são variáveis e o isolamento do agente em cultura liquórica nem sempre acontece;

- Sabendo ainda que existem poucos estudos nacionais sobre o tema meningite neonatal e que há necessidade de conhecer a realidade do nosso serviço para melhor propor medidas de prevenção e controle, melhorando o prognóstico de nossos pacientes;

Esse ebook foi pensado para responder as seguintes perguntas:

1. **Qual a incidência da meningite presumida e confirmada, nos RN internados na UTIN HC FMB Unesp e se existe diferença entre elas no prognóstico em curto prazo?**
2. **Qual acurácia dos parâmetros liquóricos no diagnóstico de meningite?**

Nossa hipótese é que a meningite confirmada por cultura é menos frequente, porém mais grave se comparada com a meningite presumida. Em se tratando da citologia liquórica, os parâmetros avaliados (leucócitos, proteínas, glicose, hemácias e lactato) têm baixa acurácia e não diferem na meningite presumida e confirmada.

Objetivos

Avaliar a incidência da meningite, suas complicações agudas e a acurácia da contagem de leucócitos, proteínas e glicose em seu diagnóstico. Comparar a meningite presumida e confirmada em relação aos parâmetros líquidos citados.

A resposta

Foi realizado estudo longitudinal, retrospectivo, de acurácia diagnóstica, na UTI Neonatal (UTIN) do HC FMB Unesp por um período de 10 anos (2012-2021), após aprovação do CEP (CAAE; 58989722.7.0000.5411).

Os critérios de inclusão abrangeram todos os recém-nascidos (RN) internados na UTIN no período estabelecido que receberam diagnóstico de meningite, com ou sem confirmação microbiológica.

Foram excluídos os pacientes com infecção congênita e aqueles com diagnóstico de provável meningite sem a realização da análise do líquido.

As variáveis líquidas incluíram: contagem de leucócitos (células/mm³), de hemácias (células/mm³), concentração de proteínas (mg/dL), de glicose (mg/dL), dosagem de lactato (mmol/L) e resultado de cultura. Para fins de análise, considerou-se o exame que contribuiu diretamente para o diagnóstico de meningite.

Em relação aos desfechos, foram avaliados a mortalidade durante o período de internação e complicações agudas associadas à infecção, incluindo crises convulsivas durante o tratamento (com necessidade de uso de anticonvulsivantes), hidrocefalia, ventriculite e abscessos intracranianos.

Resultados

Foram estudados 79 RN com diagnóstico de meningite confirmada ou presumida. O fluxograma dos recém-nascidos incluídos encontra-se na figura 1. A meningite confirmada foi mais frequente, ocorrendo em 61% (48RN). A mortalidade

foi semelhante em ambos os grupos.

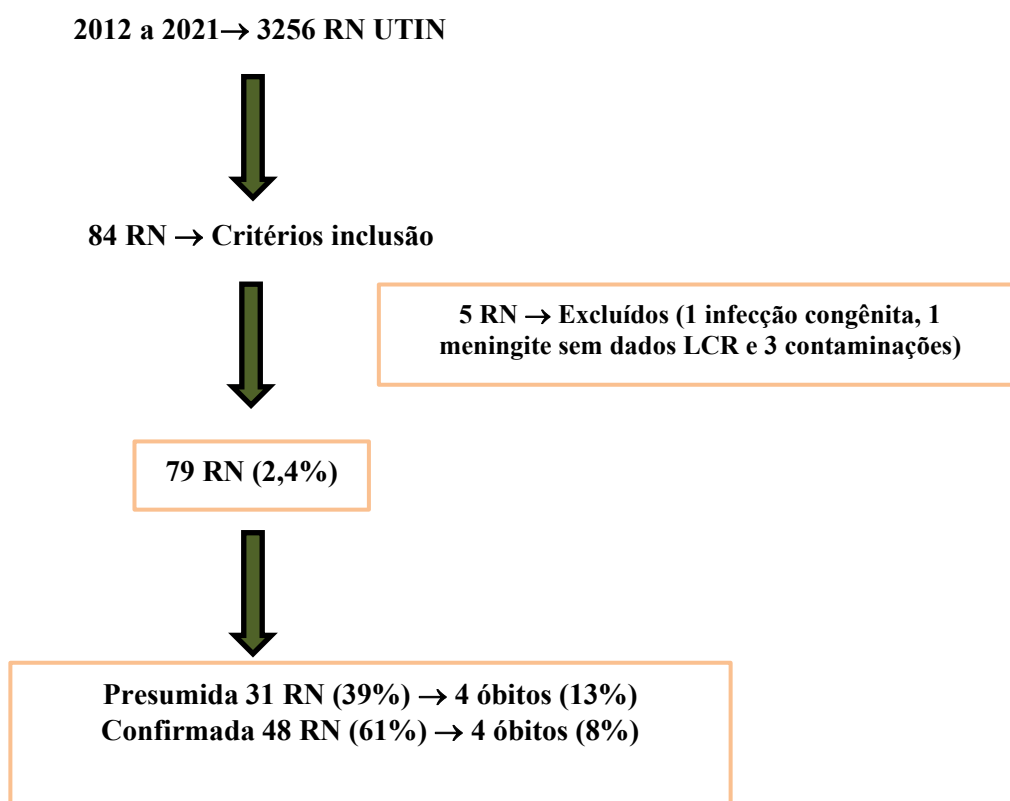


Figura 1. Fluxograma dos recém-nascidos com meningite no período de 2012 a 2021.

Os agentes predominantemente isolados em cultura de LCR foram os Gram-positivos (39% dos casos), prioritariamente os estafilococos coagulase negativa. Os Gram-negativos foram responsáveis por 18% dos casos, seguidos de fungos em 5%, conforme mostrado na figura 2.

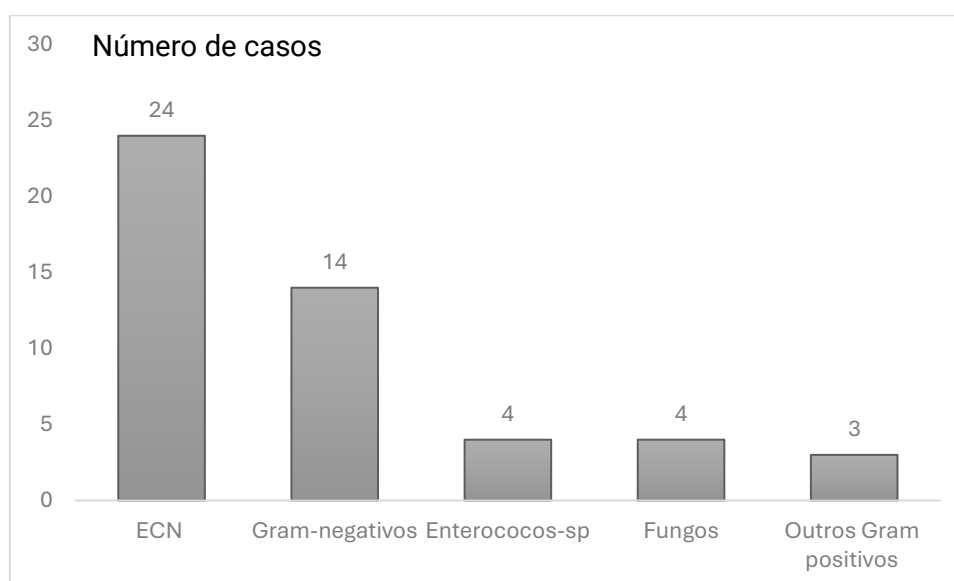


Figura 2. Principais microorganismos isolados em cultura de líquido (n=49). (ECN: estafilococos coagulase negativa)

Entre os 79 RN com meningite a mortalidade foi de 10%, mas quase metade, 45% dos pacientes evoluíram com complicações a curto prazo. As principais complicações foram: convulsões (32RN), ventriculite (13RN), abscessos (5RN) e hipertensão intracraniana (1RN). A comparação entre os grupos pode ser encontrada na figura 3. Não houve diferença entre grupos.

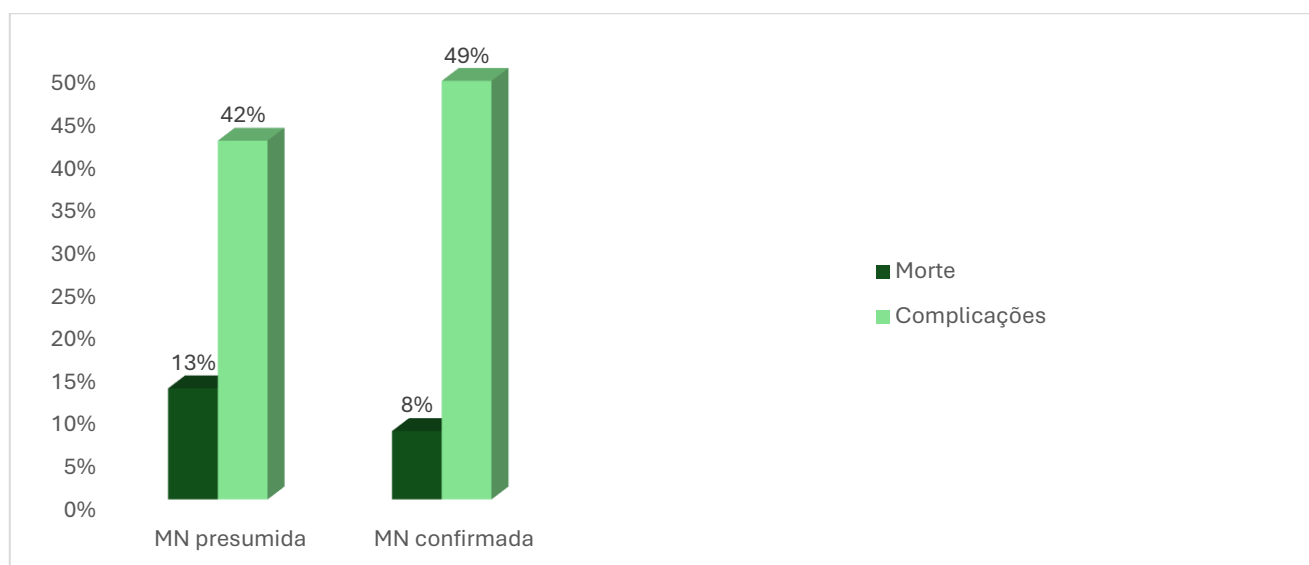


Figura 3. Mortalidade e complicações nos recém-nascidos com meningite presumida vs confirmada (MN: meningite neonatal)

Quando se trata da análise dos parâmetros líquóricos (leucócitos, proteínas, glicose e hemácias), observa-se grande variabilidade de valores nos pacientes estudados, não havendo diferença entre meningite presumida se comparada com a meningite confirmada. O lactato foi o único parâmetro com diferença entre os dois grupos, sendo mais elevado na meningite confirmada (tabela 1).

Tabela 1. Parâmetros líquóricos em recém-nascidos com meningite presumida vs confirmada.

Variáveis (x ±dp)	Geral	Meningite Presumida N=31	Meningite Confirmada N=43	p-valor
Leucócitos/mm ³	458 ± 1454	321 ±893	554±1747	0,342#
Proteínas mg/dl	325 ±421	270±177	363±528	0,132#
Glicose mg/dl	41 ± 16	40±18	42±15	0,597#
Hemácias/mm ³	6760 ±21333	8990±24764	5167±18656	0,369#
Lactato mmol/L	1,8 ± 1,4	1,4 ± 0,82	2,2 ± 1,7	0,024**
(N=45)		(n=22)	(n=23)	

Binominal negativa; ** distribuição gama x ±dp: média e desvio padrão

A figura 4 mostra a curva ROC (Receiver Operator Characteristic) com a área sob a curva (AUC) dos parâmetros analisados no LCR e a tabela 2 a acurácia desses parâmetros. Observa-se que em todos eles a acurácia foi baixa, reforçando que isoladamente eles não devem ser valorizados no diagnóstico de meningite neonatal.

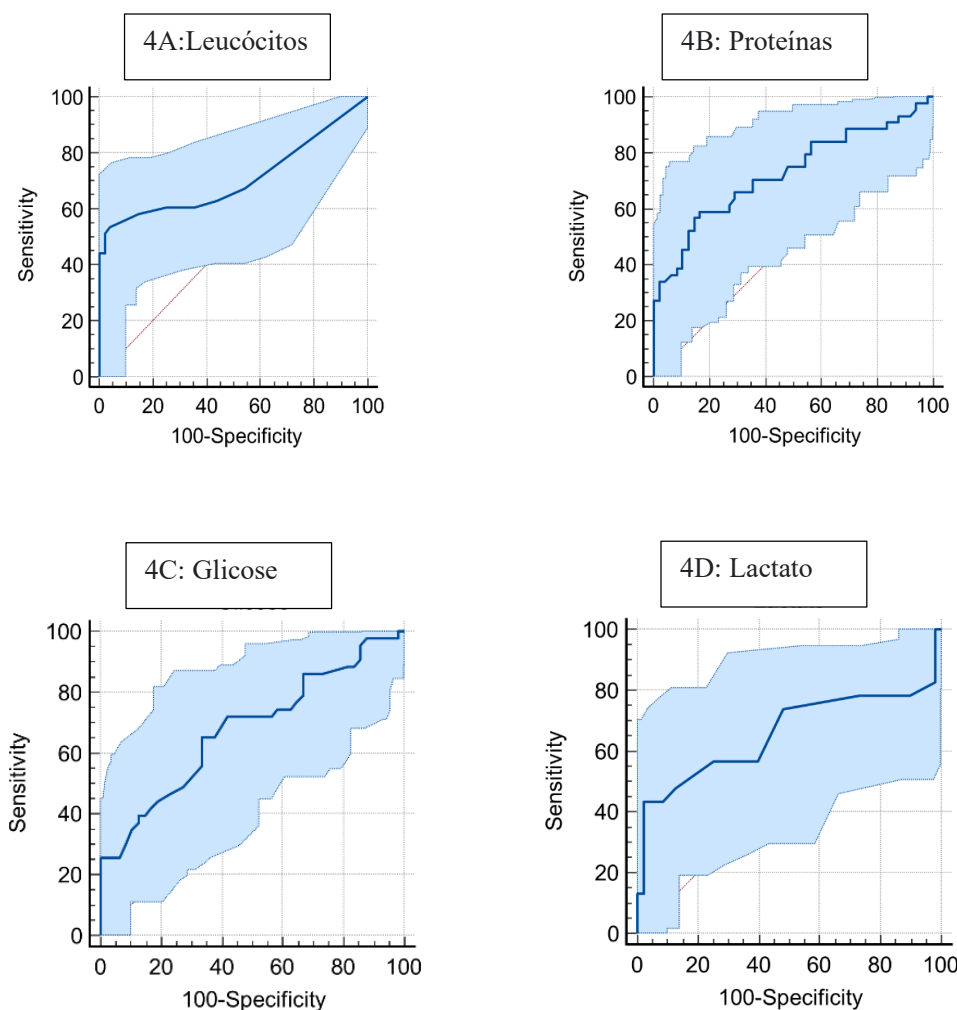


Figura 4. Curvas ROC (Receiver Operator Characteristic) para os parâmetros líquóricos: 4A: leucócitos; 4B: proteínas; 4C: glicose; 4D: lactato.(área em azul mostra o intervalo de confiança a 95%)

Tabela 2. Acurácia dos parâmetros líquóricos no diagnóstico da meningite neonatal

Parâmetro	Cutoff	AUC (IC95%)	S (IC95%)	E (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)
Leucócitos (/mm³)	>5	0,706 (0,601- 0,797)	53,5 (38-69)	95,8 (86-99,5)	40,3 (14,5-73)	97,5 (96-99)
Proteínas (mg/dl)	>184	0,728 (0,625- 0,816)	59,1 (43-74)	83,3 (70-92,5)	15,7 (9-27)	97,5 (96,5-99)
Glicose (mg/dl)	≤ 46	0,679 (0,572- 0,773)	65,1 (49-79)	66,7 (52-80)	9,3 (6-14)	97,3 (95-98)
Lactato (mMol/L)	>1,8	0,659 (0,537- 0,768)	43,5 (23-65,5)	97,9 (89-99)	52,3 (13-89)	97,1 (95,5-98,5)

IC 95%: intervalo de confiança 95%; AUC: área sob a curva; S: sensibilidade; E:

especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

Discussão

Os dados de incidência e mortalidade deste estudo quando comparados aos resultados de estudo semelhante realizado no mesmo serviço entre 1997 e 2006, evidenciam aumento da incidência de meningite, de 0,6% para 2,4%, concomitantemente à redução da mortalidade, de 27% para 10%. ^(3;15) Esse cenário pode ser atribuído ao aprimoramento dos métodos diagnósticos e à melhoria da qualidade assistencial ao longo dos anos. O perfil microbiológico também mudou, com predomínio atual de agentes Gram-positivos, geralmente associados a menor letalidade quando comparados a agentes Gram-negativos. ^(3;15)

O perfil etiológico da meningite neonatal difere entre países de baixa e média renda e aqueles de alta renda. Em países de alta renda, observa-se predomínio de *Streptococo* do grupo B e *Escherichia coli* como principais agentes causadores. Por outro lado, em países de baixa e média renda, há maior prevalência de bacilos Gram-negativos, frequentemente associados a perfis de resistência antimicrobiana, incluindo cepas multirresistentes. ^(5;16-17)

As complicações neurológicas foram frequentes em ambos os grupos, acometendo aproximadamente metade dos pacientes. Isso é importante porque cerca de 25% desses pacientes podem evoluir com incapacidades em médio e longo prazo, evidenciando o impacto significativo da doença sobre o neurodesenvolvimento. ^(15,17)

A baixa acurácia de todos os parâmetros líquóricos estudados reitera o desafio que é esse diagnóstico entre RN e que não se deve considerar o diagnóstico de meningite por uma análise isolada, sendo fundamental aguardar o resultado da cultura. Em estudo envolvendo 9.111 RN com idade gestacional ≥ 34 semanas, a adoção do ponto de corte de 20 leucócitos/mm³ no liquor resultou na omissão do diagnóstico de meningite em 13% das crianças com diagnóstico confirmado. Observou-se, ainda, que parcela significativa dos pacientes com meningite confirmada apresentou parâmetros líquóricos dentro da faixa considerada normal.

Adicionalmente, as concentrações de proteína e glicose no liquor não se mostraram bons preditores diagnósticos, uma vez que houve ampla sobreposição de seus valores entre pacientes com e sem meningite confirmada, limitando sua utilidade isolada na prática clínica. ^(3;18)

Outro estudo com mais de 4.600 RN pré-termos demonstrou que a contagem de leucócitos no liquor apresentou acurácia moderada para a predição de meningite confirmada (AUC = 0,80), enquanto os níveis de glicose e proteína exibiram desempenho inferior (AUC = 0,63 e 0,72, respectivamente). A variabilidade observada nos parâmetros liquóricos reforça a necessidade de interpretação criteriosa desses achados, destacando a importância da correlação clínico-laboratorial e da utilização de métodos diagnósticos complementares para maior precisão diagnóstica. ⁽¹⁹⁾

Os níveis de lactato no liquor mostraram-se mais elevados nos casos de meningite confirmada. Em crianças maiores e adultos, o lactato tem sido amplamente estudado como marcador útil na diferenciação entre meningite bacteriana e meningite viral ou asséptica. Em recém-nascidos, entretanto, sua elevação também tem sido associada a condições como doenças metabólicas e asfixia perinatal, o que pode limitar sua especificidade nesse grupo etário. ⁽²⁰⁻²¹⁾ Os possíveis mecanismos envolvidos na elevação do lactato no liquor incluem: (1) produção local pelo tecido cerebral como resultado da glicólise anaeróbica; (2) contribuição de lactato proveniente do sangue, bem como de células inflamatórias ou bacterianas presentes no espaço subaracnóideo em condições patológicas; e (3) difusão através da barreira hematoencefálica em determinados estados clínicos. Contudo, diversos estudos demonstram que elevações nos níveis séricos de lactato exercem impacto limitado sobre as concentrações de lactato no líquido cefalorraquidiano, sugerindo predominância de produção intratecal. ⁽²⁰⁻²¹⁾ Mais estudos sobre lactato no LCR são necessários para avaliar sua real contribuição no diagnóstico da meningite neonatal.

Conclusão

A incidência de meningite em recém-nascidos foi alta, com baixa mortalidade, mas com alta taxa de complicações neurológicas em curto prazo. A meningite confirmada foi mais frequente do que a presumida, e os principais agentes etiológicos foram os Gram-positivos.

A acurácia de todos os parâmetros foi baixa e isoladamente não são suficientes para excluir ou definir meningite. Há que se ter cautela na sua interpretação.

Implicações práticas

- A cultura do liquor continuará sendo o padrão-ouro, necessitando de sua realização em qualquer suspeita, preferencialmente antes do início de antibioticoterapia, porém sem atrasá-la.

- O lactato pode ser um aliado no diagnóstico visto que seus níveis foram significativamente mais altos em casos de meningite confirmada, mas ainda precisa ser mais estudado.

Referências bibliográficas

1. Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, Elias SG. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis. *Microbiol Res.* 2013;62:1781–9.
2. Edwards MS, Baker CJ. Bacterial meningitis in the neonate: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate; 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-2>. Edwards MS, Baker CJ. Bacterial meningitis in the neonate: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate; 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-the-neonate-clinical-features-and-diagnosis/print>
3. Bentlin MR, Ferreira GL, Rugolo LMS de S, Silva GHS, Mondelli AL, Rugolo Júnior A. Neonatal meningitis according to the microbiological diagnosis: a decade of experience in a tertiary center. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2010;68(6):882–7.
4. Sola A, Mir R, Lemus L, Farina D, Ortiz J, Golombek S, on behalf of members of the 10th SIBEN Clinical Consensus. Suspected neonatal sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *Neoreviews.* 2020;21(8):e505-e534.
5. Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. *Trop Med Int Health.* 2011;16:672–9.
6. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics.* 2006;117(4):1094–100.

7. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):29–45.
8. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, et al; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182894.
9. Boskabadi H, Heidari E, Zakerihamidi M. Etiology, clinical findings and laboratory parameters in neonates with acute bacterial meningitis. *Iran J Microbiol*. 2020;12(2):89–97.
10. Polin RA, Harris MC. Neonatal bacterial meningitis. *Semin Neonatol*. 2001;6(2):157–72.
11. Gaschignard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bingen E, Aujard Y, et al. Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(3):212–7.
12. Haussen DC, Brandalise LN, Praetzel FA, Malysz AS, Mohrdieck R, Reichelt MAF, et al. Meningite neonatal: aspectos associados. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:123–9.
13. Krebs VLJ, Costa GAM. Clinical outcome of neonatal bacterial meningitis according to birth weight. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65:1149–53.
14. Bedetti L, Marrozzini L, Baraldi A, Spezia E, Lughetti L, Lucaccioni L, et al. Pitfalls in the diagnosis of meningitis in neonates and young infants: the role of lumbar puncture. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;13:1-7.

15. Bentlin MR, Rugolo LMSS. Late onset sepsis: epidemiology, evaluation and outcome. *NeoReviews*. 2010;11:e426–35.
16. Aletayeb SMH, Dehdashtian M, Aramesh MR, et al. Ten-year review of hospital-acquired neonatal meningitis in a tertiary-level NICU: the important role of *Acinetobacter* species. *BMC Infect Dis*. 2025;25:574.
17. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198772.
18. Gerios L, Rodrigues VHB, Corrente JE, Lyra JC, Rugolo LMSS, Bentlin MR. Late-onset sepsis in very low birth weight premature infants: a 10-year review of a Brazilian tertiary university hospital—the challenge remains. *Am J Perinatol*. 2023. doi:10.1055/s-0043-1768702.
19. Sloane AJ, Baier RJ, Williams EA, Martin RJ, Baker CJ. Cerebrospinal fluid parameters in premature neonates: a cohort study of 4632 lumbar punctures. *Pediatrics*. 2006;117(5):e865–70. Mekitarian Filho E, Horita SM, Gilio AE, Nigrovic LE. Cerebrospinal fluid lactate level as a diagnostic biomarker for bacterial meningitis in children. *Int J Emerg Med*. 2014;7(1):14.
20. Pires FR, Franco ACBF, Gilio AE, Troster EJ. Use of score and cerebrospinal fluid lactate dosage in differential diagnosis of bacterial and aseptic meningitis. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(4):369–74.
21. Mekitarian Filho E, Horita SM, Gilio AE, Nigrovic LE. Cerebrospinal fluid lactate level as a diagnostic biomarker for bacterial meningitis in children. *Int J Emerg Med*. 2014;7(1):14.



CAPES

Coordenação de
Aperfeiçoamento de
Pessoal de Nível Superior

ISBN: 978-65-5067-116-7

CDL



9 786550 671167

unesp 
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



Programa de Pós-Graduação em Medicina
Mestrado Profissional Associado à Residência Médica
FMB - UNESP