



RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 01/08/2027.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Carolina Peres Yoneda

Meningite em recém-nascidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu: Acurácia dos parâmetros líquóricos no diagnóstico da meningite neonatal.

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, no programa de Pós-Graduação em Medicina - Mestrado Profissional Associado à Residência Médica.

Orientadora: Profa. Associada Dra. Maria Regina Bentlin

Botucatu, 2025

Carolina Peres Yoneda

Meningite em recém-nascidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu: Acurácia dos parâmetros líquóricos no diagnóstico da meningite neonatal.

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, no programa de Pós-Graduação em Medicina - Mestrado Profissional Associado à Residência Médica.

Orientadora: Profa. Associada Dra. Maria Regina Bentlin

Botucatu, 2025

S229m	Sanson, Carolina Peres Yoneda Meningite em recém-nascidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu: Acurácia dos parâmetros líquóricos no diagnóstico da meningite neonatal / Carolina Peres Yoneda Sanson. -- Botucatu, 2025 47 p. : tabs. Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu Orientadora: Maria Regina Bentlin 1. neonatologia. 2. meningite. 3. neonatal infections. 4. neonatal intensive care. I. Título.
-------	---



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE CAROLINA PERES YONEDA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 01 dias do mês de agosto do ano de 2025, às 8h, no(a) Sala de Reuniões 04 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de CAROLINA PERES YONEDA, intitulada **Meningite em recém-nascidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu: Acurácia dos parâmetros liquóricos no diagnóstico da meningite neonatal**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. MARIA REGINA BENTLIN (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. JOÃO CESAR LYRA (Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. RENATA SAYURI ANSAI PEREIRA DE CASTRO (Participação Virtual) do(a) Centro de Ciências Biológicas e da Saúde / Universidade Federal de São Carlos. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. MARIA REGINA BENTLIN

Dedicatória

Ao meu pai Cássio, dedico este trabalho como forma de agradecimento por todo o amor, compreensão e apoio incondicionais. Você foi minha base em todos os momentos, compartilhando comigo não apenas as alegrias, mas também os desafios desta jornada.

À minha mãe Lucianne, dedico este trabalho como forma de reconhecimento por seu cuidado incondicional. Obrigado por cada palavra de incentivo, por cada gesto de carinho e por nunca medir esforços para me ver feliz e realizada. Você é minha maior inspiração.

Ao meu irmão Matheus, pela parceria em todas as horas e por me lembrar, com sua leveza e companheirismo, do valor das pequenas alegrias. Sua presença tornou essa caminhada mais leve e mais significativa.

Esta conquista não é só minha, mas nossa, fruto do amor e do companheirismo que nos une como família.

Agradecimentos

A Deus, por me conceder saúde, força e sabedoria para superar os desafios desta jornada. Pela luz e orientação nos momentos de dúvida, pela serenidade nos momentos difíceis e pelas bênçãos que tornaram possível a realização deste trabalho.

À minha orientadora, Dra. Maria Regina Bentlin, registro minha sincera gratidão. Mais do que orientadora, é um exemplo inspirador de neonatologista. Sua ética, sensibilidade, rigor acadêmico e paixão pelo cuidado ao recém-nascido foram fundamentais nesta trajetória. Agradeço por cada ensinamento, pelo incentivo constante e por ser referência não apenas para construção deste trabalho, mas também em minha formação como médica.

À Dra. Lígia e ao Dr. João Lyra, agradeço por participarem da qualificação deste trabalho e por serem professores incríveis.

À minha querida amiga Luana, colega de residência em Pediatria e dupla na Neonatologia, por sua amizade, parceria e por estar ao meu lado nos momentos mais desafiadores e especiais dessa jornada. Sou grata por tudo que vivemos juntas.

Sumário

1. Resumo -----	10
2. Abstract -----	11
3. Introdução -----	12
4. Justificativa e pergunta -----	18
5. Objetivos -----	18
6. Métodos -----	18
7. Resultados -----	23
8. Discussão-----	31
9. Limitações-----	38
10. Conclusões -----	38
11. Referências bibliográficas-----	39
12. Anexos -----	44

Lista de Abreviaturas

Apgar = Índice de vitalidade ao nascer

AUC = Área sob a curva

BR = Bolsa rota

dp = Desvio padrão

E. coli = Escherichia coli

ECN = Estafilococo coagulase negativa

EGB = Estreptococo do grupo B

g = gramas

HMC = Hemocultura

IC = Intervalo de confiança

IG = Idade gestacional

ITU = Infecção do trato urinário

LCR = Líquido cefalorraquidiano

Md = Mediana

mg/dl = miligramas por decilitro

min = minuto

mm³ = milímetro cúbico

mmol/L = milimol por litro

MN = Meningite neonatal

NV = Nascidos vivos

OR = Odds ratio

p = p-valor

QP = Quimioprofilaxia

RN = Recém-nascido

ROC = Curva de operação característica do receptor

SAS = *Statistical Analysis System*

sem = semanas

SUS = Sistema Único de Saúde

TPP = Trabalho de parto prematuro

UTIN = Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

1. Resumo

Introdução: Meningite neonatal (MN) é importante causa de morbimortalidade em recém-nascidos (RN). As alterações liquóricas são importantes no diagnóstico, mas o padrão ouro é o isolamento do agente na cultura do líquido cefalorraquidiano (LCR). **Objetivos:** Investigar incidência, complicações em curto prazo da MN e a acurácia dos parâmetros liquóricos no seu diagnóstico. **Métodos:** estudo retrospectivo, longitudinal, realizado na UTI Neonatal do HC-FMB-UNESP, entre janeiro/2012 a dezembro/2021, após aprovação do Comitê de Ética. Foram incluídos todos os RN com diagnóstico de meningite por análise liquórica realizada no serviço. Excluídos os RN com infecção congênita, aqueles com cultura de LCR com contaminantes de pele e ausência de informações no prontuário. A amostra foi de conveniência totalizando 79 RN. MN presumida foi definida por alterações citológicas no LCR sem cultura positiva; MN confirmada: cultura positiva em LCR. RN foram comparados em grupos: MN presumida vs confirmada. Foram estudadas variáveis: do parto, dos RN, parâmetros liquóricos incluindo cultura e complicações em curto prazo. A comparação entre grupos foi realizada por testes paramétricos e não paramétricos com $p < 0,05$. A acurácia dos parâmetros liquóricos foi calculada por área sob a curva ROC (AUC) e cálculo de sensibilidade, especificidade e valores preditivos. **Resultados:** Entre os 3256 RN internados na UTI no período, 79 (2,4%) tiveram meningite. MN presumida ocorreu em 31RN (39%), e MN confirmada em 48RN (61%) sendo os Gram-positivos os agentes mais frequentes, isolados em 64,5% dos casos (31/48). A média de peso de nascimento e de idade gestacional foi de 1738g e 31 semanas, sem diferença entre grupos; a mortalidade foi de 10% e complicações ocorreram em 47% dos casos (42% MN presumida vs 50% MN confirmada; $p=0,483$), com destaque para convulsões e ventriculite. A contagem média de leucócitos foi de $458/\text{mm}^3$; de proteínas 325mg/dl, de glicose 41mg/dl, sem diferença entre grupos. O lactato foi maior na MN confirmada (1,4 vs 2,2 mmol/L; $p=0,024$). A sensibilidade foi baixa e o valor preditivo negativo foi alto em todos os parâmetros analisados. As maiores AUC ocorreram nos leucócitos (0,706) e proteínas (0,728). **Conclusões:** A incidência de meningite foi alta com baixa mortalidade e complicações frequentes. A acurácia dos parâmetros liquóricos foi baixa. Há que se ter cautela ao interpretar os parâmetros liquóricos em recém-nascidos com suspeita de meningite.

Palavras chaves: Meningite Neonatal, recém-nascido, líquido cefalorraquidiano

2.Abstract

Introduction: Neonatal meningitis (NM) is an important cause of morbidity and mortality among newborns. Cerebrospinal fluid (CSF) alterations are important for diagnosis, but the gold standard is the isolation of the causative agent in CSF culture. **Objectives:** To investigate the incidence and short-term complications of NM as well as the diagnostic accuracy of CSF parameters. **Methods:** A retrospective, longitudinal study was conducted in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of HC-FMB-UNESP between January 2012 and December 2021, following approval by the Research Ethics Committee. All newborns diagnosed with meningitis based on CSF analysis performed at the institution were included. Exclusion criteria were: congenital infections CSF cultures with skin contaminants, and incomplete medical records. A convenience sample of 79 newborns was analyzed. Presumed NM was defined by cytological alterations in CSF without positive culture; confirmed NM was defined by a positive CSF culture. Newborns were compared in two groups: presumed vs. confirmed NM. The variables studied included delivery characteristics, neonatal data, CSF parameters including culture, and short-term complications. Group comparisons were performed using parametric and non-parametric tests, with $p < 0.05$. The diagnostic accuracy of CSF parameters was evaluated using area under the ROC curve (AUC), sensitivity, specificity, and predictive values. **Results:** Among 3,256 newborns admitted to the NICU during the study period, 79 (2.4%) had meningitis. Presumed NM occurred in 31 newborns (39%) and confirmed NM in 48 (61%), with Gram-positive bacteria being the most frequently isolated pathogens (64.5%, 31/48). Mean birth weight and gestational age were 1,738g and 31 weeks, respectively, with no significant differences between groups. Overall mortality was 10%, and complications occurred in 47% of cases (42% in presumed NM vs. 50% in confirmed NM; $p = 0.483$), notably seizures and ventriculitis. Mean CSF leukocyte count was $458/\text{mm}^3$; protein, 325 mg/dL; glucose, 41 mg/dL, with no significant differences between groups. Lactate levels were higher in confirmed NM (2.2 vs. 1.4 mmol/L; $p = 0.024$). Sensitivity was low and negative predictive value was high across all analyzed parameters. The highest AUCs were found for leukocyte count (0.706) and protein concentration (0.728). **Conclusions:** The incidence of meningitis was high, with low mortality and frequent complications. The accuracy of CSF parameters was low. Caution is warranted when interpreting CSF parameters in newborns with suspected meningitis. **Keywords:** Neonatal Meningitis, newborn, cerebrospinal fluid.

3. Introdução

A meningite, definida como inflamação aguda das meninges, espaço aracnoideo e vasculatura cerebral, representa grave infecção do sistema nervoso central e se manifesta de forma mais frequente no período neonatal do que em qualquer outra fase da vida, gerando impacto negativo, seja relacionado à mortalidade ou às sequelas neurológicas nos sobreviventes (1-3).

Epidemiologia

A incidência de meningite em países de alta renda é de 0,2 a 0,3/1000 nascidos vivos (NV) em recém-nascidos a termo e de 0,5 a 14 /1000 NV em prematuros, com mortalidade em torno de 10 a 15%, sendo inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso de nascimento (4).

Nos países de média e baixa renda a situação é ainda mais complexa com incidência de 0,8 a 6,1 / 1000 NV entre neonatos a termo com mortalidade podendo chegar a inaceitáveis 58% (5). Acredita-se que esses dados ainda possam estar subestimados visto que a associação de sepse com meningite é frequente, em torno de 25 a 30% (1-3,6), mas em torno de 30 a 50% dos recém-nascidos sépticos não são submetidos à punção lombar diagnóstica, especialmente os prematuros, população mais vulnerável (7).

Etiologia

A meningite que ocorre na primeira semana de vida, principalmente nos primeiros 2 a 3 dias de vida, sugere transmissão materna e é causada mais frequentemente por bactérias como *Streptococcus agalactiae* (estreptococo do grupo B- EGB), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Listeria monocitogenes* e outras enterobactérias (4,8). Apesar da quimioprofilaxia materna intraparto, o EGB continua sendo um agente importante da sepse e meningite precoces, especialmente em recém-nascidos pré-termo tardios e termos (8), enquanto em prematuros de muito baixo peso ao nascer, ou seja, menores que <1500g, Gram-negativos como a *E. coli* tem sido o principal agente isolado (8).

A meningite tardia, de ocorrência após o terceiro dia de vida, em geral é adquirida no ambiente hospitalar, e os agentes etiológicos dependem da flora de cada Unidade. Habitualmente, são os mesmos agentes da sepse neonatal tardia, e entre os principais

causadores estão os estafilococos coagulase negativa e bactérias Gram-negativas prevalentes em cada UTI (4). Em países de baixa e média renda os Gram-negativos são os principais responsáveis por meningite (9).

11. 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-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. Fielkow S, Reuter S, Gotoff SP. Cerebrospinal fluid examination in symptom-free infants with risk factors for infection. *J Pediatr*. 1991;119:971–3.
16. Johnson CE, Whitwell JK, Pethe K, Saxena K, Super DM. Term newborns who are at risk for sepsis: are lumbar punctures necessary? *Pediatrics*. 1997;99(4):E10.
17. Testoni D, Hornik CP, Guinsburg R, Clark RH, Greenberg RG, Benjamin DK Jr, et al. Early lumbar puncture and risk of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 2018;117:1–6.
18. Volpe J. Specialized studies in the neurological evaluation. In: Volpe J, editor. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 154–5.
19. Thomson J, Sucharev H, Cruz AT, Nigrovic LE, Freedman SB, Garro AC, et al. Cerebrospinal fluid reference values for young infants undergoing lumbar puncture. *Pediatrics*. 2018;141(3):e20173405.
20. Greenberg RG, Smith PB, Cotten CM, Moody MA, Clark RH, Benjamin DK Jr. Traumatic lumbar punctures in neonates: test performance of the cerebrospinal fluid white blood cell count. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(12):1047–51.
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.
22. 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.

23. Sivanandan S, et al. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Int J Pediatr*. 2011;2011:712150.
24. Edwards MS, Baker CJ. Bacterial meningitis in the neonate: Treatment and outcome. UpToDate. 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-the-neonate-treatment-and-outcome/print>
25. Edwards MS, Baker CJ. Bacterial meningitis in the neonate: Neurologic complications. UpToDate. 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-the-neonate-neurologic-complications/print>
26. Galiza EP, Heath PT. Improving the outcomes of neonatal meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(3):229–34.
27. Abbade JF, Peraçoli JC, Villas Boas JMS, Oliveria LG, Borges VTM. Condutas obstétricas para prevenção e diagnóstico de doenças neonatais. In: Lyra JC, Rugolo LMS, Bentlin MR. *Manual de condutas em neonatologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2024. p. 3–8.
28. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr*. 1991;119(3):417–23.
29. Manuel G, Twentyman J, Noble K, Eastman AJ, Aronoff DM, Seepersaud R, et al. Group B Streptococcal infections in pregnancy and early life. *Clin Microbiol Rev*. 2025;38(1):e0015422.
30. Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, Blackburn RM, Muller-Pebody B, Ladhani SN, et al; neoMen Study Group. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged <90 days in the United Kingdom and Republic of Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):e150.
31. 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.
32. Bentlin MR, Rugolo LMSS. Late onset sepsis: epidemiology, evaluation and outcome. *NeoReviews*. 2010;11:e426–35.

33. Aleem S, Benjamin DK Jr, Burns CM, Duncan J, Melaku K, Norbekov A, et al. Epidemiology and outcomes of bacterial meningitis in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2024;44(12):1822–6.
34. 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.
35. Mayhew JÁ, Alali M. Neonatal bacterial meningitis: what have we learned from the last decade? *Pediatr Ann*. 2024;53(11):e425–32.
36. Cheng P, Qian A, Zhang H, Wang Y, Li S, Sun M, et al. Epidemiology, microbiology and antibiotic treatment of bacterial and fungal meningitis among very preterm infants in China: a cross-sectional study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2025;110(2):219–25.
37. 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.
38. Liu Y, Feng Y, Guo Y, Chen J, Liu C, Liang J. Clinical predictors of poor outcome of bacterial meningitis in infants less than 90 days: a systematic review. *Front Pediatr*. 2024;12:1414778.
39. Lamb AE, Rent S, Brannon AJ, Greer JL, Ndey Bongo NP, Cho SH, et al. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid white blood cell components for the identification of bacterial meningitis in infants. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2023;12(Suppl 2):S44–52.
40. Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2010;14(6):R240.
41. Fernandez F, Verdu A, Quero J, Ferreiros MC, Daimiel E, Roche MC, et al. Cerebrospinal fluid lactate levels in term infants with perinatal hypoxia. *Pediatr Neurol*. 1986;2(1):39–42.
42. 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.

43. Zimmermann P, Curtis N. Normal values for cerebrospinal fluid in neonates: a systematic review. *Neonatology*. 2021;118(6):629–638. doi:10.1159/000517630