

MENINGITE NEONATAL

ALEXANDRE SUZUKI HORIE;

FERNANDA BRANDÃO FERRARI

ALEXANDRE ELY CAMPÉAS

INTRODUÇÃO:

O período neonatal se caracteriza por ser um momento de vulnerabilidade da criança, já que compreende uma etapa de transição na qual o organismo se adapta ao ambiente externo (fora do útero), tanto bioquímica quanto fisiologicamente.

Devido a tal vulnerabilidade, as infecções constituem causa frequente de morbimortalidade infantil, sempre levando em consideração fatores como:

- Transmissão vertical de agentes infecciosos
- Imaturidade imunológica
- Sintomatologia inespecífica ou sub-clínica
- Os diversos agentes aos quais o RN está exposto
- Maior sobrevivência de RNs prematuros e de baixo peso

Das infecções neonatais, talvez a mais devastadora seja a meningite neonatal, já que se trata de infecção grave, de diagnóstico geralmente difícil, pois os sinais meníngeos no neonato são inespecíficos (ausência de sinais localizatórios por imaturidade do SNC). O diagnóstico de meningite neonatal depende exclusivamente do exame líquórico, exame este invasivo dependente de técnica e habilidade, que geralmente não faz parte da rotina de avaliação inicial do RN.

Apesar do desenvolvimento de vacinas eficazes, mecanismos de identificação rápida de patógenos e potentes antimicrobianos, a meningite neonatal continua como causa importante de comprometimento neurológico.

HISTÓRICO:

A primeira descrição clínica e patológica da meningite foi realizada em Genebra em 1805, sendo que a primeira descrição de meningite no período neonatal foi realizada por Sherer em 1895.

DEFINIÇÃO:

A meningite neonatal é entidade clínica que se caracteriza pela ocorrência de processo infeccioso nas meninges, ocorrendo entre o período de nascimento ao 28º dia de vida. Trata-se da infecção do sistema nervoso central, mais frequente no período neonatal, que ocorre concomitantemente ou não a sinais clínicos de infecção disseminada (sepsis), com ou sem manifestações clínicas específicas, de início precoce ou tardio, podendo ou não haver a identificação do germe em sangue periférico ou líquido.

PATOFISIOLOGIA:

O maior risco de sepse e meningite nos neonatos é devido, principalmente à imaturidade imunológica (humoral, celular e fagocítica).

RNPTs geralmente recebem menor aporte de imunoglobulinas maternas do que os RNT. A ineficiência da via alternativa do complemento nos neonatos, compromete a defesa contra bactérias encapsuladas, sendo que a defesa por células T e a mediação das células B também estão comprometidas. A migração e fagocitose por neutrófilos se encontra, neste período, de forma imatura e deficiente, o que leva à maior vulnerabilidade neonatal até a patógenos de baixa virulência.

Geralmente os agentes infecciosos, chegam ao SNC por a via hematogênica, tendo o plexo coróide como porta de entrada, acometendo os ventrículos, de onde ocorre disseminação através do espaço subaracnóide, inflamação local ou difusa, vasculite, trombose, infarto e hemorragia.

INCIDÊNCIA:

No período neonatal a incidência de meningite é maior do que em qualquer outra faixa etária, variando de 0,2 a 1: 1000 nascidos vivos em nosso meio, sendo substancialmente maior que em países desenvolvidos, onde varia entre 0,2 a 0,5: 1000 nascidos vivos.

É relevante lembrar que dentre os RNs, os de baixo peso (peso de nascimento < 2500g), tem um risco 10 vezes maior de evoluir com meningite que os RN que nascem acima deste peso.

A associação de sepse com meningite neonatal ocorre em 15 a 25% dos RNs com sepse, sendo maior em RNPT e RN de baixo peso. Este risco é tanto maior, quanto menor for a idade gestacional e o peso ao nascimento.

FATORES DE RISCO:

No período neonatal, por não haver obrigatoriedade de bacteremia precedendo a infecção das meninges, devemos considerar os fatores de risco para sepse neonatal.

Segundo o consenso da *American Associate Neonatologist- Joint Program in Neonatology*, os fatores de risco para sepse e meningite neonatal são divididos em maiores e menores. De acordo com esta classificação, os RN com um fator de risco maior e dois menores devem realizar: Hemograma, hemocultura e análise citológica, bioquímica e cultura de líquido.

Fatores de risco maiores	Fatores de risco menores
Bolsa rota > 24h	Bolsa rota > 12h
Febre materna > 38°C	Febre materna (37,5 – 38°C)
Corioamnionite	Leucócitos > 15000/mm ³
Batimento cardíaco fetal persistente > 160	Apgar < 5 (1ºmin) ou < 7 (5ºmin)
RNPT < 34 semanas	Baixo peso ao nascer
Filho anterior infectado EGB	Gestação múltipla
	Lóquios deteriorados
	Colonização materna por EGB

Adaptado da AAN-JPN

EGB: estreptococo do grupo B

ETIOLOGIA:

Geralmente a meningite neonatal é causada por germes de origem materna ou ambiental (hospitalar). A prevalência varia de acordo com o tempo de vida pós-natal dos RNs.

Os agentes infecciosos chegam ao SNC mais comumente por via hematogênica, razão pela qual a meningite está associada à sepse neonatal em aproximadamente 75% dos casos. Assim, os patógenos que causam a sepse neste período são geralmente os responsáveis pelas meningites, sendo os mais prevalentes aqueles com predileção pelo SNC, como *Streptococcus* do grupo B (tipo III), *Escherichia coli* (antígeno K1), *Listeria monocytogenes* e menos freqüentemente os gram-negativos. Os estafilococos e os fungos, em geral estão associados a situações específicas, como lesões abertas, derivações ventrículo-peritoneais, ventilação mecânica e prematuridade com hospitalização prolongada.

Podemos classificar as meningites neonatais em:

- Precoce: nas primeiras 96h de vida, geralmente causada por microorganismos do trato genital materno
- Tardia: acima das 96h de vida, onde prevalecem os microorganismos hospitalares.

Início precoce	Início tardio
<i>Estreptococo do grupo B</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella sp</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Estreptococo do grupo B</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Klebsiella sp</i>	<i>Enterobacter sp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterobacter sp</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

QUADRO CLÍNICO:

Sinais e sintomas são vagos e inespecíficos, com comprometimento geral do RN confundindo-se com o quadro de sepse. Podemos destacar:

Hiper ou hipotermia	Diarréia ou parada de eliminação de fezes	Esclerema
Letargia	Desconforto respiratório	Icterícia
Irritabilidade	Apnéia nas primeiras 24h ou após a primeira semana de vida	Taquicardia
Alteração do tônus	Perfusão periférica diminuída	Hipotensão
Convulsão	Palidez	Hipo ou hiperglicemia
Intolerância alimentar	Cianose	Acidose metabólica

Vômitos	Petéquias	Fontanela abaulada e tensa
Distensão abdominal	Pele mosqueada	assintomático

Os sinais clássicos de meningite na infância, raramente ocorrem no período neonatal e o abaulamento da fontanela não está presente na maioria dos casos, sendo sinal tardio e raro.

Geralmente a evolução clínica é mais grave e são mais frequentes a elevada mortalidade e gravidade das seqüelas. Alguns RNs podem cursar sem qualquer sinal ou sintoma clínico da doença.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Meningite asséptica	Abscessos cerebrais
Convulsão neonatal benigna	Hemorragia intracraniana
Hemorragia cerebelar	Encefalite viral
Aneurisma cerebral	Erros inatos do metabolismo
Trombose venosa cerebral	Etc

EXAMES LABORATORIAIS:

Culturas de LCR e sangue periférico:

- exame para confirmação diagnóstica
- deve ser realizada em todos pacientes sintomáticos
- apesar da estreita relação entre sepse e meningite neonatal, já foi estimado que 15-30% dos RN com meningite confirmada, possuíam hemoculturas negativas (Malbon,2006)

PCR (Polymerase Chain Reaction):

- alta sensibilidade e especificidade
- permite a identificação do antígeno do EGB na urina ou LCR
- padrão para a identificação da infecção por HSV e enterovirose.

Aglutinação em látex:

- screening para EGB, *E.coli* e pneumococo

Cultura de secreções cutâneas:

- na presença de vesículas, para pesquisa de HSV ou VZV
- swabs de nasofaringe, conjuntiva e reto também servem para identificação desses agentes

Investigação materna:

- principalmente se a mãe apresenta sintomas, culturas podem ser de auxílio.

Análise líquórica:

- a interpretação dos achados liquóricos do RN é mais difícil, especialmente em RNPT, devido a permeabilidade da barreira hemato-liquórica, o que leva a maiores concentrações de proteína e glicose no LCR do RN.
- Apenas se 3 parâmetros liquóricos estiverem normais, há evidência contra infecção, entretanto nenhum desses parâmetros pode excluir com certeza a presença de meningite, apenas a cultura pode. (Garges 2006)
- Geralmente as meningites neonatais bacterianas, cursam com pleocitose maior que 100 leucocitos/micro litros, com predomínio de PMN gradualmente evoluindo com predomínio linfocítico.
- A coleta de LCR é obrigatória na suspeita de meningite neonatal, porém nem sempre é possível, por exemplo nos casos de instabilidade cardiovascular e respiratória. Entretanto após estabilização do quadro, mesmo na vigência de antimicrobianos, o RN deve ser puncionado.
- Recomenda-se repetir a punção lombar no RN após 72h para avaliação terapêutica e associação com a evolução clínica.

EXAMES DE IMAGEM:

Ressonância magnética cerebral:

- método de escolha para identificação de áreas focais de infecção, infarto, hemorragia secundária, edema cerebral, hidrocefalia e raramente formação de abscesso.
- Deve ser considerada em alterações focais, infecções persistentes, piora clínica

Tomografia de crânio:

- apesar de expor o cérebro do RN a radiação, é um método rápido para decisão quanto a necessidade cirúrgica, como derivações e drenagens.

Ultrassonografia de crânio:

- uso em RN em estado de maior gravidade pelo menor risco, entretanto não fornece informações detalhadas.
- Serve para monitorizar o tamanho ventricular quanto à hidrocefalia durante a fase aguda da meningite.

OUTROS EXAMES:

Eletroencefalografia:

- não é necessário durante o processo diagnóstico, entretanto em RNs não responsivos ou que apresentem crises convulsivas com apnéia, bradicardia, movimentos rítmicos focais, o monitoramento fornece informações para o tratamento anti-convulsivante.

TRATAMENTO:

Medidas Gerais:

- estabilização do quadro
- monitorização de FC, FR, oximetria, temperatura, PA e diurese.
- Controles laboratoriais de HT, glicemia, glicosúria, gasometria, pH, eletrólitos e plaquetas.

- Suporte ventilatório
- Suporte hemodinâmico
- Controle hidroeletrolítico e ácido-base
- Controle de manifestações hemorrágicas
- Suporte nutricional

Antibioticoterapia:

- início imediato de antibioticoterapia parenteral após coleta de culturas
- escolha antimicrobiana dependente da flora bacteriana local e do tempo de surgimento do quadro:
 - o nas primeiras 48h de vida, geralmente a causa é perinatal, sendo necessária a cobertura para cocos gram-positivos e bacilos gram-negativos: penicilina + aminoglicosídeo
 - no caso de *Streptococcus* do grupo B ou *Listeria monocytogenes*, optar por : Ampicilina no lugar da penicilina.
 - o Após 48h de vida, incluir cobertura para bactérias intra-hospitalares, como estafilococos e bacilos gram-negativos: oxacilina é a primeira escolha no caso de estafilococos, exceto nos casos de resistência onde a escolha é a vancomicina.
 - o A escolha para infecções por gram-negativos depende da susceptibilidade antimicrobiana de cada instituição.
 - o Nas infecções por bactérias gram-negativas resistentes aos aminoglicosídeos, dar preferência as cefalosporinas de 3ª geração (cuidado com o ceftriaxone devido à possibilidade de encefalopatia bilirrubínica em RN)
 - o Uso de carbapenêmicos fica restrito a microorganismos multirresistentes, tendo ação sobre bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positivas e gram-negativas.
- coleta de HMC após 72h após início de tratamento, com coleta de LCR no 3º dia e ao final do tratamento.
- Sempre considerar o nível líquórico a ser atingido, além da função hepática e renal do RN.
- Tempo de tratamento nas meningites neonatais são de 21 dias

Corticóides e Glicerol:

- Não há estudos suficientes que autorizem o uso de dexametasona e/ou glicerol em lactentes ou neonatos, não sendo de rotina a recomendação de uso de tais medicamentos no período neonatal.

COMPLICAÇÕES:

A ventriculite é a complicação mais comum e ocorre em 40-90% dos RN com meningite neonatal.

Estes RNs evoluem frequentemente com hidrocefalia pelo processo obstrutivo associado.

Ventriculite

Edema cerebral por alterações vasogênicas, lesões celulares citotóxicas ou

SIHAD
Vasculites e infartos cerebrais focais (arterial) ou difusos (venosos)
Colecao subdural
Abscessos cerebrais
Hidrocefalia
Atrofia córtico-subcortical
Encefalopatia multicística

PROGNÓSTICO:

Sem tratamento, a taxa de mortalidade da meningite neonatal chega a 100%. Com o tratamento, o prognóstico depende de fatores como peso de nascimento, agente causador e gravidade do quadro.

Meningite neonatal causada por:

- Gram negativo: 20-30% de mortalidade
- Gram positivo: 10-20% de mortalidade
- Agentes produtores de vasculite, abscesso: mortalidade pode aproximar a 75%

Seqüelas neurológicas (hidrocefalia, perda auditiva, retardo mental) ocorrem em 20-50% dos RNs que sobrevivem, com pior prognóstico quando bacilos entéricos gram negativos são a causa.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA:

- 1) Allan R. Tunkel, Barry J. Hartman, Sheldon L. Kaplan, Bruce A. Kaufman, Karen L. Roos, W. Michael Scheld, Richard J. Whitley⁷ Practice Guidelines for Bacterial Meningitis CID 2004;39 (1 November)
- 2) Junior G.B.O, Leite R.D Neonatal meningitis: diagnostic evaluation Rev Pediatr Ceará, 7(2): 49-58, jul./dez. 2006
- 3) Harmony P Garges; M Anthony Moody; C Michael Cotten; P Brian Smith; et al Neonatal Meningitis: What Is the Correlation Among Cerebrospinal Fluid Cultur... Pediatrics; Apr 2006; 117, 4
- 4) Haussen D. C, Brandalise L.N, Praetzel F.A, Malysz A.S, Mohrdieck R, Reichelt M.A.F, Magalhães C.B, Grossi S.P, Guardiola A. MENINGITE NEONATAL Aspectos associados Arq Neuropsiquiatr 2005;63(3-A):625-631
- 5) Eva P. Galizaa, Paul T. Heathab. Improving the outcome of neonatal meningitis Current Opinion in Infectious Diseases 2009, 22:229–234
- 6) Barnett S.M, Krishnamoorthy K.S, Griesemer D.A. Neonatal meningitis emedicine.medscape.com Sep 29, 2006
- 7) Neonatal Meningitis: Infections in Neonates: Merck Manual Professional Nov 2005
- 8) Kopelman B.I, Santos A.M.N, Goulart A.L, Almeida M.F.B, Miyoshi M.H, Guinsburg R. Diagnostico e tratamento em neonatologia. Ed Atheneu 2004 Cap 58, 481-494

- 9) Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B. Nelson Tratado de Pediatría 17ª ed Elsevier 2005, 2161