

Meningites bacterianas do doente idoso

Revisão dos casos do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria, de 1988 a 1993

Germano do Carmo*, Rubino Xavier**, Mónica Pedro***

Resumo

Os autores sensibilizados pela habitual gravidade das meningites bacterianas do idoso e tendo também o objectivo de confrontar os actuais resultados com os de outro trabalho sobre o mesmo tema realizado por um deles há sete anos, efectuaram o presente estudo. Comprovaram a indiscutível gravidade desta patologia, traduzida numa taxa de mortalidade de 30.3% neste estudo. Como razões para a melhoria verificada relativamente ao anterior trabalho (taxa de mortalidade 45%), admitem, entre outras, um diagnóstico correcto mais precoce, uma monoterapia antibiótica predominantemente com betalactâmicos e toda uma série de medidas terapêuticas de prevenção e correcção dos desequilíbrios metabólicos e hidro-electrolíticos. Chamam a atenção para o facto de, como é habitualmente referido na literatura, também neste estudo ter sido o *Streptococcus pneumoniae* o agente etiológico mais vezes isolado. Alertam, ainda, para a baixa percentagem de isolamentos microbiológicos, quer nas PL, quer nas hemoculturas seriadas.

Palavras chave: meningite bacteriana, idoso, antibióticos betalactâmicos, *Streptococcus pneumoniae*.

Abstract

The present study was carried out in view of the usual severity of bacterial meningitis in the elderly, mainly to compare the actual results with the other one carried out seven years ago by the same

authors. The study confirmed the undoubted severity of this disease and made possible to demonstrate a mortality rate of 30.3%, against 45% that was found in the first study.

As reasons for this best performance, the authors point out a correct and prompt diagnosis, the use of a monoantibiotic drug regimen, mainly with the betalactamics drugs, as well as the control of metabolic, water and electrolitics disorders. The authors also point out that *Sf*reptococcus pneumoniae was the most common agent isolated, as reported in the bibliography. They call the attention to the low percentage of positive results, which may come out whether in the cerebrospinal fluid, or in the blood cultures.

Key words: bacterial meningitis, erderly, beta-lactamic antibiotics, *Streptococcus penumoniae*.

Introdução

As meningites bacterianas (MB) têm sido, ao longo do tempo, uma das patologias infecciosas mais graves e temidas pelas altas taxas de morbilidade e mortalidade, independentemente do grupo etário dos indivíduos atingidos^{1,2,3}. Esta situação, no entanto, assume aspectos ainda mais preocupantes nas idades extremas, pelas particularidades biológicas, anatómicas e imunológicas destes doentes^{4,5,6,7,8,9}. No que respeita à população idosa, acresce que o número destes indivíduos, face aos indiscutíveis progressos médicos verificados nos últimos anos, tem sofrido um constante aumento, podendo adiantar-se de momento que, dos 4.5 biliões de pessoas actualmente existentes no nosso planeta 8.5 % têm mais de 60 anos e que se prevê que este número vá aumentar de 57% até ao fim do presente século¹⁰.

Sensibilizado por estes valores, um dos autores realizou há anos, juntamente com outros colegas, um estudo retrospectivo sobre esta patologia, que julgamos ter sido o primeiro efectuado em Portugal¹¹. Agora, decorridos sete anos sobre a publicação desse estudo e convictos do interesse de uma reavaliação do problema, nomeadamente no que respeita a alguns dos resultados surpreendentes então obtidos, como, por exemplo, o domínio da *Neisseria meningitidis* como agente etiológico das meningites do idoso, os autores apresentam este novo trabalho a respeito de tão importante patologia.

Material e métodos

Consideraram-se todos os processos dos doentes de idade igual ou superior a 65 anos, internados no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria (HSM), no período compreendido entre 1 de Janeiro de 1988 e 31 de Dezembro de 1993, num total de 33 doentes, com o diagnóstico de saída de Meningite Bacteriana (MB), fundamentado num quadro clínico sugestivo e nos exames

* Assistente graduado com grau de Consultor do Serviço de Doenças Infecciosas

** Interno do Complementar do Serviço de Doenças Infecciosas

*** Interna do Geral, do Serviço de Doenças Infecciosas Hospital de Santa Maria, Lisboa

complementares de diagnóstico, nomeadamente, a punção lombar (PL), e/ou hemoculturas seriadas e, eventualmente, exame necrópsico.

Consideraram-se como curados os doentes que no momento da alta hospitalar haviam normalizado completamente as alterações clínicas e dos exames complementares de diagnóstico.

Foram consideradas como sequelas aquelas situações em que apesar de resolvido o problema infeccioso se verificou, pela observação clínica e/ou através dos exames complementares de diagnóstico, qualquer alteração psíquica ou neurológica permanente. Os resultados apurados foram estudados estatisticamente

Resultados

No período de seis anos a que respeita o presente estudo, foram internados 33 doentes com 65 ou mais anos de idade, cujo diagnóstico de saída foi de MB. Destes, 15 eram do sexo masculino e 18 do feminino, todos de raça branca. No que respeita às idades, a média total foi de 73.9 anos, sendo 72.1 anos para o sexo feminino e 75.1 anos para o masculino. O doente mais idoso tinha 87 anos.

QUADRO I Manifestações clínicas prévias ao internamento hospitalar		
Patologia	n.º doentes	%
Febre	31	93.9
Alterações da consciência	27	81.8
Cefaleias	26	78.8
Vómitos	12	36.4
Sintomas respiratórios	5	15.2
Alterações focais do SNC	2	6.0
Outros	14	42.4

QUADRO II Quadro clínico no momento de admissão		
Patologia	n.º doentes	%
Alterações da consciência	27	81.8
Sinais meníngeos	33	100
Febre	30	90.9
Alterações focais do SNC	9	27.3
Exantema	3	9.1
Convulsões	3	9.1
Outros	14	42.4

QUADRO III Alterações laboratoriais no início do internamento		
Alterações laboratoriais	n.º doentes	%
Leucocitose c/ neutrofilia (L> 10.000 e N> 70%)	25	75.6
VS	18	54.5
PCR +	20	60.6
Hiperglicemia	27	81.8

Relativamente à profissão dos doentes nada foi possível apurar com interesse clínico ou epidemiológico.

No que respeita à distribuição dos casos de doença ocorridos ao longo dos 6 anos do estudo e dos diferentes meses de cada ano, ela foi muito uniforme, não sendo possível tirar qualquer conclusão estatisticamente válida.

Quanto às manifestações clínicas que antecederam o internamento hospitalar (Quadro I), apurámos que a febre em 93.9% dos casos, as alterações de consciência em 81.8%, as cefaleias em 78.8% e os vômitos em 36.4% foram a sintomatologia mais comum. Para lá destes, por todos reconhecidos como os clássicos sinais e sintomas das infecções das leptomeninges, há ainda a referir a sintomatologia do aparelho respiratório que ocorreu em 15.2% dos doentes. Em termos médios todas estas manifestações surgiram cerca de três dias antes do internamento hospitalar, com excepção das queixas respiratórias que apareceram em média sete dias antes.

A antibioterapia prévia ao internamento é um factor condicionante da evolução e das possibilidades de diagnóstico etiológico das doenças infecciosas e, quando instituída intempestivamente, pode ser, de facto, um factor muito negativo nesses aspectos. No nosso estudo verificámos que onze doentes (33.3%) foram medicados com antibióticos antes da admissão no hospital, não tendo sido possível estabelecer qualquer correlação entre essa atitude e o isolamento do agente etiológico e/ou a evolução clínica da doença⁷, nomeadamente no que respeita às sequelas e aos óbitos.

O exame objectivo dos doentes no momento da admissão (Quadro II) mostrou que 100% dos pacientes tinham a pesquisa dos sinais meníngeos positiva, 90.9% encontravam-se febris, 81.8% apresentavam alterações da consciência, estando em coma de graus diversos, e 9 dos 33 doentes que integraram o estudo (27.3%) apresentavam sinais focais no exame neurológico.

Face a estes dados, não surpreende que o diagnóstico provisório de admissão tenha sido, em todos os doentes, o de MB.

Relativamente aos dados laboratoriais obtidos no momento do internamento ou no decurso dos primeiros dias no hospital (Quadro III), verificou-se que o leucograma tinha uma contagem de leucócitos superior a 10.000 em 81.8% dos doentes e neutrófilos superior a 70% em 75.6%. A velocidade de sedimentação eritrocitária (VS) estava aumentada (valores superiores a 20mm na 1.ª hora) em 54.6%. Em onze doentes não foi feita esta determinação. A proteína C reactiva (PCR) era positiva em 60.6% (onze doentes não fizeram esta pesquisa), sendo de valores muito elevados em 81.8% dos doentes, mas a ureia em 51.5%, e a creatinina e o ionograma sérico estavam dentro dos valores normais na grande maioria dos pacientes.

Quanto à PL, todos os doentes a efectuaram e verificou-se que em todas havia alterações citobioquímicas

compatíveis com o diagnóstico clínico de MB. Em 87.9% havia pleocitose com predomínio de polimorfonucleares neutrófilos (PMN). Em todos menos um a reacção de Pandy era positiva e as proteínas estavam elevadas em 21 doentes. A glicorráquia, efectuada em 27 dos 33 doentes do estudo, estava com valores inferiores aos da normalidade em 23.

Através do líquido céfalo-raquidiano (LCR) foi possível obter o agente etiológico do processo infeccioso meningeo em 9 doentes (27.3%), verificando-se que o *Streptococcus pneumoniae*, isolado por seis vezes, foi o mais frequente agente causal destas meningites. Isolaram-se ainda *Neisseria meningitidis* por 2 vezes e *Streptococcus* do grupo B uma vez (Quadro IV).

As hemoculturas seriadas, efectuadas em todos os doentes, permitiram a detecção dos agentes etiológicos em 10 casos, sendo igualmente o *Streptococcus pneumoniae*, isolado em 3 doentes, o mais frequente.

Ainda dentro dos exames complementares de diagnóstico realizados nos nossos doentes, há a referir que fizeram electroencefalogramas (EEG) 16 pacientes, verificando-se alterações de diversos tipos em 11 deles, nomeadamente, lentificação difusa da electrogénese cerebral em todos e actividade paroxística de predomínio bifrontal em 3. Relativamente à tomografia axial computadorizada crânio-encefálica (TAC-CE), ela foi realizada em 29, e em 16 havia alterações diversas, tais como, edema cerebral, hidrocefalia, lesões isquémicas, quer encefálicas, quer do tronco cerebral, atrofia cerebral e sinusopatia maxilar, etmoidal e esfenoidal. Num caso clínico havia mastoidite e noutro abscesso cerebral.

Reconhecidos como factores muito importantes na eclosão e no desenvolvimento dos quadros de MB, os antecedentes clínico-epidemiológicos foram também investigados.

Verificámos que 51.5% sofriam de hipertensão arterial (HTA), 24.2% eram diabéticos, 18.2% tinham patologia cérebro-vascular, 12.1% apresentavam problemas do foro ORL e apenas num doente (3.0%) havia referência a patologia respiratória. Dois doentes (6.0%) tinham história de meningite anterior (Quadro V).

Quanto ao tratamento, constatou-se que todos os doentes menos três fizeram terapêutica antibiótica, não tendo sido possível, contudo, saber a razão pela qual esses três a não fizeram. Os esquemas de antibioterapia foram variados, mas predominaram a monoterapia e a utilização de antibióticos betalactâmicos (penicilina, ampicilina, cefalosporinas de 3ª geração), correspondendo a 84.8% da totalidade dos antibióticos prescritos. Em muito poucos casos se recorreu a associação de antibióticos, sendo a mais frequente ampicilina + gentamicina.

Para lá dos antibióticos, 9 doentes (27.0%) fizeram manitol e 7 (21.2%) diuréticos potentes. A correcção hidro-electrolítica foi efectuada em 23 pacientes (63.6%) e

os corticóides prescritos em apenas 9 (27.3%). No que respeita à ventilação assistida, 6 doentes (18.2%) necessitaram desta medida terapêutica.

Os resultados finais globais do nosso estudo, aferidos através dos parâmetros clínicos e laboratoriais quantificáveis, mostraram que tiveram alta completamente curados 16 doentes (72.7%), sendo 9 do sexo feminino e 7 do masculino.

Tiveram alta com diferentes tipos de sequelas neurológicas, conforme se mostra no quadro junto, seis doentes, sendo três do sexo feminino e três do masculino.

Faleceram 10 doentes (30.3%), dos quais 6 eram do sexo feminino e 4 do masculino. Um doente foi transferido para o serviço de ORL, a fim de ser operado a um colesteatoma, desconhecendo-se a ulterior evolução.

O tempo médio para a apirexia foi de 15.5 dias, com um valor máximo de 48 dias num caso e mínimo de 3 dias noutro. Oito doentes estiveram sempre febris e três nunca fizeram febre.

O tempo médio de internamento foi de 24.2 dias, com um máximo de 60 dias e um mínimo de 2.

Quanto aos diferentes exames laboratoriais dos doentes que tiveram alta, verificou-se uma nítida melhoria de quase todos eles quando comparados com os valores da admissão. Apenas os resultados da citologia, da reacção

QUADRO IV
Agentes etiológicos isolados no liquor

Agente	n.º doentes	%
Pneumococo	6	66.7
Meningococo	2	22.2
Estreptococo hemolítico	1	11.1

QUADRO V
Antecedentes (patologia associada e/ou condicionante)

Patologia	n.º doentes	%
HTA	17	51.52
Pat. cardíaca	9	27.27
Diabetes	8	24.2
Pat. cérebro-vascular	6	18.2
ORL	4	12.1
Meningite anterior	2	6.0
Patologia respiratória	1	3.0
Outras	8	24.2

QUADRO VI
Alterações nos parâmetros da última PL realizada

Parâmetros	n.º doentes	%
Citologia	22	66.7
Pandy	19	57.6
Glicorraquia	14	42.4
Proteínas	17	51.5

de Pandey, da glicorraquia e das proteínas, nas últimas PL efectuadas, mostraram ainda algumas alterações num número significativo de casos, conforme no-lo mostra o Quadro VI.

Procurando encontrar factores favorecedores ou determinantes dos óbitos verificados, estudámos na população falecida a idade, o sexo, a antibioterapia prévia, o estado de consciência inicial e a patologia associada. Verificámos que a distribuição dos óbitos por sexos não tem qualquer diferença significativa, especialmente se tivermos em conta a existência de uma maior população feminina idosa no nosso País, como no-lo dizem os diferentes censos populacionais conhecidos e como se verificou neste estudo com 15 indivíduos do sexo masculino e 18 do feminino.

Relativamente à terapêutica antibiótica prévia ao internamento, apenas 3 doentes a fizeram, não tendo este número qualquer significado estatístico. No que respeita ao estado de consciência no momento de admissão, 8 dos 10 doentes falecidos apresentavam graves alterações da consciência (diferentes graus de coma). Todos os falecidos estiveram sempre febris e a média de permanência no serviço foi estatisticamente significativa, com apenas 5.0 dias "versus" 35.0 dias da restante população não falecida. Dos doentes falecidos, 4 estiveram internados menos de 24 horas, e o máximo de permanência hospitalar foi de 17 dias num caso.

De entre os diversos tipos de patologia associada é de realçar que todos os pacientes tinham concomitantemente outras doenças que favoreciam e/ou determinavam a eclosão e a má evolução dos quadros de MB. Destacamos 5 casos de HTA, 3 casos de diabetes, 3 casos de doença cardíaca, 1 caso de doença hepática crónica, 1 de artrite reumatóide e 1 caso de doença de Hodgkin. Curiosamente, não havia nenhum caso de alcoolismo e apenas num doente havia referência a hábitos tabágicos acentuados. situações estas tradicionalmente conotadas com um mau ou pior prognóstico dos doentes^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,13,14}.

Comentário final e conclusões

O presente estudo, apesar de ser um trabalho retrospectivo de revisão de processos clínicos e com um número de efectivos relativamente pequeno, apresenta, a nosso ver, aspectos de inegável interesse e possibilita chegar a algumas conclusões que consideramos importantes na abordagem destes doentes.

Assim, comprovámos uma vez mais e à semelhança do nosso anterior trabalho e do que é referido na literatura^{4,11}, que as meningites bacterianas do idoso continuam a ser entidades de grande gravidade, como no-lo demonstram as elevadas taxas de morbidade e mortalidade, mantendo-se, apesar de todos os avanços nas áreas do diagnóstico e do tratamento, com resultados nitidamente piores do que a generalidade das meningites bacterianas

noutros grupos etários. Para este facto concorrem seguramente as alterações biológicas e imunológicas do indivíduo idoso, muito difíceis ou não possíveis de ultrapassar, e que tornam estes doentes particularmente susceptíveis às infecções bacterianas^{4,9,11}. No entanto, e sem pretendermos enfatizar este aspecto, verificou-se uma melhoria nas taxas de mortalidade do 1.º estudo, (1968-1987) com 45%¹¹, "versus" os 30.3% do 2.º (1988-1993), embora sem significado estatístico.

Sem podermos ou pretendermos ser categóricos, admitimos que esta "melhoria" possa resultar de uma série de factores, entre os quais uma maior sensibilização e informação da generalidade dos médicos para as particularidades clínicas, nomeadamente a forma de apresentação das meningites bacterianas do idoso, muitas vezes oligossintomática^{4,9,11}. E, a atestar de certo modo esta nossa afirmação, o facto de, no presente estudo, o diagnóstico provisório de admissão de todos os doentes ter sido correctamente o de MB. Mas para lá de um diagnóstico inicial correcto, importa também revelar o facto de, numa percentagem apreciável de casos (72%, 24/33), se ter admitido "ab initio" a potencial gravidade da situação clínica, levando ao internamento dos doentes na Unidade de Cuidados Intensivos de Doenças Infecciosas (UTI-DI). Igualmente admitimos ter tido papel importante a relativamente pequena percentagem de casos de antibioterapia "intempestiva" prévia ao internamento hospitalar. Como é bem conhecido, este é um aspecto que frequentemente tem consequências negativas na caracterização clínico-etiológica e na evolução destes quadros de infecção meningea.

A par das razões antes aduzidas, pensamos também que as atitudes terapêuticas assumidas no hospital e não apenas a nível da antibioterapia foram determinantes nos resultados finais verificados^{11,12,13,14,15}. Assim, julgamos dever salientar alguns aspectos que consideramos muito positivos, como sejam: predomínio de monoterapia antibiótica; recurso em 84.8% dos casos a antibióticos do grupo dos betalactâmicos; utilização frequente do manitol e de diuréticos potentes, como forma de combate ao edema cerebral e à subsequente hipertensão intracraniana; frequente correcção hidro-electrolítica, nomeadamente a da hiponatremia, atitude igualmente muito importante na prevenção e correcção do edema cerebral; correcção regular dos desequilíbrios metabólicos.

Como afirmámos na introdução, uma das razões que nos levou à realização do presente estudo, foi a de verificar qual o agente etiológico mais frequente nestas meningites, uma vez que no anterior trabalho tínhamos comprovado um predomínio surpreendente e inexplicável da *Neisseria meningitidis*¹¹. De facto, em todas as séries publicadas sobre este tema que conhecemos e consultámos, o *Streptococcus pneumoniae* é sempre o principal agente etiológico^{1,9}. Nesta nossa série, como já foi mostrado

no capítulo dos resultados, confirmou-se agora a regra, com o *S. pneumoniae* a ser o agente mais frequentemente isolado. O que nos nossos actuais resultados surpreende é a baixa taxa de isolamento microbiológico, quer no LCR quer nas hemoculturas seriadas. Para o facto não conseguimos arranjar uma explicação aceitável.

Relativamente aos demais exames complementares de diagnóstico o comentário que se nos oferece é que eles foram como é a regra nos processos bacterianos agudos: leucocitose com neutrofilia, velocidade de sedimentação eritrocitária e valores de PCR muito elevados. No LCR predominaram as alterações citoquímicas próprias das infecções bacterianas das leptomeninges, ou seja, pleocitose de PMN, hiperproteínoorraquia e reacção de Pandy positiva. A glicorraquia estava também na maioria dos casos abaixo dos valores normais. Julgamos igualmente importante referir que a glicemia, à semelhança do que já acontecera no 1.º estudo onde 63% dos doentes apresentavam valores elevados, teve no presente trabalho valores acima do normal em 81.8% dos doentes. Parece-nos pois, poder concluir-se que estas alterações metabólicas poderão de algum modo contribuir para a eclosão da doença e/ou que no decorrer da infecção meningea ocorrem com frequência alterações do metabolismo glucídico.

Concordante com estes dados está também o facto de que, nos antecedentes clínico-epidemiológicos dos nossos doentes, havia respectivamente 26.7% e 24.2% de diabéticos, no 1.º e 2.º estudos realizados. Ainda relativamente aos antecedentes clínico-epidemiológicos, parece-nos de interesse realçar que no presente estudo apurámos que 51.5% dos doentes sofriam de HTA e que, ao contrário do que é norma acontecer, apenas 1 doente (3%) tinha antecedentes de patologia do tracto respiratório inferior, enquanto na nossa anterior série tinha havido 25% de doentes desse foro ¹¹.

Considerando agora os resultados finais globais obtidos, reafirmamos que, apesar de uma melhoria da taxa de mortalidade do presente estudo relativamente ao anterior, os 30.3% de óbitos são um valor muito elevado no contexto da mortalidade da generalidade das meningites bacterianas agudas, embora seja um valor equivalente ao da maioria das séries estrangeiras publicadas sobre MB

do indivíduo idoso ^{1,11,16,17,18,19,20,21,22,23}. Recordamos que, subjacente a estes maus resultados, está toda uma gama variada de "limitações" e/ou insuficiências de natureza biológica, imunológica e mesmo anatómica ^{4,9}. Dado o carácter dificilmente resolúvel destes défices, compete ao clínico superá-los, superando-se, ou seja, ter sempre presente e dominar bem todas as particularidades clínico-epidemiológicas das MB do idoso, de modo a chegar-se ao diagnóstico correcto o mais atempadamente possível, permitindo de seguida a instituição da terapêutica mais adequada a cada caso. Nesse sentido e recorrendo aos nossos próprios resultados, chamamos a atenção para alguns dos aspectos que mais frequentemente estão relacionados com um pior prognóstico. Assim, uma das facetas da evolução clínica menos favorável é a persistência da febre, independentemente das medidas terapêuticas tomadas. No nosso trabalho pudémos confirmar este facto, pois todos os doentes falecidos estiveram sempre febris. De igual modo têm sentido mais desfavorável os primeiros dias de doença, a subitaneidade do aparecimento do processo de infecção meningea, a concomitância de outro tipo de patologia eventualmente presente e a mais marcada alteração do estado de consciência, no momento da admissão hospitalar. Nos nossos doentes verificámos que a morte ocorreu em todos os casos menos um no decurso da 1.ª semana de internamento e que todos eles apresentavam simultaneamente outras patologias graves que facilitaram ou determinaram a má evolução da meningite. Por último, e concordantemente com o que é referido na literatura ^{1,9}, pudémos confirmar que o estado de consciência do doente no momento do internamento é um importante factor de prognóstico das infecções do SNC. Assim, dos dez doentes falecidos, oito apresentavam, no momento de admissão, muito graves alterações da consciência, e os quatro que à entrada estavam em coma profundo faleceram todos, o que tem real significado estatístico.

A terminar e à semelhança do que havíamos feito no trabalho precedente, dizemos que, se a morte é um facto inexorável, a todos compete lutar dentro do seu campo específico de actuação por prolongar e melhorar as condições e a qualidade de vida dos cidadãos, nomeadamente a dos indivíduos idosos.

Bibliografia

1. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infection Diseases 4th Edition, 1994; 64: 831-865.
2. Cecil Text Book of Medicine 19th Edition. Bacterial Meningitis. 301:1655-1667.
3. Scheld WM. Bacterial Meningitis. Harrison's - Principles of Internal Medicine 13th Edition, volume 2, 1994.
4. Rodtgen DP. Infections and the nervous system in the elderly. Geriatrics, 1993; 38: 105-116.
5. Horan M A, Fox RA. Medicine in old age. Immunology and infection in the elderly. Infections and the nervous system. Roy A. Fox. Churchill Livingstone 1985.
6. Gorse GJ, Thrupp LD, Nudleman KL, Wyle FA, Hanikins B, Cesaris TC. Bacterial meningitis in the elderly. Arch Intern Med, 1994; 144: 1603-1607.
7. Quaade, F. Meningitis in the aged. Geriatrics, 1963; 18: 860-864.
8. Weksler ME. Senescence of the immune system. Med Clin North Am, 1988; 67: 268-270.

9. Carmo G. As infecções do sistema nervoso central do idoso. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, 1987; 10: 123-130.
10. *Essentialia*, 1986; 25: (3).
11. Carmo G, Abreu J, Sousa J, Brázio A. Meningites bacterianas do idoso. Vinte anos de experiência do Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital de Santa Maria. *O Médico* 1988; 119:201-205.
12. Liennhart A. Traitments anti-oedémateux au cours des méningites bactériennes graves. *Journées de l'Hôpital Claude Bernard*. Librairie Arnette, Paris, 1981: 81-90.
13. Carmo G, Neves J, Pinto M, Janz J. Meningites pneumocócicas. Revisão de 66 casos do Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital de Santa Maria. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, 1983; 6: 31-37.
14. Carmo G, Abreu J, Glória H, Janz J. Meningites pneumocócicas. Revisão dos casos do Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital de Santa Maria, de 1981 a 1985. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, 1987; 10: 19-25.
15. Carmo G, Abreu J, Janz J. A penicilina G no tratamento das meningites pneumocócicas. Sua importância no momento actual. *Acta Médica Portuguesa*, 1988; 1: 33-36.
16. Wolf M, Vachon F. Importance des méningites graves à pneumocoques. A propos de 100 cas observés de 1976 à 1981. *Journées de l'Hôpital Claude Bernard*. Librairie Arnette. Paris, 1981: 23-24.
17. Lafaix C, Deborne B, Gaigneaux F. Méningites purulentes de l'adulte en France. À propos d'une série hospitalière de 58 cas. *Méd. Afr Noire*, 1980; 27: 57-63.
18. Le Bigot P, Baron D, Gilbert C, Manuel C, Trémolières F, Vachon F, Vic-Dupont V. Les méningites purulentes graves de l'adulte. D'après l'étude de 150 cas de la Clinique de Réanimation de l'Hôpital Claude Bernard (Paris). *Annales de Médecine Interne*, 1976; 5: 401-413.
19. Kecmanovic M, Pavlovic M, Dulovic O. Clinical and therapeutic problems encountered in pneumococcal meningitis. Abstracts of the IX the International Congress of Infectious and Parasitic Diseases, Munich, 20-26th July, 1986. Abstrat 850.
20. Lecour H, Sea A, Miranda A, Cordeiro J. Cefotaxime in pneumococcal meningitis. *Infection* 1985; 13 (1): 873-875.
21. Mantz JM, Jaegle ML, Jaeger A, Tempe JD, Minck R. La méningite à pneumocoques (à propos de 42 observations 1973-1980). *Rev Prat* 1981; 31: 2373-2384.
22. Mufson MA. Pneumococcal infections. *JAMA* 1981; 246(17):1942-1948.
23. Vachon F, Carrette MF, Gilbert C, Trémolières F, Amoudry C. Formes graves de l'infection pneumococique chez l'adulte. Statistique de la clinique de réanimation médical à propos de 100 cas observées en 3 ans à l'Hôpital Claude Bernard. *Path Biol* 1979; 27: 531-535.