

# O TRATAMENTO DA MENINGITE PÓS-TRAUMÁTICA

LUIZ EDUARDO BERMUDEZ

*Comissão de Controle de Infecção Hospitalar —  
Hospital do Instituto Nacional do Câncer.*

## RESUMO

*A dose ótima, frequência, duração e efeitos tóxicos da terapia intratecal e intraventricular para meningite por gram-negativos, foram discutidos e revistos. A avaliação de três casos, cada um tratado de maneira diferente, foi realizada.*

A meningite complicando ferimentos cirúrgicos ou traumáticos pode ser causada por diversos agentes, principalmente por bacilos gram — negativos<sup>1,2</sup>. A necessidade da instituição precoce da terapêutica antimicrobiana, freqüentemente exige que o tratamento seja iniciado antes que os resultados das culturas e testes de sensibilidade sejam disponíveis. Essa escolha empírica está associada a diversas dificuldades; não somente ao desconhecimento do agente causador e dos padrões de susceptibilidade, mas também à inutilidade de muitos agentes

terapêuticos efetivos contra determinados bacilos, devido à pobre penetração destes no sistema nervoso central. Recorrências e cronicidade são comuns em casos de meningite por bacilo gram — negativos. A despeito da terapêutica prolongada, com drogas julgadas apropriadas por testes de sensibilidade "in vitro", os pacientes infectados podem não responder clinicamente e bacteriologicamente. Eles podem também, responder clinicamente, mas continuar a apresentar culturas positivas do líquido.<sup>3,4,5,6</sup> Além disso, múltiplas recorrências, com

o mesmo organismo, têm sido documentadas.<sup>7,8</sup>

## PACIENTES

CASO 1: Homem, 58 anos, foi admitido no Hospital do INCa em setembro de 1982 devido à presença de carcinoma epidermóide da região temporal. Apresentava-se clinicamente bem sem evidências de diabetes ou qualquer outra patologia crônica. Não tinha história de doença prévia. Foi submetido à cirurgia radical para retirada do tumor, que invadia o osso temporal, sendo retirado o referido osso, com exposição da meninge e reconstrução secundária. Fez uso profilático de penicilina cristalina no pós-operatório imediato. No sétimo dia de tratamento apresentou febre, acompanhada de eosinofilia no sangue periférico, sendo então retirada a penicilina, seguida de rápida melhora do quadro.

No oitavo dia pós-operatório, aspirou conteúdo alimentar, sendo constatada, em seguida, pneumonia do lobo inferior direito. Foi então iniciada terapêutica com gentamicina. No décimo-segundo dia pós-operatório, já melhor da pneumonia, foi observada infecção dos retalhos cutâneos. A antibioticoterapia foi trocada, sendo instituídos amicacina e cloranfenicol. A cultura do material colhido da ferida cirúrgica, apresentou crescimento de *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* e de *Bacterioides distorionis*, sensíveis à terapêutica previamente instituída. No décimo-oitavo dia de pós-operatório, o paciente apresentava-se mal e foi transferido para a UTI. Tinha febre alta e confusão mental. Ao exame físico, apresentava rigidez de nuca, sendo feito o diagnóstico de meningite pós-traumática. A punção lombar mostrou um líquido turvo, com 750 células (90% de polimorfonucleares), e após 48 horas em meio de cultura a 37°C, obteve-se o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*. Ao esquema prévio, foram associadas carbenicilina (36 g/dia) e amicacina intratecal (25 mg/dia). O paciente apresentava também uma fístula líquórica. A *Pseudomonas* isolada mostrava sensibilidade apenas à cefalotina. Foi retirada a quemicitina e iniciada cefalotina venosa. Após 48 horas de tratamento, observou-se nítida melhora do estado de consciência e da rigidez de nuca. No vigésimo-primeiro dia pós-operatório, foi feito o diagnóstico de *diabetes insipidus*. O paciente apresentava grande melhora do quadro meníngeo. O hemograma estava normal. O líquido continha 150 células. Nova cultura do líquido foi negativa. A fístula líquórica estava em fase de cicatrização. Obteve alta da UTI. No trigésimo-sexto dia de pós-ope-

ratório o líquido estava normal e a fístula havia fechado. Apresentou febre sem leucocitose. Retirados os antibióticos endovenosos (a amicacina intratecal havia sido retirada após sete dias de terapia). O paciente começou, a apresentar sinais de radiculite. No quadragésimo dia pós-operatório, o paciente encontrava-se bem, obtendo alta hospitalar.

CASO 2: Homem, 28 anos, foi admitido no Hospital do INCa para cirurgia da coluna lombar em janeiro de 1981, devido a tumoração intramedular. Apresentava-se clinicamente bem. Na cirurgia foi retirado linfoma intramedular. Havia fratura da segunda vértebra lombar. No terceiro dia pós-operatório apresentou febre alta, sem outros sintomas. No quinto dia de pós-operatório, o quadro foi acrescido de cefaléia intensa e pequena confusão mental. No dia seguinte o paciente apresentava intensa agitação e grande confusão mental, evoluindo para o torpor. A punção líquórica mostrou líquido turvo, com 1200 polimorfonucleares. No meio de cultura houve crescimento de *Staphylococcus aureus*. Foram iniciados oxacilina e amicacina endovenosas e amicacina intratecal (15 mg/dia). O paciente que a princípio apresentava-se séptico, teve rápida melhora. A cultura de urina mostrou crescimento de *Proteus vulgaris* e *Pseudomonas aeruginosa*. O paciente continuava a melhorar. Após cinco dias de tratamento, apresentou súbita piora do quadro clínico, com sinais de edema cerebral, febre e piora da rigidez de nuca. Feito o diagnóstico de ventriculite e uma nova punção lombar evidenciou a presença de *Pseudomonas aeruginosa*. O esquema terapêutico foi acrescido de carbenicilina venosa, e foi colocado um reservatório de Ommaya, passando a amicacina a ser feita dentro

do ventrículo. O paciente apresentou importante melhora clínica, recobrando a consciência após quinze dias de tratamento. A amicacina intraventricular foi mantida por 10 dias. O líquido intraventricular permaneceu estéril após a retirada da droga. Obteve alta hospitalar no 55º dia de pós-operatório.

CASO 3: Mulher, 50 anos, foi admitida no Hospital do INCa em julho de 1982 devido a sintomatologia relativa à presença de glioblastoma multiforme em lobo parietal. Foi submetida a craniotomia e retirada do tumor. Não apresentava qualquer outra patologia associada. No quinto dia pós-operatório apresentou quadro de febre e foi observada a presença de secreção purulenta no local da ferida cirúrgica, com flutuação. Na cultura do material houve crescimento de *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens* e *Candida albicans*. Iniciada a terapêutica com oxacilina e ampicilina e gentamicina. No décimo dia pós-operatório, a paciente estava em estado grave, com sinais evidentes de irritação meníngea. Encontrava-se em coma, apresentava pneumonia bilateral, provavelmente por aspiração e o seu aspecto era tóxico, por septicemia. Não foi possível realizar uma cintilografia cerebral ou CT. Trocados os antibióticos para amicacina e cloranfenicol. O líquido mostrou crescimento de *Serratia marcescens*. No décimo terceiro dia pós-operatório, nova cultura da secreção do crânio evidenciou o crescimento de *Serratia marcescens* e *Staphylococcus aureus*, ambos sensíveis à terapêutica empregada. Foi iniciada amicacina intratecal, drenado o abscesso cerebral e feito o diagnóstico de osteomielite de osso parietal. O quadro pulmonar estava melhor; no décimo sexto dia pós-operatório, a paciente acordou. Estava menos toxêmica, porém

ainda apresentava temperatura axilar de 38°C. No trigésimo segundo dia pós-operatório, apresentava-se bem mais lúcida, porém ainda apresentava febre. A cultura da cicatriz cirúrgica evidenciou o crescimento de *Proteus mirabilis*. Houve piora do quadro pulmonar ao RX de tórax. Foram suspensos os antibióticos e iniciada anfotericina B, porém o quadro pulmonar evoluiu e a paciente faleceu. A autópsia confirmou o diagnóstico de pneumonia por *Candida*.

## DISCUSSÃO

Os três casos relatados acima representam exemplos de meningites por bacilos gram-negativos, em pacientes previamente operados, e que após o diagnóstico foram submetidos a formas de tratamento diferentes. A terapêutica da meningite causada por bacilos gram-negativos dos grupos *Enterobacteriaceae* ou *Pseudomonas* é complicada pela freqüente resistência do organismo infectante a múltiplos agentes antimicrobianos e pela dificuldade desses antimicrobianos, quando usados por via parenteral, para penetrar no líquido cérebro-espinhal. Os aminoglicosídeos são freqüentemente sugeridos como os antibióticos de escolha, devido a sua eficácia contra a maioria dos organismos gram-negativos que causam meningite. Porém os mesmos aminoglicosídeos penetram pobremente pela barreira hemato-encefálica, dificultando a terapêutica<sup>9</sup>.

Oitenta e cinco por cento do líquido é produzido dentro dos ventrículos laterais e do quadro ventrículo, pelo plexo coróide. O restante, é formado por difusão através das meninges.<sup>10</sup> O plexo coróide lembra histologicamente os túbulos renais, e produz o líquido mais por secreção do que por difusão passiva. Também como os túbulos renais, o ple-

xo coróide contém mecanismos de transporte sensíveis à ação do probenecid, além de outros mecanismos que são capazes de remover ácidos orgânicos fracos, como a penicilina e a gentamicina, do líquido, contra um gradiente de pressão<sup>11,12</sup>. O sentido da circulação do líquido no Sistema Nervoso Central (SNC), vai dos foramina de Luschka e Magendie em direção ao espaço sub-aracnóideo, por onde circula ao redor do cérebro. A reabsorção do líquido ocorre pelo transporte vesicular através das células das vilosidades aracnóideas no seio sagital superior. Uma pequena quantidade de líquido pode ser absorvida diretamente através das meningites. A substituição completa do líquido ocorre a cada 3-4 horas.

A fisiologia da circulação líquórica é importante no tratamento das ventriculites com aminoglicosídeos ou com outros antibióticos que penetrem pobremente no SNC. As infecções envolvendo o SNC podem produzir hidrocefalia comunicante ou obstrutiva. A hidrocefalia comunicante ocorre por diminuição da reabsorção do líquido através das vilosidades aracnóideas, e pode ser devida a sangue no interior do espaço sub-aracnóideo, a altos níveis de proteínas no líquido, ou à oclusão dos seios sagital superior e lateral. Na hidrocefalia comunicante, embora ocorra dilatação ventricular, o aumento da pressão é distribuído igualmente através do espaço sub-aracnóideo e o sistema ventricular. A hidrocefalia obstrutiva desenvolve-se quando há alteração na circulação do líquido no interior dos ventrículos, e mais freqüentemente representa a oclusão do sistema ventricular nos seus pontos mais estreitos, o foramen de Monro, o aqueduto de Sylvius ou os foramina de Luschka e Magendie. A oclusão pode ser devida a inflamação no interior dos

ventrículos ou espaço sub-aracnóideo, ou à compressão externa. A herniação do cérebro pode ocorrer, precipitada pela punção lombar. A punção lombar, na presença de papiledema ou aumento desconhecido no tamanho ventricular, deve ser realizada com muita precaução<sup>13</sup>.

Em relação ao tratamento da meningite por bacilos gram-negativos, devido a já referida grande dificuldade dos aminoglicosídeos para penetrar no SNC, é recomendada a administração intratecal da droga, de maneira associada à administração endovenosa, a fim de se obterem níveis mais altos do antibiótico no líquido<sup>14</sup>. Essa recomendação, contudo, não vem de encontro a estudos, ambos no homem e no macaco, que têm documentado que o fluxo do líquido é unidirecional, isto é, do ventrículo para o resto do espaço sub-aracnóideo<sup>15</sup>, como já foi dito anteriormente. Então, apesar da infusão da droga, por punção lombar, no espaço sub-aracnóideo, não é esperado que a mesma entre no sistema cérebro-ventricular. Desde que ventriculite é freqüente em meningites por gram-negativos<sup>16,17</sup>, a falha do antibiótico em obter boa concentração nos ventrículos pode permitir a persistência do foco de infecção. Ventriculite foi encontrada no segundo caso relatado, e o quadro meníngeo só evoluiu para cura completa após o início da terapêutica antimicrobiana intraventricular. Infecções dos ventrículos são documentadas em todos os episódios de meningite por bacilos gram-negativos, nos quais obteve-se cultura do líquido ventricular. No primeiro caso relatado, apesar do tratamento limitar-se à administração de aminoglicosídeo por via intratecal, provavelmente a cura foi possível devido à presença de fístula na região cervical, o que possivelmente tornou mais difí-

cil o alastramento da infecção para os ventrículos. Esse sucesso em controlar a infecção com a associação de terapêutica lombar e endovenosa, tem sido encontrada em diversos casos quando existe limitação da infecção ao espaço sub-aracnóideo extraventricular<sup>22, 23</sup>.

A terapêutica parenteral isolada resulta sempre em concentrações da droga no líquor, menores do que 1mg/ml, a qual é marginal ou incapaz de inibir ou matar a maioria dos bacilos gram-negativos. As concentrações de aminoglicosídeos na área lombar, após a aplicação da droga são altas, porém a despeito da administração de doses acima de 10 mg de aminoglicosídeo na área lombar, a droga não consegue alcançar os níveis desejados nos ventrículos cerebrais, além de ser pobremente distribuída por outras partes do líquor. Em contraste, a administração de 5 mg de gentamicina ou tobramicina diretamente nos ventrículos, resulta na distribuição de altos níveis do antibiótico por todo o líquor, durante 24 horas<sup>18</sup>.

Outro problema encontrado durante a terapêutica através de punção lombar foi o aparecimento de radiculite dolorosa (caso 1). Nos três casos estudados, não foi detectado qualquer efeito tóxico associado à administração da droga no ventrículo cerebral ou na área lombar. Outros autores também obtiveram resultados semelhantes<sup>18, 19</sup>. Existem relatos na literatura de casos de infecção secundária à implantação de reservatório subcutâneo<sup>20</sup>. Porém, a melhora na técnica de colocação tem tornado essa complicação cada vez menos comum<sup>21</sup>. A terapêutica com aminoglicosídeos, apenas por via endovenosa (o caso 3 pode servir de exemplo parcial), ocasionalmente resulta em cura<sup>6</sup>, presumivelmente devido à

grande sensibilidade do micro-organismo, que pode ser erradicado pela pequena quantidade de aminoglicosídeo que atravessa a barreira hematoencefálica.

Estudos realizados por Mc Gee e colaboradores<sup>24</sup>, mostraram que em pacientes com infecção meningea, nos quais a terapêutica foi feita através a infusão de antimicrobiano dentro do ventrículo lateral, utilizando um reservatório de Rickham, o "clearance" das bactérias do sistema lombar e ventricular ocorria de maneira previamente conhecida. As culturas foram positivas por quatro ou cinco dias, mas a contagem quantitativa revelou uma queda de 10 vezes o número de bactérias após 24 horas da infusão do antibiótico. Em um paciente no qual a terapêutica foi suspensa no quinto dia, com uma queda subsequente no nível do antibiótico no líquor após 48 horas, para somente duas vezes a concentração inibitória mínima, houve uma rápida reativação do crescimento do micro-organismo para títulos previamente encontrados.

A amicacina administrada dentro do ventrículo cerebral, circula através dos espaços ventricular e extra-cerebral com níveis que são, após 24 horas da administração da droga, cinco a cem vezes maiores do que a concentração inibitória mínima da amicacina. Os níveis ventriculares, 2 a 4 horas após a administração da droga, são maiores do que 100 mg/ml, quando a dosagem aplicada é de 5 mg.<sup>24</sup>. No caso 1, o seguimento quantitativo do número de bactérias no líquor mostrou que após 24 horas de terapêutica com amicacina intratecal, houve uma queda de 40% no número de bactérias viáveis. Após 48 horas, este número subiu para aproximadamente 60%; após 72 horas para 75%; após 96 horas para

90% e a bactéria não foi mais isolada no líquor após o quinto dia de tratamento. No caso 2, houve uma importante melhora da infecção inicial, na qual isolou-se *S. aureus* do líquor, com uma queda de aproximadamente 80% no número de bactérias após 48 horas de tratamento. Este comportamento provavelmente deve-se à sensibilidade do *S. aureus* isolado a baixas concentrações de amicacina e oxacilina. Porém, quando evidenciou-se a infecção secundária por *Pseudomonas aeruginosa*, devido, ou à contaminação na punção lombar ou à infecção meningea secundária à infecção urinária através o plexo de Bateson<sup>25</sup>, a esterilização do líquor foi mais demorada, com uma queda de 20% no número de bactérias após 48 horas, 35% após 72 horas, 54% após 96 horas, e desaparecimento da *Pseudomonas* do líquor após 7 dias de tratamento.

Estudos anteriores<sup>26</sup> mostraram que o nível máximo de amicacina na região lombar ocorre após 2 a 4 horas da administração da droga dentro do reservatório ventricular, e o nível lombar após 24 horas é 2 a 10 vezes menor do que o nível de amicacina intraventricular no mesmo período. Outros pesquisadores<sup>24</sup>, mostraram também que o volume ventricular de distribuição e a meia vida da amicacina, variam de paciente para paciente e muitas vezes variam no mesmo paciente de momento para momento. Esses dados mostram que a administração da droga deve ser individualizada, a fim de se ter bons resultados terapêuticos. Essa necessidade de individualização é maior ainda nos pacientes com a dinâmica do líquor alterada, nos quais doses altas de antibióticos podem ser necessárias a princípio, com posterior redução das mesmas. A meia-vida da amicacina é prolon-

gada naqueles pacientes com hidrocefalia, provavelmente pela diminuição da produção do líquido, ou ainda por alteração nos mecanismos de reabsorção do mesmo. Somente quando tais fatores são levados em consideração, a terapêutica intraventricular com aminoglicosídeos pode ser racional. A não individualização da terapêutica pode ser responsável por diversas falhas nos tratamentos, o que leva a resultados insatisfatórios em diversos estudos<sup>27</sup>.

A importância de níveis altos de aminoglicosídeos no ventrículo, a fim de produzir a morte das bactérias, foi demonstrada pelo rápido reaparecimento de organismos no paciente tratado por McCrae<sup>24</sup>, após 48 horas da retirada da terapêutica intraventricular.

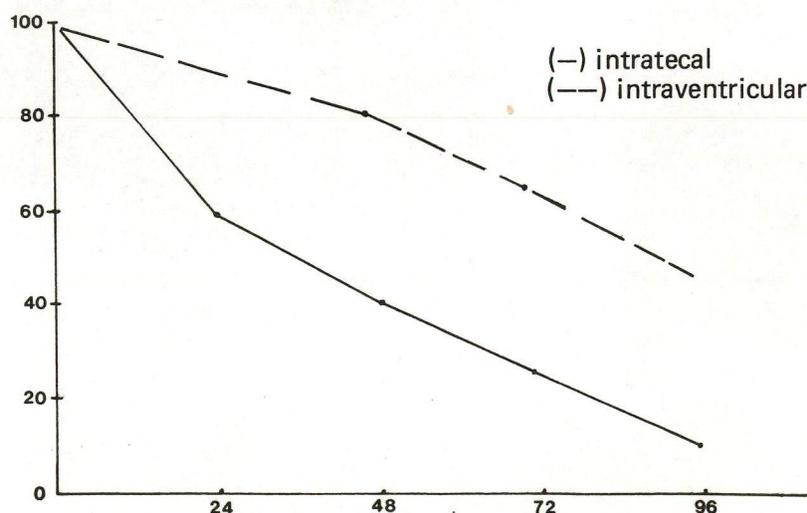
A habilidade de algumas bactérias em sobreviver por 4 a 5 dias na presença de altos níveis bactericidas de antibiótico no líquido, ainda é surpreendente. Alguns fatores podem explicar o baixo "clearance" bacteriano do SNC, entre eles, o baixo pH do líquido, o que afeta a atividade do antimicrobiano<sup>28</sup>; a infecção em locais onde a penetração do antibiótico é pequena; e a pouca capacidade de opsonização do líquido e secundariamente, de fagocitose pelos leucócitos<sup>29</sup>. Estudos realizados em casos de empiema, mostraram que a liberação pelos leucócitos, de enzimas proteolíticas, no meio, causam a destruição de diversos fatores do complemento, diminuindo assim a capacidade local de opsonização<sup>30</sup>. Duas outras possibilidades seriam o pH ácido do meio alterando o poder de fagocitose do polimorfonuclear, e a ação de enzimas proteolíticas destruindo receptores na membrana do leucócito, dificultando assim a ligação, ao mesmo, de anticorpos ou componentes do complemento.

Diversos autores têm estudado os efeitos tóxicos da infusão de aminoglicosídeos no SNC<sup>31 - 34</sup>. Watanabe e cols. recentemente relataram um caso único de lesão necrótica no cérebro de um paciente com meningite por *Pseudomonas aeruginosa* e que foi tratado com gentamicina endovenosa e intratecal. Lesão semelhante foi achada em coelhos após uma única injeção de gentamicina, na dose de 2,5 a 5,0 mg/Kg na cisterna cerebral.<sup>32, 33</sup>. As mesmas lesões não foram observadas quando a dose aplicada foi de 0,05 a 0,5 mg/Kg. O estudo neuropatológico desses casos revelou lise das fibras mielinizadas, edema de astrócitos e hipertrofia da oligodendroglia. Os mesmos autores, estudando comparativamente as alterações neuropatológicas produzidas por doses variadas de gentamicina intraventricular em coelhos,<sup>35</sup> observaram que com a administração intraventricular repetida de soro fisiológico ou gentamicina em uma dose de 0,25 a 0,5 mg/Kg, diariamente foram observadas anormalidades neurológicas. Ventriculite e dilatação ventricular foram achados importantes nesse grupo. As células ependimárias mostravam

perda dos cílios, porém não foram observadas alterações nas células do plexo coróide. Provavelmente, as doses de aminoglicosídeos utilizadas nesses trabalhos são proporcionalmente muito altas (talvez 50 a 100 vezes), quando comparadas às doses utilizadas em seres humanos. Porém, isto não afasta a possibilidade de efeito tóxicos do antimicrobiano, perpetuando a ventriculite infecciosa, e levando a alterações morfológicas definitivas no SNC. Talvez seja esta a explicação para os maus resultados obtidos por McCracken e cols.<sup>27</sup> quando estudaram comparativamente a resposta da infecção meningea à terapêutica com aminoglicosídeo por via endovenosa com a infusão do mesmo aminoglicosídeo por via endovenosa e intraventricular, em crianças. O último grupo apresentou uma mortalidade três vezes maior quando comparado ao primeiro grupo.

Como em outras formas de meningite<sup>36</sup>, a detecção precoce da doença e a imediata instituição da terapêutica principalmente se instituída nas primeiras 24 horas, são provavelmente os determinantes mais críticos para a sobrevivência.

**TABELA 1:** Porcentagem de bactérias viáveis, encontradas no líquido, após 24 horas, 48 horas, 72 horas e 96 horas de tratamento com aminoglicosídeo, aplicado por via intratecal (caso 1) e por via intraventricular (caso 2).



## SUMMARY

The optimal dose, frequency, duration and toxic effects of intraventricular therapy for gram-negative meningitis are discussed and reviewed. An evaluation of three cases, each one treated under different programmes are also discussed.

## REFERÊNCIAS

1. BERK SL, McCABE WR: *Meningitis caused by gram-negative bacilli*. ANN INTERN MED 93:253,1980
2. MANGI RJ, QUINTILIANI R, ANDRIOLE VT: *Gram-negative bacillary meningitis*. AM J MED 59:829, 1975.
3. GWYNN CM, GEORGE RH: *Neonatal citrobacter meningitis*. ARCH DIS CHILD 48:455,1973
4. GORMAN CA, WELLMAN WE, EIGLER JOC: *Bacterial meningitis. Infections caused by certain gram-negative enteric organisms*. MAYO CLIN PROC 37:703,1962
5. MOELLERING RC, FISHER EG: *Relationship of intraventricular gentamicin levels to cure of meningitis*. JPEDIAT 81:534,1972
6. RAHAL JJ: *Treatment of gram-negative bacillary meningitis in adults*. ANN INTERN MED 77:295, 1972
7. GRAYBILL JR, MANN J CHARACHE P: *Intrathecal gentamicin in treatment of bacterial meningitis*. J HOPKINS MED J 133:51,1973
8. McHENRY MC, DOHN DF, TINGWALD FR, AL: *Meningitis due to E. coli: report a case in a young adult*. JAMA 212:156,1970
9. CHERNIK NL, ARMSTRONG D, POSNER JB: *Central Nervous System infection in patients with cancer*. MEDICINE 52:563,1973
10. KATZMAN R: *Cerebrospinal fluid physiology: Role of secretory and mediated transport systems in Tower DB (edictor): The Nervous System vol 1, Raven Press, NY, 1975, pag 291*
11. FISHMAN RA: *Blood-brain and CSF barriers to penicillin and related organic acids*. ARCH NEUROL 15:113,1966
12. SPECTOR R: *Transport of gentamicin in the choroid plexus and spinal fluid*. J PHARM EXP THER 194:82, 1975
13. DUFFY GP: *Lumbar puncture in the presence of raised intracranial pressure*. BRIT MED J 1:407, 1969
14. RAHAL JJ, HYAMS PJ, AL: *Combined intrathecal and intramuscular gentamicin for gram-negative meningitis: pharmacologic study of 21 patients*. N ENGL J MED 290:1394,1974
15. DICLIRO G: *Cisternography from early tribulations to a useful diagnosis procedure*. J HOPKINS MED J 133:1,1973
16. SALMON JH: *Ventriculitis complicating meningitis*. AM J DIS CHILD 124:35,1972
17. PRICE DJE, SLEIGH JD: *Klebsiella meningitis: report of nine cases*. J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY 35:903,1972
18. KAISER A, McGEE Z: *Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis*. N ENGL J MED 293:1215,1975
19. NEWMAN RL, HOLT RJ: *Gentamicin in pediatrics. Report on intrathecal gentamicin*. J INFECT DIS 124:suppl 254,1971
20. DIAMOND RD, BENNETT JE: *A subcutaneous reservoir for intrathecal therapy of ungal meningitis*. N ENGL J MED 288:186, 1973
21. POSNER JB: *Reservoirs for intraventricular chemotherapy*. N ENGL J MED 288:212,1973
22. TURJEON PJ, LAVERDIÈRE M, PERRON L: *Successful treatment of Pseudomonas meningitis and septicemia in a leukemic neutropenic adult*. AM J CLIN PATHOL 63:135,1975
23. GOITEIN K, CIVIDALLI G, SHAPIRO T: *The intrathecal antibiotic route in meningitis*. HAREFUAH 85:165,1973
24. WRITH PF, KAISER AB, McGEE ZA, AL: *The pharmacokinetics and efficacy of an aminoglycoside administered into the cerebral ventricles in neonates: Implications for further evaluation of this route of therapy in meningitis*. J INFECT DIS 143:141,1981
25. SAMSON DS, CLARK K: *A current review of brain abscess*. AM J MED 54:201,1973
26. McCRAKEN GH, MIZE SG: *A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative enteric meningitis of infancy*. J PEDIAT 89:66,1976
27. McCRAKEN GH, MIZE SG, THELKE N: *Intraventricular gentamicin therapy in gram-negative bacillary meningitis of infancy*. LANCET 1:787,1980
28. STRAUSBAUGH JL, SANDE MA: *Factors influencing the therapy of experimental Proteus mirabilis meningitis in rabbits*. J INFECT DIS 137:251,1978
29. SIMBERKOFF MS, MOLDOVER NH, RAHAL JJ: *Absence of bactericidal and opsonic activity in normal and infected human cerebrospinal fluids*. CLINICAL RESEARCH 27:356A, 1979
30. SUTER S, NYDDEGGER UE, AL: *Cleavage of C3 by proteases from granulocytes in pleural empyema*. J INFECT DIS 144:499, 1981
31. WATANABE I, HODGES GR, AL: *Neurotoxicity of intrathecal gentamicin: a case report and experimental study*. ANN NEUROL 4: 564,1978
32. WATANABE I, HODGES GR, DWORZACK DL: *Chemical injury of the spinal cord of the rabbit after intracisternal infection of gentamicin*. J NEUROPATHOL EXP NEUROL 38:104,1979
33. HODGES GR, WATANABE I: *Chemical injury of the spinal cord of the rabbit after cisternal injection of gentamicin: an ultrastructural study*. J NEUROPATHOL EXP NEUROL 39:452,1980
34. NIELSEN SL, GAUCHER GE: *Experimental hydrocephalus*. LAB INVEST 30:618,1974
35. HODGES GR, WATANABE I, AL: *Central Nervous System toxicity of intraventricularly administered gentamicin in adult rabbits*. J INFECT DIS 143:148,1981
36. WEHRLE PF, MATHIES AW JR, LEEDOM JM: *The critical ill child: management, of acute bacterial meningitis*. PEDIATRICS 44: 991,1969