

Aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da Meningite viral: uma revisão de literatura

Epidemiological, clinical and laboratory aspects of viral Meningitis: a literature review

DOI:10.34117/bjdv9n1-283

Recebimento dos originais: 16/12/2022

Aceitação para publicação: 19/01/2023

Marcos André Araújo Duque

Doutor em Patologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife - PE,
CEP: 50670-901

E-mail: marcosduque3@gmail.com

Taliana de Castro Silva

Pós-Graduada em Microbiologia Laboratorial pela Ascens-Unita

Instituição: Ascens-Unita

Endereço: Av. Portugal, 1019, Universitário, Caruaru - PE, CEP: 55016-901

E-mail: taliana.castro@hotmail.com

Isabel Cristina Câmara França

Pós-Graduada em Microbiologia Laboratorial pela Ascens-Unita

Instituição: Ascens-Unita

Endereço: Av. Portugal, 1019, Universitário, Caruaru - PE, CEP: 55016-901

E-mail: belgslu@hotmail.com

Silvani Maria da Silva Carvalho

Pós-Graduada em Hematologia e Hemoterapia, Patologia Clínica e Microbiologia
Laboratorial pela Ascens-Unita

Instituição: Ascens-Unita

Endereço: Av. Portugal, 1019, Universitário, Caruaru - PE, CEP: 55016-901

E-mail: vanicarvalho09@gmail.com

Izabel Cristina Câmara França

Pós-Graduada em Saúde Pública e Microbiologia pela Ascens-Unita

Instituição: Ascens-Unita

Endereço: Av. Portugal, 1019, Universitário, Caruaru - PE, CEP: 55016-901

E-mail: gesellesouza@yahoo.com.br

Geselle Souza Silva

Pós-Graduada em Microbiologia Laboratorial e Hematologia e Hemoterapia
pela Ascens-Unita

Instituição: Ascens-Unita

Endereço: Av. Portugal, 1019, Universitário, Caruaru - PE, CEP: 55016-901

E-mail: sarabarrosb1@gmail.com

Sara Barros Braga

Pós-Graduação em Análises Clínicas, Patologia Clínica e Microbiologia Laboratorial
pela Asces-Unita

Instituição: Asces-Unita

Endereço: Av. Portugal, 1019, Universitário, Caruaru - PE, CEP: 55016-901

E-mail: sarabarrosb1@gmail.com

Ana Cecília Cavalcanti de Albuquerque

Doutora em Microbiologia Laboratorial pela Asces Unita

Instituição: Asces-Unita

Endereço: Av. Portugal, 1019, Universitário, Caruaru - PE, CEP: 55016-901

E-mail: ceciliaalbuquerque@asces.edu.br

RESUMO

Infecções ocasionadas por vírus são capazes de afetar o Sistema Nervoso Central (SNC), desencadeando principalmente encefalites e meningites. O objetivo foi relatar os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da meningite viral. Foi realizado uma revisão de literatura narrativa, na qual foram analisados artigos científicos publicados na língua portuguesa e inglesa, utilizando os descritores: Meningites virais, líquido cefalorraquidiano, meningites. O período de coleta destas informações ocorreu entre janeiro e abril de 2022. O enterovírus é o agente etiológico mais comum nos quadros de meningite asséptica, tendo uma prevalência em pacientes infantis e adultos de até 90% dos casos, sendo mais incidentes no sexo masculino. O estudo realizado aponta que o agente etiológico com maior prevalência é o *Enterovirus Echovirus*, todavia na rotina clínica não é realizado um diagnóstico específico do vírus, realizando apenas um descarte de meningite bacteriana por meio da avaliação bioquímica e celular do LCR. A meningite viral, normalmente, não é grave, porém, como não há um tratamento específico, é de extrema importância o diagnóstico da doença, a fim de evitar um processo terapêutico errôneo e uma maior taxa de hospitalização, com aumento de morbimortalidade.

Palavras-chave: Meningite viral, Meningites, líquido cefalorraquidiano.

ABSTRACT

Virus-related infections are capable of affecting the Central Nervous System (CNS), mainly triggering encephalitis and meningitis. The objective was to report the epidemiological, clinical and laboratory aspects of viral meningitis. A review of narrative literature was conducted, in which scientific articles published in Portuguese and English were analyzed, using the descriptors: Viral meningitis, cerebrospinal fluid, meningitis. The period of collection of this information occurred between January and April 2022. Enterovirus is the most common etiological agent in aseptic meningitis, with a prevalence in infant and adult patients of up to 90% of cases, with more incidents in males. The study indicates that the etiological agent with the highest prevalence is Enterovirus Echovirus, however in the clinical routine a specific diagnosis of the virus is not made, performing only one discard of bacterial meningitis through biochemical and cellular evaluation of CSF. Viral meningitis is usually not severe, however, as there is no specific treatment, the diagnosis of the disease is extremely important in order to avoid an erroneous therapeutic process and a higher hospitalization rate, with increased morbidity and mortality.

Keywords: viral Meningitis, Meningitis, Cerebrospinal fluid.

1 INTRODUÇÃO

Infecções ocasionadas por vírus são capazes de afetar o Sistema Nervoso Central (SNC), desencadeando principalmente encefalites e meningites. A meningite viral também é conhecida como meningite asséptica, que é um processo inflamatório causado pela ausência de bactérias nas culturas de um paciente com manifestações clínicas semelhantes à meningite^{1,2}.

As meningites virais apresentam sintomas característicos como cefaleia, febre e rigidez de nuca, que é associado como um sinal de irritação nas meninges¹. Além desses sintomas, também podem ocorrer convulsões, delírios, tremores e coma. Provocam epidemias no Brasil, a depender do microrganismo patogênico, alguns casos podem evoluir com formas clínicas graves, culminando em óbito causado por necrose tecidual³.

Apesar dos pacientes com meningites virais melhorarem dentro de semanas, suas sequelas podem se estender por um longo período, ocasionando disfunções neurocognitivas e atrasos no desenvolvimento do paciente. Alguns quadros podem acarretar o óbito do indivíduo acometido³.

O diagnóstico da meningite é realizado de maneira presuntiva, em razão dos sintomas clínicos dos pacientes. O diagnóstico laboratorial das meningites virais consiste na avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR). Geralmente há uma pleocitose, concentração de proteína geralmente elevada. A patologia apresenta um nível normal de glicose, com Gram negativo do líquido. No hemograma do paciente portador deste quadro infeccioso, há uma predominância de linfócitos e raramente uma neutrofilia é apresentada, especialmente quando se trata do Echo-9⁴.

Diversos vírus podem ocasionar meningite, entretanto, os mais prevalentes são os Enterovírus, Vírus da Herpes Simplex (HSV), Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Arbovírus (LEE; DAVIES, 2007). Aproximadamente 90% dos casos de meningite viral são ocasionados por Enterovírus, com destaque para os Poliovírus, Echovírus e Coxsackievírus dos grupos A e B. Os casos podem ocorrer de forma isolada, embora surtos sejam comuns⁵. Já os vírus do herpes são a segunda maior causa de meningite viral em adultos, estando presentes em aproximadamente 5 a 10% dos casos⁶.

Diante da importância de uma elucidação científica quanto aos vírus mais prevalentes em uma meningite viral, assim como os achados relacionados à clínica e ao diagnóstico do paciente, o objetivo do trabalho foi relatar os aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos da meningite viral.

2 METODOLOGIA

Foi realizada um estudo do tipo revisão de literatura narrativa, onde foram avaliados artigos científicos publicados em periódicos, no período de 2005 a 2022. A coleta de dados foi realizada a partir de uma pesquisa nas bases de dados do Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), Medline/Pubmed (*National Library of Medicine National Institute of Health*) e Scisearch, utilizando os descritores: meningite, vírus, meningite viral e microbiologia (meningites virais, líquido cefalorraquidiano e meningites).

Foram utilizados os operadores booleanos AND e OR para realizar o cruzamento entre os descritores, nas seguintes combinações: “meningite” and “vírus” or “meningite viral” and “microbiologia”, meningite” and “vírus” and “meningite viral” or “microbiologia, “meningitis” and “virus” or “viral meningitis” and “microbiology”, bem como “meningitis” and “virus” and “viral meningitis” or “microbiology”.

O período de coleta e análise dos artigos ocorreu entre janeiro e abril de 2022. Foram incluídos artigos originais, de revisão de literatura narrativa, sistemática e integrativa, publicados em português e inglês, entre os anos de 2005 a 2022, que abordasse pelo menos algum aspecto relacionado à meningite viral, como manifestações clínicas, diagnóstico clínico-laboratorial e os vírus mais associados. Foram excluídos artigos indisponíveis na íntegra para acesso, Trabalhos de Conclusão de Curso, dissertações, teses, resumos de eventos científicos, além de estudos que não tenham relação com o tema base desse estudo.

Após a leitura crítica dos artigos, foram observadas e reunidas informações que demonstravam os aspectos clínicos e laboratoriais da meningite viral, assim como os vírus mais associados a este tipo de meningite.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA MENINGITE VIRAL

Os vírus mais presentes em casos de meningites pertencem as famílias Picornaviridae, Herpesviridae e Flaviviridae. Diversos vírus podem estar associados com quadros neuro inflamatórios, entretanto, os mais comuns são os vírus da Varicela zoster e Flavivirus, desencadeando encefalites e Enterovírus e Vírus da Herpes Simplex ocasionando quadros de meningite⁷.

A meningite ocasionada pelos Enterovírus Echovirus (ECV 3, 4e, 6, 9, 11, 75, 21 e 30), Poliovírus e Coxsackievírus dos grupos A e B, normalmente se finda de 7 a 10 dias e dificilmente deixa sequelas ao paciente⁸.

O enterovírus é um dos agentes etiológicos virais mais comuns em quadros de meningite asséptica, tendo uma prevalência em pacientes infantis e adultos de até 90% dos casos. A identificação deste agente de forma precoce pode reduzir o uso indiscriminado de antibióticos e diminuir os casos de hospitalização para tratamento⁹. Destaca-se em casos de enterovírus as cepas de Coxsackie B5 e Echovírus 6, 9 e 30, relacionados a surtos. Além do Coxsackie B5, e as cepas de Echovírus 6, 9 e 30 estão comumente em surtos e epidemias e as cepas A9, B3 e B4 relacionadas com casos individuais. Enterovirus 71 é um dos principais patógenos da doença “mão, pé e boca”, esteve presente em grandes epidemias neurológicas no sudeste da Ásia, já nos Estados Unidos ocasionou quadros isolados, demonstrando característica endêmica¹.

O vírus do herpes simplex possui uma incidência de aproximadamente de 0,5% a 3% dos casos de meningite asséptica. A família Herpesviridae engloba os vírus da Herpes Simplex do tipo 1 a 6, e a meningite ocasionada por tais vírus foi relacionada com quadros imunodeficientes¹⁰. Os vírus da Herpes Simplex 1 e 2 estão entre os principais agentes que ocasionam meningites, normalmente oriundos de complicações de infecções genitais. A meningite ocasionada por esses vírus acomete de 25 a 35% das mulheres e 10 a 15% dos homens em razão de infecções genitais. A maioria dos casos de meningite linfocítica recorrente ou de Mollaret seja causada por esses vírus. A grande maioria das meningites se dá pelo tipo 2 do vírus e o tipo 1 é predominante nos casos de encefalite viral¹¹.

A introdução da terapia antirretroviral é um marco importante no processo terapêutico em pacientes infectados com o vírus HIV. Este processo conseguiu mudar o panorama da mortalidade dos pacientes acometidos pelo vírus da imunodeficiência humana no mundo, contudo, ainda há grandes dificuldades quando se trata das infecções no sistema neurológicos, tendo em vista que estes retrovirais possuem maior dificuldade de ação no SNC dos pacientes comprometidos. A meningite aguda pelo vírus HIV possui uma prevalência de 5%, podendo ser assintomática ou acompanhada de paralisia facial periférica. A utilização do LCR para diagnóstico de meningites associadas ao vírus da imunodeficiência humana apresenta importância limitada, desta forma, faz-se necessário o diagnóstico sorológico do paciente através de sangue periférico¹².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2019 afirmou que a estimativa de pessoas comprometidas com quadros de meningites no mundo chegava a 1,2 milhões de pessoas. E o número de óbitos era de 135 mil casos por ano. No estudo realizado por Emmerick et al. (2014), observou-se que a subnotificação é um dos grandes desafios do sistema de saúde, tendo em vista que há muitos profissionais que desconhecem o processo de notificação da doença. E desta forma o número de pacientes acometidos com meningite pode ser ainda maior. Colaborando com esta afirmativa, Cruz et al. (2020) afirmam que há uma subnotificação dos casos de meningites virais, principalmente em cidades menores, uma vez que o acesso ao sistema informatizados de muitas unidades de saúde no interior dos estados brasileiros, ainda é deficiente.

As diferenças de incidência relacionadas ao sexo são muito variáveis, baseando na epidemiologia de cada país. Dados epidemiológicos mostram que meningites virais apresentam maior incidência no sexo masculino em comparação com mulheres. E que a incidência de quadros de meningites virais tende a diminuir com a idade, porém o mecanismo que explica o motivo da incidência maior em homens ainda não está muito esclarecido na literatura. Apesar da meningite viral atingir um indivíduo em qualquer idade, estudos apresentam maior prevalência em pacientes com menos de cinco anos de idade¹³.

A prevalência aumentada do sexo masculino ainda é um grande fator a ser esclarecido, conforme apresenta os estudos realizados por Peer et al. (2019), onde não houve relevância significativa entre sexos nos estudos realizados na população jovem adulta e idosos. Corroborando com esta afirmativa, Cruz, *et al.* (2020) afirma que a prevalência de casos de meningite viral foi de 57,62% na população masculina, desta maneira as diferenças entre sexos são de fatos poucos relevantes em termos de porcentagens.

Dados do MINISTÉRIO DA SAÚDE brasileiro apontam que a prevalência em relação a idade nos casos de meningites virais é maior a partir dos 60 anos de idade, contudo, discordando deste dado, no estudo de Cruz, *et al.* (2020) a incidência de maior prevalência esteve em pacientes nas duas primeiras décadas de vida. Enquanto isto, discordando de ambos os autores acima citados, os dados da Secretária de Saúde do estado de São Paulo apontam que a maior prevalência em relação a idade é em pacientes menores de cinco anos de idade.

3.2 ASPECTOS CLÍNICOS DA MENINGITE VIRAL

As meningites podem ser classificadas como meningites bacterianas e meningites assépticas. A meningite asséptica (MA) é um processo inflamatório considerado benigno e que requer um cuidado especial. Em algumas situações este processo inflamatório pode levar ao comprometimento do cérebro e da medula espinhal do paciente acometido, podendo causar alterações no líquido cefalorraquidiano^{9,17}.

Meningites virais são clinicamente associadas à cefaleia, febres e rigidez na nuca do paciente. Convulsão, rebaixamento do nível de consciência e parestesia focal estão presentes¹⁸. Também podem apresentar manifestações menos específicas como fotofobia, odinofagia, desconforto abdominal, diplopia, náusea e vômito¹.

A cefaleia é uma característica clínica presente na grande maioria dos casos em sua localização frontal ou retro-orbitária e é frequentemente associada com fotofobia e dor nos movimentos oculares, podendo ainda, apresentar dores musculares e anorexia². Na maioria dos casos, a doença evolui bem, sendo necessário apenas suporte clínico, entretanto, necessita de atenção pois o agravamento é passível de sequelas. Diversos fatores como imunossupressão (como infecções por HIV e medicamentos imunossupressores) e comorbidades podem contribuir para o agravamento da meningite viral¹⁸.

3.3 ASPECTOS LABORATORIAIS DA MENINGITE VIRAL

O diagnóstico inicial da meningite se dá pela sintomatologia clínica do paciente, aliado a isso, para a identificação do agente etiológico utilizam-se técnicas laboratoriais de diagnóstico molecular. Diferenciar clinicamente a meningite viral da bacteriana é difícil e seu diagnóstico específico contribuirá para a intervenção terapêutica precoce e desta maneira evitar o uso indiscriminado de antibióticos, uma vez que o paciente não apresente meningite bacteriana⁹. Dos exames laboratoriais disponíveis, a análise bioquímica do Líquido cefalorraquidiano (LCR) é a mais sugestiva para avaliar a evolução da infecção².

No processo de diferenciação do quadro de meningite bacteriana aguda (MBA) e viral, faz-se importante a avaliação laboratorial, tendo em vista que a clínica pode haver semelhanças. Laboratorialmente os pacientes portadores de quadro de MBA apresentam líquido com turbidez mais intensa. No hemograma há desvio à esquerda, granulações tóxicas, corpúsculos de Döhle e vacúolos citoplasmáticos nos neutrófilos. Geralmente o

Volume de Hemossedimentação (VHS) e a Proteína C Reativa apresentam aumento significativo o que sugere uma reação inflamatória mais severa. A concentração diminuída de glicose (<2,2 mmol/L, aumento na concentração de proteínas. A cultura bacteriológica se faz positiva na maioria dos casos com 80% dos pacientes e 60% de positividade nos casos de coloração de gram⁴.

Quando avaliamos laboratorialmente os casos de meningites virais, os exames apresentam diferenças. Consiste em pleocitose, concentração ligeiramente elevada ou por vezes normais de proteínas (0,2-0,8 g/L) e nível normal de glicose. Coloração de Gram negativa para amostra e a contagem celular total do Líquido cefalorraquidiano (LCR) na meningite asséptica é de 25-500/μL. Normalmente a prevalência celular observada é de linfócitos. Ainda em pacientes virais para uma melhor avaliação laboratorial, deve-se observar as provas de função hepática e também as provas de função renal, velocidade de hemossedimentação (VHS), glicose, amilase, lipase e eletrólitos também podem ser empregados para excluir outras suspeitas⁴.

As provas de funções sorológicas podem auxiliar melhor no diagnóstico, fazendo-se necessário. A avaliação laboratorial de anticorpos séricos é menos útil para vírus com altas taxas de soroprevalência na população geral, como por exemplo herpes simples, vírus da *Varicella zoster*, citomegalovírus e vírus do *Epstein barr*. Para os vírus com baixas taxas de soroprevalência pode-se definir o diagnóstico viral pela demonstração da presença de anticorpos IgM e IgG específicos contra o vírus, isto pode fornecer uma ideia presuntiva da infecção no sistema nervoso central⁴.

Além desse, PCR (Reação em cadeia da polimerase), cultura do LCR, testes sorológicos e exames de imagens são fundamentais para definir o diagnóstico e escolha do tratamento com antiviral. A utilização da PCR, tornou-se o método mais importante para o diagnóstico, principalmente quando o vírus é do tipo HSV, pois algumas culturas virais podem vir negativas¹⁹.

Alguns estudos mostram que o lactato no LCR poderá ser um bom marcador que pode diferenciar a meningite bacteriana da meningite parcialmente tratada e da meningite asséptica. Contudo, alguns artigos contradizem a informação sobre a importância do lactato quando comparado a outros marcadores para o quadro de meningite, pois, o lactato no LCR ainda não apresenta as informações clinicamente importantes a respeito da doença²⁰.

4 CONCLUSÃO

A meningite viral é uma condição inflamatória benigna com uma taxa de mortalidade mais baixa, quando comparada à meningite bacteriana. As manifestações clínicas mais condizentes são: cefaléia, febre e sinais de irritação meníngea associados a um perfil inflamatório do líquido cerebrospinal, portanto, como apresenta uma similaridade com a meningite bacteriana deve haver o diagnóstico laboratorial para se chegar ao tipo de microrganismo em questão e assim a realização de uma terapêutica eficaz. O estudo aponta que o agente etiológico viral com maior frequência é o Echovirus e como não há um tratamento específico para os casos de meningites virais, é de extrema importância o diagnóstico precoce da doença, a fim de evitar um processo terapêutico errôneo e uma maior taxa de hospitalização.

REFERÊNCIAS

CASTILHO FILHO, A. M. R.; MOREIRA, A. S. S. MENINGITES E ENCEFALITES DE ETIOLOGIA VIRAL. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis*. 2019; 3, (1), 152-159.

DAMIANI, D.; FURLAN, M. C.; DAMIANI, D. Meningite asséptica. *Revista Brasileira de Clínica Médica*. 2012, 10, (1), p. 46-50.

RODRIGUES, A. B. N. et. al. Epidemiologia da meningite viral de casos notificados no município de Teresina/ Piauí/Brasil entre 2016 e 2018. In: FREITAS, G. B.; ALMEIDA, D. J.; MARTINS, G. A. G. (org.). *Teoria prática e multidisciplinar em saúde: o profissional do futuro é cooperativo*. ed. Pasteur. 2020. p. 41-45

KASPER, et. al. *Medicina Interna de Harrison – 19. ed.* AMGH, 2017

MCGILL, F.; GRIFFITHS, M. J.; SOLOMON, T. Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. *Current opinion in infectious diseases*. 2017; 30, (2), 248-256

BERGER, J. R.; HOUFF, S. Neurological complications of herpes simplex virus type 2 infection. *Archives of Neurology*. 2008; 65 (5); 596-600.

CAROD-ARTAL, F. J. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. *Clinical Autonomic Research*. 2018; 28 (1), 67-81.

MAGALHÃES, R. S.; SANTOS, M. S. Perfil epidemiológico da meningite bacteriana no Município de Vitória da Conquista-Bahia, no período de 2008 a 2015. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 2018; 17, (1), 33-39.

PIRES, FREDERICO RIBEIRO, et. al. Comparison of enterovirus detection in cerebrospinal fluid with bacterial meningitis score in children. *Einstein*. 2017;15(2):167-72.

CRUZ, JOÃO VÍTOR NUNES SOBREIRA et. al. Perfil epidemiológico das meningites virais no estado da bahia entre 2007 e 2018. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*. 2020 24 (1),18-29.

HAIT, A. S.; OLAGNIER, D.; SANCHO-SHIMIZU, V.; SKIPPER, K. A. HELLEBERG, M.; LARSEN, S. M.; MOGENSEN, T. H. Defects in LC3B2 and ATG4A underlie HSV2 meningitis and reveal a critical role for autophagy in antiviral defense in humans. *Science immunology*. 2020; 5, (54), eabc2691.

ALMEIDA, SÉRGIO MONTEIRO. Cerebrospinal fluid analysis in the hiv infection and compartmentalization of hiv in the central nervous system. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73 (7): 624-629.

VICTORIA PEER. Consistent, excess viral meningitis incidence rates in young males: a multi-country, multi-year, meta-analysis of national data. the importance of sex as a biological variable. *EClinical Medicine* 15. 2019; 62–71.

PEER, et. al. Perfil epidemiológico da meningite no estado de Santa Catarina no período de 2008 a 2018. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2019; 48, (4), 111-125.

FERREIRA, T.C.R., SOUZA, A.P.C., RODRIGUES JÚNIOR, R.S. Perfil clínico e epidemiológico dos portadores do HIV/AIDS com coinfeção de uma unidade de referência especializada em doenças infecciosas parasitárias especiais. *Rev Univ Vale Rio Verde*. 2015, 13, (1), p. 419-431.

SANTOS GPI, et al. Enterovirus meningitis in Brazil, 1998- 2003. *Jornal de Medicina e Virologia*. 2006; 78:98-104.

BRITO, R. C. V.; PERES, C. L.; SILVEIRA, K. A. F.; ARRUDA, E. L. Análise epidemiológica da meningite no estado de Goiás. *Revista Educação em Saúde*. Goiás. 2019; 7 (2), 83-90.

STUDAHL, M.; Acute viral infections of the central nervous system in immunocompetent adults: diagnosis and management. *Drugs*. 2013; 73(2): 131-158.

LEE, K. Y. Enterovirus 71 infection and neurological complications. *Korean journal of pediatrics*. 2016, 59, (10), 395.

NAZIR, MUDASIR et. al. Cerebrospinal fluid lactate: a differential biomarker for bacterial and viral meningitis in children. *Jornal de Pediatria*. 2018; 94 (1).