

**Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Instituto Adolfo Lutz**

**Curso de Especialização
Vigilância Laboratorial em Saúde Pública**

Ana Elisa Rubinato Cavalheiro

**AVALIAÇÃO SISTEMÁTICA ENTRE OS DADOS CLÍNICOS DAS
MENINGITES E OS ACHADOS LABORATORIAIS NO BRASIL**

Sorocaba

2019

Ana Elisa Rubinato Cavalheiro

**AVALIAÇÃO SISTEMÁTICA ENTRE OS DADOS CLÍNICOS DAS
MENINGITES E OS ACHADOS LABORATORIAIS NO BRASIL**

Trabalho de conclusão de curso de especialização apresentado ao Instituto Adolfo Lutz- Unidade do Centro de Formação de Recursos Humanos para o SUS/SP-Doutor Antônio Guilherme de Souza como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública

Orientador: Me. José Renato de Moraes

Sorocaba

2019

CAVALHEIRO, Ana Elisa Rubinato

Avaliação sistemática entre os dados clínicos das meningites e os achados laboratoriais / Ana Elisa Rubinato Cavalheiro, Sorocaba, 2019.

Orientador MORAES Jose Renato de

TCC-Trabalho de conclusão de curso de especialização em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública – Instituto Adolfo Lutz, CLR IAL 11, 2019

1. Sistema Único de Saúde. II. Cavalheiro, Ana Elisa. I. Moraes, José Renato, Avaliação sistemática entre os dados clínicos das meningites e os achados laboratoriais

RESUMO

A meningite é a inflamação das meninges causadas por diversos agentes etiológicos. É uma doença responsável por altos índices de morbidade e mortalidade no país, gerando um grave problema de saúde pública. As causas mais comuns de meningite são as infecções virais, seguidas das bacterianas. Nas meningites bacterianas vários métodos de diagnóstico são utilizados, mas ainda temos um alto índice de meningites bacterianas não determinadas. O objetivo deste estudo é correlacionar os sinais clínicos com o diagnóstico laboratorial analisando os interferentes que impossibilitam a identificação bacteriana. Este estudo é uma revisão sistemática baseada na literatura, caracterizado por abordagem qualitativa a partir de pesquisas de artigos publicados e disponíveis em Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Web of Science e Scientific Electronic Library (SciELO), com intuito de identificar a dificuldade no diagnóstico das meningites, Foram selecionados 29 artigos, nos quais foi possível constatar diferentes variáveis como: dados epidemiológicos, sintomas das meningites, metodologias de diagnóstico, processos de qualidade, antibioticoterapia, manuseio, acondicionamento e transporte de material biológico, entre outros processos que interferem na análise quando não realizados corretamente. Todos os artigos estudados mencionam a necessidade da utilização de procedimentos e métodos de diagnóstico corretos e, que ambos podem apresentar resultados de melhor qualidade, beneficiando os pacientes, colaborando para um melhor estudo, avaliação e vigilância epidemiológica do agravo.

Palavras-chave: - Meningite bacteriana - Sintomas - Métodos de Diagnóstico – Interferentes.

ABSTRACT

Meningitis is the inflammation of the meninges caused by various etiological agents. It is a disease responsible for high rates of morbidity and mortality in the country, generating a serious public health problem. The most popular cause of meningitis is viral, followed by bacterial. In bacterial meningitis several diagnostic methods are used, but we still have a high index of undetermined bacterial meningitis. The objective of this study is to correlate the clinical signs with the laboratory diagnosis by analyzing the interferences that make bacterial identification impossible. It is a systematic review based on the literature, aiming to identify the difficulty in the diagnosis of meningitis, characterized by a qualitative approach based on researches of articles published and available in Virtual Health Library (VHL) and Web of Science and Scientific Electronic Library (SciELO). Twenty-nine articles were selected, in which it was possible to verify different variables such as: epidemiological data, symptoms of meningitis, diagnostic methodologies, quality processes, antibiotic therapy, handling, packaging and transport of biological material, among other processes that interfere in the analysis when not correctly. All the articles studied mention the need for correct diagnosis procedures and methods, both of which can present better quality results, benefiting patients, collaborating for better study, evaluation and epidemiological surveillance of the disease.

Keywords: Meningitis, Bacterial - Symptoms – Diagnostics - Interferences

Agradecimentos

Deixo meus sinceros agradecimentos aos profissionais do Instituto Adolfo Lutz que me receberam com tanto carinho, compartilharam seus conhecimentos e me instruíram ao longo deste curso.

Agradeço ao meu orientador pela oportunidade de destrinchar um tema tão atual, polêmico e que ainda não é bem desenvolvido em nosso país, esse trabalho me fez amadurecer como futura profissional da Saúde, mas também como cidadã ao vislumbrar o problema e, poder ser um agente propagador de boas informações do conhecimento, estou muito grata pela oportunidade.

Por fim e, não menos importante agradeço aos meus pais, noivo e a Deus por me dar sabedoria e perseverança para chegar até aqui, sem sua luz em nosso caminho nada teríamos realizado.

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO.....	pág 10
1.1 MENINGITES NÃO ESPECIFICADAS E MENINGITES BACTERIANAS NÃO DETERMINADAS.....	pág 13
2.0 OBJETIVOS.....	pág. 15
3.0 METODOLOGIA	pág. 15
4.0 RESULTADO E DISCUSSÃO.....	pág. 16
4.1 EPIDEMIOLOGIA	pág. 16
4.2 SINTOMATOLOGIA.....	pág. 18
4.3 ENCAMINHAMENTO DE AMOSTRA.....	pág. 19
4.3.1 MANUSEIO	pág 20
4.3.2 ACONDICIONAMENTO	pág. 21
4.3.3 TRANSPORTE	pág 21
4.4 PROCEDIMENTOS DE QUALIDADE.....	pág. 22
4.5 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.....	pág. 23
4.6 ANTIBIOTICOTERAPIA.....	pág. 25
4.7 INTERFERÊNCIAS TÉCNICAS.....	pág. 26
5.0 CONCLUSÃO.....	pág. 27
6.0 REFERÊNCIAS.....	pág. 28

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Gráfico de Meningite bacteriana do GVE 31,
Sorocaba.....pág 17
- Figura 2 – Diagnóstico das meningites bacterianas, por método utilizado em
amostra de LCRpág. 24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Principais agentes etiológicos da meningitepág10

Tabela 2-- Artigos incluídos na análise.....pág. 15

Tabela 3-- Casos e óbitos de meningites segundo etiologias no estado de São Paulo, 2017 a 2018. (por 100.000 habitantes)pág. 16

1.0 Introdução:

A meningite é uma patologia caracterizada pela inflamação das meninges, membranas que revestem o cérebro e medula espinhal, evento este relacionado à infecção causada por diversos agentes etiológicos como bactérias, fungos, vírus e outros, sendo as meningites bacterianas e as virais as mais importantes do ponto de vista de saúde pública por sua magnitude, capacidade de causar surtos e no caso das bacterianas, pela gravidade dos casos (1). Essa doença foi relatada desde os primórdios da medicina, porém as causas eram desconhecidas. O médico *M. Vieusseux* em 1805 descreveu pela primeira vez a sintomatologia de uma meningite durante um surto da doença em Genebra, e que se espalhou por diversos países da Europa: posteriormente ocorreu a disseminação desta patologia e que passou a ser relatada na África e na América em consequência da colonização europeia (2).

Tabela 1: Principais agentes etiológicos da meningite

Bactérias Gram Positivas	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus beta-hemolítico</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. avium-intracellulare</i> , <i>Anaeróbicos (Bacteroides sp; e Streptococcus)</i> ; <i>Listeria monocytogenes</i> ; <i>Ravobacterium meningossepticum</i> ; <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> ; <i>Staphylococcus epidermidis</i> .
Bactérias Gram Negativas	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae b</i> , <i>Escherichia coli K</i> , <i>Proteus sp</i> , <i>Salmonella sp</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Serratia sp</i> , <i>Citrobacter sp</i> , <i>Aerobacter sp</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Espiroquetas	<i>Treponema pallidum</i> ; <i>Leptospira sp</i> .
Vírus	Pólio 1 e 11; Herpes simplex, 1 e 2, sarampo, raiva; rubéola; varicela-zoster, EBV, arbovírus, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr.
Fungos	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
Protozoários	<i>Naegleria sp</i> ; <i>Acanthamoeba sp</i> ; <i>Plasmodium falciparum</i> ; <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Schistosoma mansoni</i>
Helmintos	<i>Ascaris lumbricoides</i> ; <i>Cisticercus cellulosae</i> ; <i>Onchocerca sp</i> ; <i>Echinococcus granulosus</i> .
Outros	Leucemias; linfomas; sarcoidose; neoplasias; vírus lentos; tóxicas (chumbo); irritação química (droga)

Fonte: Pereira DN, Bacterianas M. Meningites bacterianas, Universidade Fernando Pessoa, Trabalho de Mestrado, Porto 2014.

As meninges na anatomia humana estão localizadas no sistema nervoso central (SNC) e medula espinhal, é composta por três membranas (3). Entre a aracnoide e pia máter localiza-se o líquido cefalorraquidiano (LCR), o qual em condições fisiológicas normais apresenta-se límpido e incolor, sendo responsável por fornecer nutrientes, manter a homeostase e amortecimento do SNC. Sua composição é de minerais, glicose, proteínas, ácido úrico, e aproximadamente 99% de água (4). É sintetizado pelo plexo coróide em dois estágios, inicialmente a filtração do sangue pelo endotélio capilar coroidal, e a segunda pela secreção do epitélio monoestratificado modulado por sistemas neuroendócrinos e hormonais (5).

A transmissão da meningite depende do agente etiológico envolvido, sendo a principal via para as bacterianas, a via respiratória de pessoa a pessoa, por meio de gotículas e secreções respiratórias ou contato íntimo/direto com indivíduo infectado (1). Existem exceções como a *Listeria monocytogenes* que penetra na corrente circulatória via fecal-oral ou ingestão de alimentos contaminados (6). O período de incubação é de 2 a 10 dias, podendo variar de acordo com o agente etiológico que está causando a doença (7). A propensão para adquirir a meningite está relacionada à idade desnutrição, imunossupressão, traumatismos do sistema nervoso central, processos infecciosos bacterianos prévios e situação de confinamento (8).

As doenças infecciosas são responsáveis por altos índices de morbidade e mortalidade no país, caracterizando-se um grave problema de Saúde Pública (9). Com o objetivo de reunir informações que permitam conhecer, em todo momento, o comportamento das doenças e agravos, e recomendar as medidas indicadas para prevenir e controlar as doenças e agravos, foi promulgada a Lei 6.259 (30/10/1975) que dispõe ao Ministério da Saúde a responsabilidade sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica estabelecendo normas relativas à notificação compulsória de doenças, desenvolvendo o sistema de notificação, diagnóstico e coleta de dados, com isso os profissionais da saúde e responsáveis por organizações e estabelecimentos de saúde públicos ou privados desempenham a obrigação da notificação e investigação das doenças.

Em 2017 de acordo com o Ministério da Saúde, no Brasil através do DATASUS, foram notificados 15.247 casos de meningites confirmados, com 1415 óbitos, já no estado de São Paulo, foram confirmados 6.072 casos, dos quais 463 são de meningites "não especificadas", 3926 viral, 1884 bacterianas, e 88 de outra etiologia (10).

A Meningite viral é a etiologia que contém maior número de casos, raramente fatais e o paciente frequentemente se recupera de maneira rápida; os agentes causadores mais importantes são os enterovirus e herpes vírus sendo que os enterovírus são responsáveis por 90% dos casos (11). Os métodos de detecção dos enterovirus são fundamentais para que os serviços de vigilância epidemiológica possam realizar as ações específicas para contenção, controle e prevenção de surtos (12).

A meningite bacteriana é uma infecção grave responsável por altas taxas de letalidade (cerca de 20%) (13). Em alguns casos, a meningite pode ser causada como doença secundária, por uma invasão bacteriana indireta, sendo uma resposta imunológica a uma bactéria invasora do SNC, como nas otites, sinusite, bacteremia (13)(13)(14). A transmissão ocorre através do contato direto e/ou íntimo com o infectado por meio de gotículas ou secreções de nasofaringe, o período de incubação é de aproximadamente 3 a 4 dias e os sinais clínicos comuns são: febre, vômito, cefaleia, rigidez da nuca, petéquias, coma, sinal de Kernig e/ou Brudzinski, podendo variar de acordo com idade, etiologia, estágio da doença e resposta imune do hospedeiro à infecção (13).

Os principais agentes etiológicos responsáveis pela maioria dos casos de meningite bacteriana são:

- 1) *Neisseria meningitidis* denominada também de meningococo, é um dos principais agentes da meningite no Brasil. Este patógeno é um diplococo Gram-negativo que contém diversos sorogrupos classificados de acordo com a composição antigênica da cápsula polissacarídica (5). Existem doze sorogrupos, sendo que os mais prevalentes são A, B, C, Y e X, podendo variar temporal e geograficamente (15).

- 2) *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib), era a principal causa de meningite bacteriana até 1990, quando foi introduzida a vacina conjugada anti-Hib, hoje no calendário de imunização, que reduziu drasticamente o número de casos de meningite por este agente (CDC, 2014b). Esse patógeno é um bacilo Gram-negativo (variando para cocobacilo); pode ser isolado do LCR ou outro material biológico por meio de cultivo. É uma bactéria que requer meios específicos para seu crescimento, sendo assim bem exigente quanto às condições de cultivo (5).
- 3) *Streptococcus pneumoniae* também chamado de pneumococo são cocos Gram-positivos, encapsulados, em formato de lanceta, normalmente encontra-se em dupla como diplococos ou em cadeia, é um patógeno fastidioso (crescimento lento) (5).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial (SBPCML), 2012 (16) o diagnóstico das meningites deve incluir os exames a seguir:

1. Anamnese realizada por um médico que avalia o quadro clínico através de questionamentos e exames físicos, buscando sinais e sintomas associados com alguma patologia.
2. Exames Laboratoriais que detectam, identificam, avaliam e monitoram os patógenos das meningites.
 - Quimiocitológico do líquido
 - Bacterioscopia direta (GRAM)
 - Cultura
 - Aglutinação por látex
 - PCR e outros.

1.1 Meningites não especificadas e Meningites bacterianas não determinadas

Devido à severidade da meningite bacteriana o tratamento é iniciado mesmo antes de se isolar a bactéria responsável, e após a identificação, se necessário é possível mudar o tratamento e administrar o antibiótico correto que vai combater a bactéria específica (5). No entanto nas meningites bacterianas podem ocorrer interferentes que impossibilitam a identificação do

patógeno, como relatado na Semana Epidemiológica 2017-2018 do Rio Grande do Sul, (17) onde se observou um aumento expressivo de meningites bacterianas não determinadas de 2017 para 2018, passando de 57% para 83% a proporção de casos onde não foram determinadas as bactérias causadoras da meningite, sinalizando a necessidade de qualificar a vigilância das meningites. Em outro estudo, apresentado em 2017 na Semana Epidemiológica do Ceará, (18) foram confirmados 185 casos de meningites sendo que 43,2% foram de meningites "não especificadas", 29,7% foram de meningites virais e 22,7% de meningites bacterianas. Em ambos os exemplos, as meningites "não especificadas" constituem a maior proporção das meningites notificadas.

A determinação do agente etiológico é fundamental para:

- Introduzir terapia adequada;
- Introduzir medidas de controle da doença como a quimioprofilaxia e/ou vacinação;
- Verificar a eficácia de vacinas presentes no Programa Nacional de Vacinação;
- Avaliar e monitorar o perfil epidemiológico das meningites bacterianas (19).

Portanto se faz necessário para a vigilância das meningites que sejam incrementadas ações que reduzam cada vez mais esta classificação de meningites indeterminadas, aumentem a identificação das bactérias causadoras da doença, possibilitando a adoção de medidas de controle como vacinas disponíveis na rede pública para o controle da doença das meningites bacterianas para as quais existem vacinas disponíveis na rede pública (17).

Outra medida importante para se evitar casos secundários da doença quando se trata de meningite por meningococo ou por hemófilos é a quimioprofilaxia dos contatos (indivíduos que tiveram contato com uma pessoa diagnosticada com meningite) que é feita com Rifampicina (20).

Outro medida importante é capacitar os profissionais da saúde para o diagnóstico e o tratamento precoce da meningite, esta atualização é necessária para benefício da população (9).

2.0 Objetivos

Objetivo geral: Visualizar os índices de meningites bacterianas não determinadas, a variedade de sintomas e complicações nas identificações bacterianas.

Objetivo específico: Identificar na literatura científica os fatores responsáveis pela dificuldade de diagnóstico de meningites bacterianas, analisando os interferentes que impossibilitam a identificação do agente etiológico.

3.0 Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão sistemática fundamentada em literatura sobre meningite bacteriana, com intuito de identificar a dificuldade no diagnóstico das meningites, caracterizado por abordagem qualitativa a partir de pesquisas de artigos publicados e disponíveis em Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Web of Science e Scientific Electronic Library (SciELO).

Para atender os objetivos deste estudo, os critérios definidos constituíram-se em documentos publicados entre os anos 2011 a 2018, que abordassem a clínica, diagnóstico e situação epidemiológica da meningite bacteriana de uma determinada região nacional.

A seleção foi realizada através de uma prévia leitura dos documentos, sendo selecionados 29, e os mesmos foram armazenados, revisados e interpretados.

Tabela 2: Artigos incluídos na análise.

Autores ou 1º autor	Publicação	Área de amostragem	Tempo descrição	Ref.:
Sacchi, CT et al;	2011	São Paulo, SP, Brasil	2007-2009	(20)
Figueira GCN, et al;	2012	São Paulo, SP, Brasil	2006-2008	(21)
Leme MV, Caneta DMT	2012	Sorocaba, SP, Brasil	1999-2008	(22)
Sztajnbok DCN	2012	Rio de Janeiro, Brasil	2012	(13)
Salgado MM, et al;	2013	São Paulo, SP, Brasil	1998-2013	(23)
Crepaldi PIS, et al;	2014	São Paulo, SP, Brasil	1998-2010	(24)
Dazzi M, et al;	2014	Brasil	2009-2012	(8)
Saraiva MGG et al;	2015	Manaus, AM, Brasil	1976-2012	(25)
Berezin EM	2015	São Paulo, SP, Brasil	*	(15)
Ferreira JHS, et al;	2015	Pernambuco, PE, Brasil	2001-2010	(26)
Rodrigues EMB, Milagres BS	2015	Brasília, Brasil	2007-2013	(9)
OMS, SVS	2016	Brasil	2007-2013	(27)

Viana A, et al;	2016	Jundiaí, SP, Brasil	2010-2014	(28)
Serafin MB, et al;	2016	Bagé, RS, Brasil	2015	(29)
Pessuti F, Soriano D, Maciel BB	2016	Rio de Janeiro, Brasil	2010-2014	(30)
Gorla MCO, et al;	2016	Trancoso - BA, Brasil	2009	(31)
Rabelo BL, et al;	2016	Brasil	1976 a 2012	(32)
COPROM, NHE, SESA	2017	Ceará, Brasil	2016-2017	(18)
Nascimento BB, et al;	2017	Paraíba, Brasil	2010-2017	(33)
Dias FCF, et al;	2017	Tocantins	2012-2015	(34)
Guimarães MGB	2017	Ituiutaba, MG, Brasil	2001-2015	(35)
Vieira MACS, et al	2017	Piauí, Brasil	2007-2016	(36)
Carvalho LAS, et al;	2018	Maceió, AL, Brasil	2007-2017	(37)
CEVS do Rio Grande do Sul	2018	Rio Grande do Sul	2017-2018	(17)
Machado de Almeida BM, et al;	2018	Curitiba, PR, Brasil	2010-2015	(38)
Silva HCG MezarobbaN	2018	Brasil	2015	(39)
Magalhães RS, Santos MS	2018	Vitória da Conquista, BA	2008-2015	(40)
Arbues MD	2018	Palmas, TO, Brasil	2010-2017	(41)
SES, DIVE, GVDII	2018	Santa Catarina	2018	(42)

4.0 Resultados e Discussão

Foram selecionados 29 artigos que atendiam aos critérios estabelecidos (Tabela 2)

4.1 Epidemiologia

De acordo com os dados do DATASUS no ano de 2017(10) foi registrado no Brasil 15.247 casos confirmados de meningite, obtendo prevalência de notificação o estado de São Paulo, responsável por 6.382 casos. O referido estado, de acordo com o IBGE possui 12,2 milhões de habitantes, caracterizando o mais populoso do Brasil, o que favorece, juntamente com outros fatores, a propagação de doenças respiratórias.

Os agentes etiológicos envolvidos em meningite no estado de São Paulo nos anos de 2017 e 2018 podem ser visualizados na tabela abaixo:

Tabela 3: Casos e óbitos de meningites segundo etiologias no estado de São Paulo, 2017 a 2018.

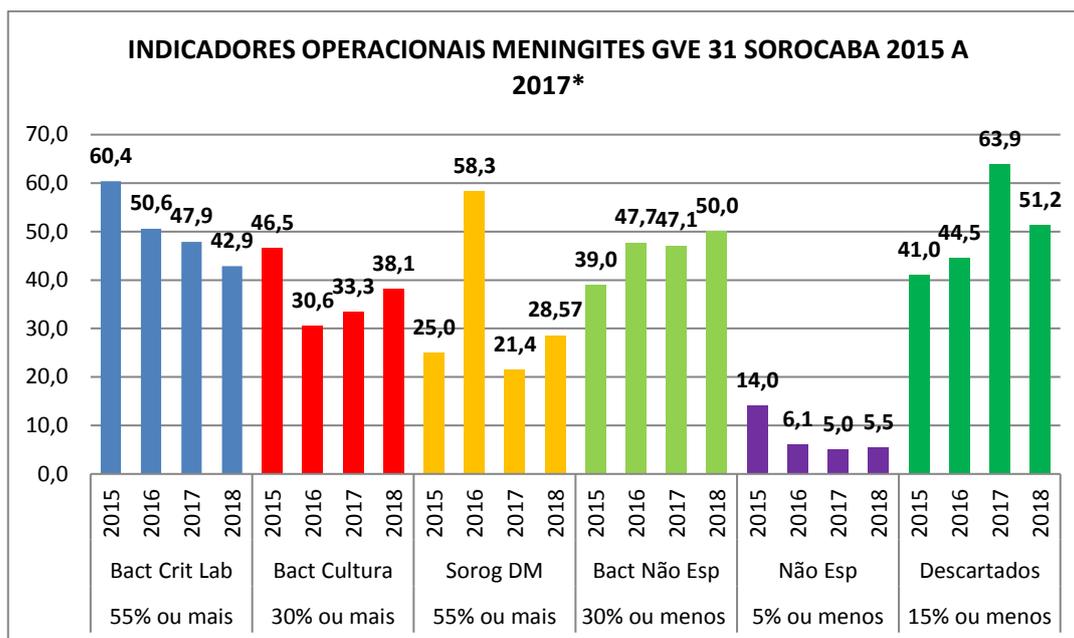
Etiologia	2017		2018	
	Casos	óbitos	casos	óbitos
Bacteriana	1891	400	1249	231
Doença Meningocócica	439	103	286	51
S. pneumoniae	410	136	242	78
H. influenzae b	62	5	33	4
Outras bactérias	304	69	202	43
Não determinado	676	87	486	55
Viral	3940	47	3127	21
Outra etiologia	90	24	54	11
Não especificada	461	38	297	31
Total	6382	509	4727	294

Fonte: SINAN / DDTR / CVE / CCD / SES-SP - dados em 25/09/2018.

Analisando a tabela, observamos que a meningite de etiologia viral foi a que apresentou maior número de casos no estado de São Paulo, seguida da meningite bacteriana. Os dados encontrados no estado de São Paulo neste período estão em concordância com os dados apresentados nos artigos selecionados neste estudo, que também relatam a ocorrência de maior números de casos de meningite viral (8) (43) (39), no entanto, em outros estados brasileiros reportam a incidência das meningites não especificadas (37) (18) (34).

No interior do estado de São Paulo as ações de vigilância são divididas em grupos de vigilância epidemiológica “GVE”. O GVE 31 é responsável por 33 municípios localizados ao redor de Sorocaba. Análise dos dados de meningites do GVE 31, demonstrou que nesta região 50% das meningites bacterianas em 2018 foram de bactérias não especificadas, do mesmo modo foi detectado uma incidência grande de casos descartados como podemos visualizar na figura abaixo.

Figura 1: Gráfico de Meningite Bacteriana do GVE 31 Sorocaba.



Fonte: Tabwin SINAN GVE 31 Sorocaba * 2018 até 31/08/2018

4.2 Sintomatologia

As manifestações clínicas de uma meningite apresentam amplo espectro, dependendo da idade e duração da doença, podendo ser representada por febre, cefaléia, náusea, vômito, rigidez de nuca, prostração, confusão mental e sinais de irritação meníngea (44).

Este estudo identificou que a principal manifestação clínica presente na meningite, é a febre (21) (24) (28). Em seguida detectamos a cefaléia como outra manifestação clínica frequente nos indivíduos independentemente da etiologia. Os sinais meníngeos, como sinais de Kerning, de Brudzinski ou sinal de rigidez de nuca, podem não ser encontrados como manifestação clínica, dificultando o diagnóstico (45)(46).

No entanto, uma das maneiras de confirmação de diagnóstico é pela sintomatologia, onde alguns sintomas são característicos de determinados agentes etiológicos, como as manchas vermelhas na pele (petéquias) que é um dos sinais clássicos de meningococcemia, indicando presença de *Neisseria meningitidis* na corrente sanguínea (septicemia), podendo ou não estar ocorrendo a infecção nas meninges. Existem outros agentes que também podem levar ao aparecimento de petéquias (28).

São critérios de confirmação para casos de meningites, a clínica e a epidemiologia para auxiliar na determinação do resultado. Porém, a utilização

deste procedimento não é comumente aplicada, quando avalia-se dados do DATASUS no ano de 2017,(10) somente 6 % da manifestação clínica é utilizada como critério de confirmação no diagnóstico desta patologia, e esta, pode ter sintomatologia atípica (47).

Os sintomas para definir um caso como suspeito de meningite, na ficha de investigação e no guia de vigilância epidemiológica não são claros, não ficando compreensível quais e quantos sinais e sintomas são essências para ser considerado suspeito (21).

As manifestações clínicas podem ser representadas de várias maneiras, e os sintomas podem ser parecidos com o da gripe (9). Quando analisada, observa-se uma incidência de casos descartados, onde 51,2% dos pacientes investigados, foram classificados com outra patologia, ou seja, ocorreu a suspeita de meningite, foi realizada a notificação, mas o diagnóstico final foi outra doença.

4.3 Encaminhamento de amostras

O encaminhamento de amostras biológicas como LCR, soro, sangue entre outros, devem ser realizados com critérios de segurança, com relação de remessa, etiquetados, e acondicionados de maneira correta, para evitar imprecisões nas análises.

Para auxiliar a pesquisa do agente etiológico foi estabelecida uma portaria GM/MS Nº 2031, de 23 de setembro de 2004, no qual determina o encaminhamento de amostras biológicas de laboratórios locais para laboratórios de referência, nas seguintes condições:

- a) Amostras inconclusivas para complementar o diagnóstico com o intuito de identificação bacteriana ou teste de sensibilidade.
- b) Amostras destinadas ao controle de qualidade analítico onde são realizadas a confirmação do agente etiológico e determinação de mecanismos de resistência dos mesmos.

No entanto, os laboratórios de referência de acordo com a RESOLUÇÃO RDC/ANVISA Nº. 302, de 13 de outubro de 2005 devem estabelecer critérios de aceitação e rejeição de amostras, onde garanta a

qualidade no manuseio, acondicionamento e transporte. Este procedimento é necessário para garantir a qualidade da amostra.

As amostras biológicas para fins diagnósticos, são consideradas amostras potencialmente contaminadas, portanto para seu manuseio deve-se utilizar as precauções de biossegurança padronizadas pela legislação e pelos programas de acreditação laboratorial (PALC) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC) (48).

As amostras clínicas fazem parte da fase pré -analítica do processo operacional de realização de exames laboratoriais portanto é necessário que se utilize uma amostra biológica devidamente conservada para que o laboratório possa oferecer resultados confiáveis(49).

4.3.1 Manuseio

As amostras biológicas devem ser cuidadosamente manuseadas, e no caso das cepas, as bactérias são consideradas agentes infecciosos de risco biológico 2, ou seja, apresentam moderado risco ao manipulador e baixo para a comunidade. Porém a recomendação é que as cepas sejam manipuladas por profissionais treinados para o trabalho com agentes patogênicos; em cabines de segurança biológica-NB2 e com uso obrigatório de EPIs (luva, máscara e avental) (50).

O isolamento do agente responsável pela meningite é muito importante para confirmação do diagnóstico, para o estudo da epidemiologia da doença, para realizar estudos avançados de caracterização. As conservação das cepas mantendo sua viabilidade é essencial para complementação de exames laboratoriais com intuito de se realizar uma completa de identificação (50). Portanto é essencial que a cepa isolada esteja pura sem contaminação com outros agentes, para tanto é importante que o manuseio da cultura seja feito de modo a evitar contaminações na placa, com microrganismos da pele ou do meio ambiente (51).

O manuseio dos materiais biológicos o realizado de maneira não correta deste procedimento, interfere na fase analítica, podendo impedir a correta identificação do patógeno (51).

4.3.2 Acondicionamento

As técnicas de acondicionamento são medidas necessárias para cada amostra biológica que garante a qualidade deste material (51).

- a) Cepas: as bactérias mantêm sua integridade em meios de cultura adequados e temperatura ambiente por curto período de tempo, portanto os meios de cultura para organismos fastidiosos recomendados são; ágar sangue de carneiro 5% e ágar chocolate a 5%. Para outras bactérias que podem causar meningite utiliza-se outros tipos de meios como: ágar MacConkey ou Tryptic Soy ágar ou similares dependendo do agente (50).
- b) Hemocultura: respeitar o volume adequado de sangue de acordo com volume do frasco, realizar assepsia prévia nas tampas dos frascos com álcool 70%, não colocar sob refrigeração, após a coleta manter o material em temperatura ambiente estável e encaminhar o mais rápido possível para o laboratório (51). Antes da punção é importante realizar a antisepsia adequada da pele e da tampa da hemocultura, este processo é o fator que determina a probabilidade de uma hemocultura positiva ser considerada contaminação ou infecção (52). O mal acondicionamento interfere nas propriedades bioquímicas das amostras biológicas, com isso resultados verdadeiros são liberados imprecisos (2)
- c) Soro: Coletar o sangue em tubo sem anticoagulante centrifugar e colocar sob refrigeração (2 °C a 8 °C) até o transporte (53).
- d) Liquor: O volume ideal para realização da qPCR deve ser de, no mínimo, 400 µL (0,4 mL), devem ser armazenados preferencialmente em tubos novos, pequenos, com tampa de rosca com anel de vedação, identificados corretamente e as amostras devem ser estocadas a – 20°C até o transporte (50).

4.3.3 Transporte

No transporte de amostras biológicas, os laboratórios locais devem seguir os critérios do “Manual de vigilância sanitária sobre o transporte de material biológico humano para fins de diagnóstico clínico” da ANVISA

2015,(49) que determina de acordo com o risco biológico, como deve proceder este transporte, e as exigências necessárias de acondicionamento deste material durante o deslocamento.

A (RDC) 20/2014 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é a norma reguladora das atividades de transporte de amostras clínicas. Este documento estabelece as regras para que os serviços de saúde remetentes, em geral laboratórios clínicos, possam exercer essas atividades de transporte para outro serviço de saúde respeitando os critérios para o transporte.

O protocolo de meningite bacteriana de 2017(50) estipula que as amostras biológicas devem ser encaminhadas acondicionadas em embalagens (UN3373) e recomenda que:

- a) Cepas: as cepas bacterianas devem ser transportadas em meios de cultura sólidos adequados para cada espécie ou meios de transporte como AMIES (meio de transporte com carvão), o repique deve ser feito de 18 a 24 horas antes do transporte, e não colocar sobre refrigeração.
- b) Hemocultura: as amostras devem estar em temperatura ambiente.
- c) Soro: encaminhadas em gelo, ou pelo menos, mantidos congelados com gelox em caixa térmica higienizável para garantir a qualidade da amostra, os tubos devem ser mantidos em pé durante o transporte para impedir possíveis derramamentos.
- d) Líquor: as amostras devem estar em temperatura ambiente, deverão ser enviadas imediatamente ao laboratório local.

A realização destas técnicas de transporte é necessária para conservação do material biológico, e impedir interferentes nas análises (2).

4.4 Procedimentos de Qualidade

Um laboratório para obter resultados de qualidade e precisão é necessário seguir algumas normas e técnicas, como a resolução RDC/ANVISA Nº. 302, de 13 de outubro de 2005, já citada anteriormente, que visa os critérios necessários para um bom funcionamento de um laboratório.

Para garantir resultados de qualidade os laboratórios precisam prevenir, detectar, identificar, corrigir os erros e as variações que possam

ocorrer nas fases pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas que interferem nos resultados (54).

Os profissionais da área da saúde que trabalham nos laboratórios devem ter qualificação profissional, afim de se garantir a qualidade dos exames(55).

A garantia de um resultado fidedigno requer ações como: boas práticas laboratoriais, cuidados com amostras biológicas, treinamentos, manutenções de equipamentos, controle de qualidade dos equipamentos, monitoramento de temperatura. Estas ações contribuem para a qualidade diagnóstica (56).

Através da literatura pode-se constatar que entre 60 a 90% dos erros laboratoriais encontrados são consequência da falta de padronização na fase pré-analítica. Atualmente estima-se que aproximadamente 70% dos diagnósticos clínicos são feitos com auxílio dos testes laboratoriais e que os resultados dessas análises são responsáveis por afetar entre 60 e 70% das decisões sobre a admissão, alta hospitalar e regime terapêutico dos pacientes (43)

4.5 Métodos de Diagnóstico

Quanto aos métodos de confirmação de diagnóstico todos os artigos selecionados neste estudo utilizam métodos preconizados pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial no qual a predominância do método de diagnóstico confirmatório é o quimio citológico (8) (26) (9) (37) (39) corroborando com os dados do município de São Paulo, DATASUS no ano de 2017 (10), entretanto os dados da literatura revelam que, nesse exame, o índice de erros de leitura são elevados, e quando comparados com os resultados obtidos pelo cultivo do microrganismo chegam a representar 15% de erros (57).

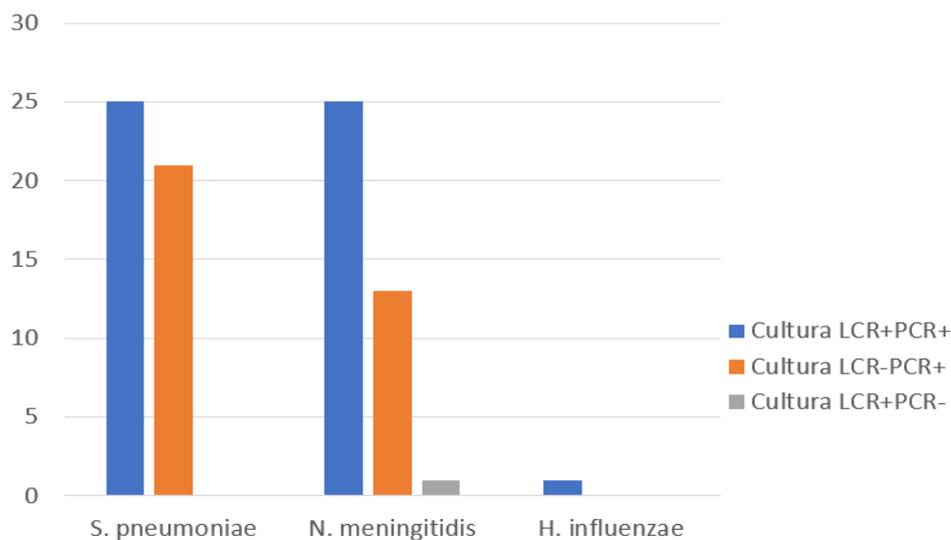
A cultura é a técnica padrão ouro, e um dos métodos de diagnóstico que permite identificação completa dos agentes etiológicos por meio de suas características morfológicas, bioquímicas, observadas no meio de cultivo, e nas provas fenotípicas realizadas. Considerada padrão ouro para meningite por permitir o isolamento e posterior caracterização do agente etiológico responsável (23). Cerca de 50% dos casos suspeitos de meningite, não são

confirmados por cultura. Um dos estudos constatou que de 2.041 amostras para culturas um número baixo de crescimento bacteriano foi detectado no LACEN-TO (39).

Com o intuito de melhorar as técnicas laboratoriais o Instituto Adolfo Lutz que atua como Laboratório de Referência em nível Estadual e Nacional para meningites e infecções pneumocócicas, padronizou ensaios de PCR em tempo real para o diagnóstico molecular das principais bactérias causadoras de meningites: *Neisseria meningitidis* (*Men*), *Streptococcus pneumoniae* (*Spn*), *Haemophilus influenzae* (*Hi*). A técnica de qPCR foi introduzida em 2007 nas Unidades Sentinelas de Meningite Bacteriana (58). A técnica mencionada tem sensibilidade de 100% e especificidade de 98,6% para *Neisseria meningitidis*, e sensibilidade de 98% e especificidade de 100% para *Streptococcus pneumoniae*, em liquor, tomando-se a cultura como padrão ouro. Além de sensibilidade e especificidade elevadas, possui a vantagem de ser um método rápido de diagnóstico (média de 2 horas) (23).

Em uma avaliação dos métodos de diagnóstico de meningite bacteriana realizada no IAL de São José do Rio Preto, identificou-se que quando os dois métodos (cultura e qPCR) são utilizados juntos, obtém-se maior positividade. Porém, a mesma metodologia pode apresentar resultados falsos negativos de acordo com os índices de 1,2% qPCR e 38,0% de cultura. Esse estudo apontou que, mesmo com interferências no resultado o método qPCR é o mais eficiente, por outro lado, a cultura é essencial para estudos epidemiológicos, cujos resultados caracterizam os isolados bacterianos por meio de identificação fenotípica e genotípica (59).

Figura 2: Diagnóstico das meningites bacterianas, por método utilizado em amostra de LCR.



Fonte: ALMEIDA; et al, **Avaliação de métodos de diagnóstico de meningite bacteriana** Instituto Adolfo Lutz – Centro de Laboratório Regional de São José do Rio Preto.

Em outro estudo, foram analisados liquor com culturas negativas ou desconhecidas, e a contagem de leucócitos como parâmetro para a realização de qPCR, com essas técnicas foram determinados a proporção de amostras positivas para qPCR detectadas, e a proporção de amostras testadas em qualquer valor específico de WBC no LCR, estas três metodologias de análises de LCR, foram utilizadas com o objetivo de avaliar a eficiência do qPCR, obtendo como resultado a sensibilidade e especificidade do qPCR (20).

4.6 Antibioticoterapia

Na meningite o conhecimento precoce do agente etiológico é importante para a administração correta do antimicrobiano, (57) de acordo com a nota técnica do Mato Grosso do Sul 01/2017 - GTDA/CEVE/SGVS/SES que também é empregada mundialmente, na suspeita de etiologia de meningite bacteriana o uso empírico de antibioticoterapia deve ser iniciado imediatamente, mesmo antes dos laudos laboratoriais.

A terapia com antibióticos é essencial para bons resultados no tratamento. O início do tratamento não pode ser adiado até que a bactéria seja identificada devido à evolução rápida e devastadora da doença (60). A escolha inicial do antibiótico é feita de uma forma empírica, tendo como base

a incidência bacteriana provável de acordo com a idade e eventualmente outras características do hospedeiro (2).

Os medicamentos antibióticos administrados antes da punção lombar podem alterar os parâmetros citoquímicos do líquido, ou seja, os níveis de glicose são normalizados em 24 horas após o início do tratamento (60).

Outro exame que pode sofrer a ação da antibioticoterapia é a bacterioscopia os microrganismos sofrerem alterações físico-químicas nas estruturas da parede celular, alterando a capacidade de fixar a coloração de Gram, podendo causar interpretações errôneas na leitura da bacterioscopia do líquido (57).

O uso de medicamento antibacteriano prévio pode também inibir o crescimento bacteriano, a ser um fator para que os agentes etiológicos não sejam determinados (2). Um estudo detectou que pacientes com meningite bacteriana dos quais se colheu o líquido antes da introdução de antibioticoterapia a cultura foi positiva em 70-85% dos casos, já em pacientes previamente tratados com antibióticos, a sensibilidade da cultura foi significativamente diminuída (60).

Recomenda-se que a antibioticoterapia se inicie com antibióticos que tem ação bactericida sobre os agentes mais frequentes em meningites; após a identificação do agente etiológico deve-se realizar a adequação da terapia (7).

4.7 Interferências técnicas

Os interferentes laboratoriais que dificultam a conclusão técnica do diagnóstico clínico estão normalmente relacionados à manutenção da qualidade do material biológico para o diagnóstico (61). Porém, interferências diante do quadro clínico apresentado, correlação terapêutica/coleta de material, são fatores relevantes para a alta incidência de casos com resultados indeterminados (35).

Os métodos de diagnóstico têm uma importância quando utilizadas em conjuntos, para que seja possível sanar ou ao menos diminuir tais interferências (23) (59). Exemplo claro apresentado é a introdução da técnica

de PCR. Tal técnica contribui por, não necessitar da viabilidade do agente bacteriano para sua detecção (19).

Os erros quando detectados geram rejeição do material biológico para não prejudicar a análise em consequência grande transtorno ao paciente, sendo necessário recoletar a amostra material, mas se tratando de um material de difícil acesso a coleta é improvável (54).

Para os laboratórios as recoletas geram alta incidência de prejuízos, trabalho dobrado e a pior perda da credibilidade, confiança e segurança dos profissionais de saúde envolvidos e do paciente (61).

5.0 Conclusão:

O desenvolvimento deste estudo possibilitou uma análise dos possíveis interferentes laboratoriais que influenciam na conclusão entre o diagnóstico laboratorial e o clínico. Estes fatores estão normalmente relacionados a ações pré-analíticas e analíticas necessárias para o diagnóstico.

Contudo foi observado que os métodos analíticos, quando utilizados em conjunto, contribuem para resultados mais conclusivos e correlacionados com clínica médica.

No entanto, faz-se necessário a introdução desses procedimentos como rotina para manter maiores benefícios para o controle de vigilância epidemiológica, esclarecimento diagnóstico ao clínico e benefício para a saúde pública.

6.0 Referências Bibliográficas

1. Meningite: causa, sintomas, prevenção e tratamento [Internet]. [cited 2018 Dec 16]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/meningites>
2. Pereira DN. Meningites bacterianas. In: Universidade Fernando Pessoa; Trabalho de Mestrado; Porto 2014.
3. Andrade Filho EP de, Pereira FCF. Anatomia geral. 2015;365.
4. Pozzobon A. BIOMEDICINA NA PRÁTICA : DA TEORIA À BANCADA Biomedicina na prática : da teoria à bancada.
5. Leite AA, Honório SR, Torres GR, Errante PR. Análise do líquido cefalorraquidiano. revisão de literatura. Atas Ciências da Saúde. 2016;4(3):1–24.
6. Zhang Y, Zang G, Tang Z, Yu Y. Case Report / Relato de Caso Listeria monocytogenes meningitis in an immunocompetent adult : a case report Listeria monocytogenes meningite em um adulto imunocompetente : relato de caso. 2012;45(3):410–1.
7. Da Costa ALP, Silva Junior ACS. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. Estação Científica (UNIFAP) [Internet]. 2017;7(2):45. Available from: <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/2555>
8. MÔNICA CERUTTI DAZZI. CASSIO ADRIANO ZATTI R. Perfil Dos Casos De Meningites Ocorridas no Brasil de 2009 à 2012 . Rev UNINGÁ Rev. 2014;19:33–6.
9. Rodrigues E de MB. Meningite : Perfil Epidemiológico da Doença no Brasil nos Anos de 2007 a 2013. UniCEUB. 2015;1–16.
10. MS/Brasil - Ministério da Saúde. TabNet MENINGITE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil. TabNet MENINGITE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação -

Brasil. 2018.

11. Pires FR, Franco ACBF, Gilio AE, Troster EJ. Comparison of enterovirus detection in cerebrospinal fluid with Bacterial Meningitis Score in children. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2017;15(2):167–72. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082017000200167&lng=en&tlng=en
12. De GDOE, Doen DECDECDE, Vigil ASCDE, Epidemiol N, Prof G, Vranjac A, et al. PROTOCOLO LABORATORIAL: MENINGITES VIRAIS novembro/2017. 2017;1–5.
13. Raquel K, Alves MM. Meningites Bacterianas, *Revista Enfermagem e Saúde Coletiva, Faculdade São Paulo – FSP, 2017 MENINGITES*. 2017;40–52.
14. Valença K, Junior M, Estevão M. Avaliação Laboratorial de Pacientes com Meningite : Diagnóstico Diferencial entre Meningite Bacteriana e Viral Resumo Introdução. 2018;
15. Berezin EN. Epidemiologia da Infecção Meningocócica. *Soc Bras Pediatr*. 2015;1(1):3–7.
16. Krasicki M. Packet appending for BICM-ID - Simplified receiver design. 2014 9th Int Symp Commun Syst Networks Digit Signal Process CSNDSP 2014. 2014;513–8.
17. INFORMATIVO MENINGITE Semana epidemiológica (SE) 30/2017. 2017;(Figura 1):1–6.
18. Meningite D. *Boletim epidemiológico meningites 07*. 2017;(85):1–11.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. Guia Vigilância em Saúde. 2017;
20. Sacchi CT, Fukasawa LO, Gonc MG, Salgado MM, Shutt KA,

Carvalhanas TR, et al. Incorporation of Real-Time PCR into Routine Public Health Surveillance of Culture Negative Bacterial ~ o Paulo , Brazil Meningitis in Sa. 2011;6(6).

21. Cassia NG De, Carvalhanas T. meningites no município de São Paulo, com ênfase para doença meningocócica Evaluation of meningitis surveillance system in São Paulo, with emphasis on. CveSaudeSpGovBr [Internet]. 2012;9(97):5–25. Available from: http://www.cve.saude.sp.gov.br/bepa/pdf/BEPA97_MENINGITE.pdf
22. Leme MV, Zanetta DMT. A doença meningocócica na região de Sorocaba, São Paulo, Brasil, no período de 1999 a 2008. Cad Saude Publica [Internet]. 2012;28(12):2397–401. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012001400020&lng=pt&tlng=pt
23. Salgado MM, Goncalves MG, Fukasawa LO, Higa FT, Paulino JT, Sacchi CT. Evolution of bacterial meningitis diagnosis in Sao Paulo State-Brazil and future challenges. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2013;71(9B):672–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2013001000672&lng=en&tlng=en
24. Paulo S, Paulo S. Estudo epidemiológico e clínico sobre meningite em adultos no setor de emergência em São Paulo Epidemiological study and clinic report of meningitis in adults in the sector of emergency in. 2015;59(April 2014):1–6.
25. Saraiva MDGG, Santos ECS, Saraceni V, Dos Rocha LLS, Monte RL, Albuquerque BC De, et al. Epidemiology of infectious meningitis in the state of Amazonas, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2015;48(Suppl I):79–86.
26. Ferreira JH dos S, Gomes AMAS, Oliveira CM de, Bonfim CV do. Trends and Epidemiological Aspects of Bacterial Meningitis in Children. J Nurs [Internet]. 2015;9(7):8534–41. Available from:

<http://www.revista.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/viewArticle/6235>

27. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da doença meningocócica, Brasil, 2007-2013. *Bol Epidemiológico*. 2016;47(SPEC. ISS.):207–14.
28. Viana A, Rabesco L, Gastaldo LS, Holanda FL de. Menigite Meningocócica: Caracterização das Crianças Atendidas no Município de Jundiaí-SP. *Rev Saúde [Internet]*. 2016;9:33–45. Available from: <http://www.revistas.ung.br/index.php/saude/article/viewArticle/2146>
29. Em A, Hospital UM, Serafin MB, Tizotti MK, Fagundes T, Bottega A, et al. PERFIL MICROBIOLÓGICO DAS MENINGITES E DOS PACIENTES. 2015;8(1):52–3.
30. Pessuti F, Soriano D, Maciel BB. Doença Meningocócica: Características Epidemiológicas do Hospital Municipal Souza Aguiar no Rio De Janeiro/RJ, Brasil, entre 2010-2014. *Rev Epidemiol e Control Infecção [Internet]*. 2014;6(Md):2014–7. Available from: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/6618>
31. GORLA MCO, LEMOSA APS, QUARESMAB M, VILASBOASC R, MARQUESD O, Márcia U. de SAC E AL. Phenotypic and molecular characterization of serogroup C Neisseria meningitidis associated with an outbreak in Bahia, Brazil. *HHS PUBLIC ACCESS*. 2016;59(3):157–61.
32. Rabelo BL, Nobre MNR, Lima SDL VL. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS DA MENINGITE MENINGOCÓCICA. *UNICATOLICA*. 2016;1(88):2016.
33. NASCIMENTO BB; MEDEIRO HRL; SANTOS CL; NOBRE JOC; CALDAS MLLS. www.congrefip2017.com.br. CONGREFIP 2017. 2017;(83):4–6.
34. Dias FCF, Rodrigues Junior CA, Cardoso CRL, Veloso FPF dos S,

- Rosa RTA da S, Figueiredo BNS. Meningite: Aspectos Epidemiológicos Da Doença Na Região Norte Do Brasil. Rev Patol do Tocantins [Internet]. 2017;4(2):46. Available from: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/3755>
35. Fleeson W, Jayawickreme E, Jones ABAP, Brown NA, Serfass DG, Sherman RA, et al. No {Title}. J Pers Soc Psychol [Internet]. 2017;1(1):1188–97. Available from: <https://osf.io/nf5me%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.tree.2015.01.012%0Ahttps://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1047840X.2017.1373546%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.lindif.2016.07.011%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.paid.2017.06.011%0Ahttp://programme.exo>
36. Vieira MA da C e S, Lima AS, Costa CHN, Costa DL, Amaral E JL da S do, Batista FM de A, et al. Proposta de abordagem simplificada para suspeitas de meningites: relato de experiência de serviço de referência no estado do Piauí, 2007-2016. Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]. 2018;27(3):1–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000300601&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
37. Angelina L, Carvalho S. ÀS CONDIÇÕES SAZONAIS NO MUNICÍPIO DE MACEIÓ ENTRE 2007 E 2017. 2018;205–20.
38. Machado de Almeida B, Targa C, Batista C, Farias F, Oliveria J, Gonçalves L, et al. Interpretando O Líquor – Como Dados Epidemiológicos Podem Ajudar No Raciocínio Clínico. Rev Médica da UFPR [Internet]. 2016;3(1):13–8. Available from: <http://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/view/46381>
39. de Matos AKV. Artigo Original. Cad da FUCAMP [Internet]. 2010;10(12):1–17. Available from: www.fucamp.edu.br/editora/index.php/cadernos/article/download/134/120

40. Santos MS. ARTIGO ORIGINAL Perfil epidemiológico da meningite bacteriana no município de Vitória da Conquista – Bahia , no período de 2008 a 2015. 2018;33–9.
41. ARBUÉS MD. PERFIL ETIOLÓGICO DA MENINGITE BACTERIANA NO ESTADO DO TOCANTINS. 2018;
42. Catarina Estado de Santa, Saúde S de E da, Saúde S de V em, Epidemiológica D de V, Imunização G de V de DI e. Boletim Epidemiológico Mensal nº05/2018 – Vigilância da Doença Meningocócica. 2018;1–8.
43. Guimarães A, Wolfart M, Brisolara M, Dani C. O Laboratório Clínico e os Erros Pré-Analíticos. Rev HCPA. 2011;31(1):66–72.
44. Sztajn bok DC das N. Meningite bacteriana aguda. 2012;13(2):72–6. Available from:
http://revistadepediatriasoperj.org.br/Novo/revista/detalhe_artigo.asp?id=622
45. CI A, Descri G. (dvtr - Agravos Epidemiológicos) Doença Meningocócica. 2019;2019:4–6.
46. Saúde M da. Doenças infecciosas e parasitárias. Rev Inst Med Trop Sao Paulo [Internet]. 2010;33(4):286–286. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651991000400018&lng=pt&tlng=pt
47. Bagatini MD. MANIFESTAÇÕES ATÍPICAS DE MENINGITE BACTERIANA AGUDA APÓS OTITE MÉDIA AGUDA: relatos de casos.
48. Kohlenberger C. A Review of Inlet Air Cooling Systems for Increasing Gas Turbine Performance. IIAR Proc [Internet]. 1995;375–81. Available from: www.iiar.org
49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual De Vigilância Sanitária Sobre O Transporte De Material Bioógico. 2015; Available

from: <http://www.pncq.org.br/uploads/2015/noticias/Manual de Transporte de Material Biologico.pdf>

50. Secretaria do Estado de São Paulo. PROTOCOLO LABORATORIAL: MENINGITES BACTERIANAS Atualização – setembro de 2017 Acondicionamento, transporte e manuseio de cepas de. 2017;
51. Nacional A, Sanitária DV. para o Controle de Infecção Hospitalar. Microbiologia (Madrid). 2000.
52. Araujo MRE de. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. J Infect Control [Internet]. 2012;1(1):8–19. Available from: <http://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/12>
53. Prata F, Cabral M, Ventura L, Ferreira PR, Brito MJ. Recomendações da Sociedade de Infecçologia Pediátrica e da Sociedade de Cuidados Intensivos Pediátricos da SPP. :1–18.
54. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial. Coleta e Preparo da Amostra Biológica. Barueri, SP : Manole : Minha Editora. 2014. 263 p.
55. Aires CAM, Araujo CFM de, Nobre ML, Rusak LA, Assis UG de, Lopéz DCM, et al. Biossegurança em transporte de material biológico no âmbito nacional: um guia breve. Rev Pan-Amazônica Saúde [Internet]. 2015;6(2):73–81. Available from: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232015000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
56. Anvisa. Habilitação para Laboratórios de Microbiologia. Séries Temáticas - Laboratório. 2006;39.
57. Junior AB. Avaliação dos exames laboratoriais para o diagnóstico das meningites infecciosas no Estado de Sergipe, durante o período de 1997 a 2003. Rev do Inst ... [Internet]. 2006;65(3):217–21. Available from:

http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0073-98552006000300013&lng=pt&nrm=iso=pt

58. Oliveira PL de. USO DA PCR EM TEMPO REAL PARA DETERMINAR A FREQUÊNCIA DOS PRINCIPAIS AGENTES CAUSADORES DAS MENINGITES BACTERIANAS EM AMOSTRAS CLÍNICAS RECEBIDAS PELO INSTITUTO ADOLFO LUTZ NO PERÍODO DE JANEIRO A SETEMBRO DE 2010. 2011;0–81.
59. Marques DF, Carneiro OA, Madela NK, Pierre MK. Avaliação de métodos de diagnóstico de meningite bacteriana.
60. Bash E. Pesquisa de Biomarcadores e alvos terapêuticos para as meningites por meio de proteômica comparativa do líquido de pacinetes. PhD Propos. 2015;1.
61. Pereira JDS, Rabelo MS. Controle de qualidade e gestão da fase pré-analítica em laboratórios de análises clínicas Quality control and management of the preanalytical phase in clinical laboratories. :1–11.