

AVALIAÇÃO DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DOENÇA MENINGOCÓCICA EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL SENTINELA NO MUNICÍPIO DE CAMPINAS/SP, 1988 - 1991

Brigina KEMP*
Marilyn M. M. ROCHA**
Lygia Busch IVERSSON***

RIALA 6/820

KEMP, B.; ROCHA, M.M.M. & IVERSSON, L.B. - Avaliação do Diagnóstico Laboratorial da Doença Meningocócica em Pacientes Internados em um Hospital Sentinela no Município de Campinas/SP, 1988-1991. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 57 (1): 13-19, 1998.

RESUMO: A análise dos exames realizados em 65 casos de Doença Meningocócica internados no Hospital Álvaro Ribeiro, Campinas/SP, de 1988 a 1991, mostrou que em 56,9% dos casos foi possível identificar os sorogrupos da *Neisseria meningitidis*, onde houve predominância do meningococo sorogrupo B, e em 7,7% foi possível detectar somente o diplococo Gram negativo. Encontrou-se valores de positividade semelhante para bacterioscopia e cultura de líquido céfalo-raquidiano (LCR), 61,7% e 61,5% respectivamente. A maior positividade, na associação dos exames, foi encontrada na bacterioscopia e cultura, 74,5%, com valor aproximado na associação de bacterioscopia, cultura e imunoeletroforese cruzada (IEC), 73,8%. Os resultados das associações de bacterioscopia e IEC e de cultura e IEC foram mais baixos e semelhantes: 62,0% e 62,2% respectivamente. Foi baixa a positividade dos exames de IEC, 34,8%.

DESCRITORES: Doença Meningocócica; Diagnóstico Laboratorial; Campinas/SP

INTRODUÇÃO

Na vigilância epidemiológica das meningites é de fundamental importância, a identificação do agente etiológico. Não só a gravidade da doença está relacionada ao agente, como seu comportamento epidemiológico e principalmente sua profilaxia^{9,18}.

Com relação à Doença Meningocócica (D.M.) em especial, os diversos sorogrupos e sorotipos do meningococo, influenciam o tipo de infecção, se assintomática (caracterizando o estado de portador) ou sintomática, com diferenciado padrão em sua incidência, qual seja, endêmica ou epidêmica. Além disso, o conhecimento do tipo do meningococo prevalente em uma situação epidêmica é imprescindível para a adoção de medidas de controle, como a vacinação, uma vez que as vacinas são sorogrupo-específicas^{4,9,18}.

Durante a epidemia de Doença Meningocócica que atingiu o país na década de 70, especialmente a Grande

São Paulo^{11,16}, a campanha de vacinação contra os meningococos sorogrupos A e C realizada em 1975 atuou no decréscimo da doença que só voltou a atingir novamente índices de alerta, na Grande São Paulo, em 1986/1987, e índices epidêmicos em 1988⁴.

Em 1987 a Secretaria de Estado da Saúde, analisando esse aumento dos coeficientes de incidência, identificou que seria necessário uma melhoria da notificação e do diagnóstico etiológico da Doença Meningocócica. Propôs aos serviços de vigilância epidemiológica de alguns municípios que desenvolvessem junto a hospitais selecionados de acordo com a demanda da doença, um trabalho de prática de rotina laboratorial através da realização de bacterioscopia, cultura e imunoeletroforese-cruzada no LCR e/ou sangue de pacientes com diagnóstico clínico de meningite e/ou meningococcemia. Esses hospitais seriam considerados então, como "hospitais sentinela". (CAMARGO, M.C.C: comunicação pessoal, 1987).

* Do Grupo Municipal de Vigilância Epidemiológica, Secretaria Municipal de Saúde de Campinas

** Do Instituto Adolfo Lutz, Laboratório I de Campinas

*** Da Faculdade de Saúde Pública da USP

Em Campinas, naquela ocasião, a Vigilância Epidemiológica Estadual e Municipal e o Instituto Adolfo Lutz Regional (IAL) identificaram como um desses hospitais sentinela o Hospital Álvaro Ribeiro, onde se iniciou uma rotina de diagnóstico laboratorial e de notificação de casos.

A avaliação dessas atividades desenvolvidas de janeiro de 1988 a dezembro de 1991, subsídio importante para o conhecimento epidemiológico da doença e para o funcionamento do Sistema de Vigilância Epidemiológica, é objetivo do presente trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudou-se os 65 casos diagnosticados como Doença Meningocócica atendidos pelo Hospital Álvaro Ribeiro no período de 1 de janeiro de 1988 a 31 de dezembro de 1991.

Considerou-se como caso de Doença Meningocócica aquele paciente que obedeceu aos seguintes critérios estabelecidos pelo Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo¹⁰.

- 1) Quadro clínico de meningite apresentando pelo menos um dos seguintes exames laboratoriais positivos em relação ao meningococo: bacterioscopia, cultura e IEC, realizados no LCR e/ou sangue;
- 2) Não apresentar quadro de meningite, mas apresentar quadro febril toxêmico grave com manifestações hemorrágicas, compatíveis com o diagnóstico de meningococemia, apresentando ou não exames laboratoriais positivos para o meningococo;
- 3) Apresentar quadro de meningite associado às manifestações de meningococemia, apresentando ou não exames laboratoriais positivos para o meningococo.

Levantou-se os exames realizados pelo Instituto Adolfo Lutz - Regional Campinas para aqueles pacientes suspeitos de D.M. internados no Hospital Álvaro Ribeiro, utilizando-se as seguintes informações dos relatórios mensais daquele laboratório:

- data de entrada do material no laboratório
- nome do paciente
- idade
- sexo
- município de residência
- exames solicitados
- resultados

Verificou-se se o paciente havia sido notificado, e em caso positivo, acrescentou-se ao registro de cada um, a classificação final da respectiva ficha epidemiológica, de acordo com os critérios de confirmação de caso de D.M. do CVE. Se não houvesse a notificação, procedia-se a investigação daquele paciente, de acordo com a rotina da vigilância epidemiológica, e se fosse necessário, a notificação era feita.

Os parâmetros usados para a avaliação do diagnóstico laboratorial foram os seguintes

- 1- proporção em que foi possível identificar o agente etiológico e por qual método laboratorial;
- 2- proporção de positividade na associação dos métodos realizados: bacterioscopia, cultura e IEC.

Segundo a metodologia recomendada pelo Centro de Referência Nacional de Meningites, Instituto Adolfo Lutz - Ministério da Saúde³, procederam-se os seguintes exames no líquor e sangue dos casos suspeitos de Doença Meningocócica:

1 - Exame bacteriológico de líquor :

- a. Bacterioscopia do esfregaço do sedimento do LCR corado pelo método de Gram modificado por Hucker⁷
- b. Cultura de LCR - semeadura, no momento da colheita, de 4 a 5 gotas de LCR em ágar-chocolate a 5% (sangue de coelho) tendo como meio base o ágar Mueller Hinton. O meio de cultura semeado foi incubado o mais rápido possível a 35-37°C em ambiente de 5-10% de CO₂ e umidade. Havendo crescimento bacteriano, foram realizados esfregaços corados pelo método de Gram modificado por Hucker⁷. A presença de diplococo Gram negativo orientou a identificação pelos métodos usuais para meningococo: provas de oxidase, fermentação de açúcares (dextrose, maltose, lactose, levulose) aglutinação em lâmina com soros aglutinantes anti-meningococo grupo específico.

As bactérias que se apresentaram sob forma de diplococos Gram negativos, com prova de oxidase positiva, utilizando dextrose e maltose e aglutináveis por um dos soros específicos, foram consideradas como *Neisseria meningitidis*.

2 - Hemocultura: sangue colhido na hora da internação em caldo de "Brain Heart Infusion", em uma quantidade de 10 a 20% do volume do meio de cultura, e incubado a 35-37°C. Havendo crescimento bacteriano procedeu-se conforme foi descrito para a cultura de LCR.

3 - Pesquisa de antígenos de meningococo no LCR e soro, por IEC em ceclogel, segundo a técnica descrita por PALHARES & col.¹⁷ com três antissoros correspondentes às *N. meningitidis* dos grupos A, B e C.

Os antissoros aglutinantes e precipitantes para *N. meningitidis* foram preparados no Instituto Adolfo Lutz, Centro de Referência Nacional para Meningites, São Paulo, S.P.

4 - Pesquisa de antígenos de meningococo no LCR e soro, pelo teste de aglutinação pelo látex (LA) pela técnica de

aglutinação em lâmina (segundo as recomendações do fabricante). Os reagentes constituem-se de partículas de látex sensibilizadas por anti-soros específicos que possibilitam a detecção do antígeno correspondente.

Na época deste estudo, o teste de LA não era realizado como rotina pelo Instituto Adolfo Lutz; foi considerado a confirmação de um caso pelo teste de LA feito pelo laboratório do hospital.

RESULTADOS

Identificou-se a etiologia dos casos conforme a seguinte distribuição: 1 caso provocado pelo meningococo sorogrupo A (1.5%), 27 casos pelo sorogrupo B (41%), 8 casos pelo sorogrupo C (12.3%), 1 pelo W135 (1.5%) e 5 casos cuja definição foi somente por bacterioscopia (7.7%). Observou-se um percentual de 35.4% correspondente a 23 casos onde não foi possível identificar o agente etiológico (gráfico 1).

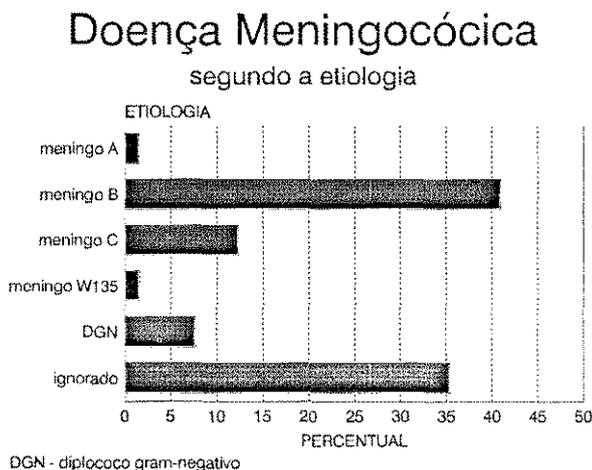


Gráfico 1 - Doença Meningocócica segundo a etiologia.

Fonte : SVE/CAMPINAS - IAL/SES

Para aqueles 23 pacientes onde não foi identificado o agente etiológico, em 18 (78.3%) foi realizado bacterioscopia do LCR, em 19 (82.6%) cultura de LCR, em 20 (86.9%) IEC de LCR e em 4 (17.4%) IEC no soro. Destes 23 doentes, 12 apresentavam meningite com meningococemia e 11 só meningococemia. Para os primeiros, a bacterioscopia de LCR foi feita em 10, a cultura e IEC de LCR em 11 deles, a cultura do sangue em 6 e IEC do soro foi realizada somente em 2 pacientes. Naqueles 11 pacientes com quadro clínico só de meningococemia (sem meningite) em somente 2 foi pesquisado o agente no sangue.

A tabela 1 mostra por qual método diagnóstico identificou-se o sorogrupo do meningococo. Nota-se ser a cultura do líquido o exame que diagnosticou a maioria deles. Embora a IEC do líquido não tenha definido um grande número de casos, ela esclareceu exclusivamente 3, sendo 1 do sorogrupo A e 2 do sorogrupo B. Para estes também foi realizada cultura, porém com resultados negativos. Encontrou-se 1 sorogrupo B em cultura de sangue; este mesmo exame no LCR apresentou-se negativo. Um dos casos devido ao sorogrupo C foi determinado por teste de aglutinação pelo látex no LCR, realizado no laboratório do próprio hospital. Os exames de cultura e IEC feitos no LCR deste paciente foram negativos.

Com relação ao percentual de positividade para cada um dos exames laboratoriais do LCR, é possível verificar na tabela 2, que a bacterioscopia e a cultura apresentaram positividade semelhante com 61.7% e 61.5% respectivamente; o resultado mais baixo foi da IEC com 34.8%. É importante relatar que a positividade da IEC em amostras de LCR nos casos onde a cultura resultou positiva, foi de 37,5% (9 IECs / 24 culturas) para o meningococo B e de 57,1% (4 IECs / 7 culturas) para o meningococo C.

A tabela 3, que expressa a positividade na associação dos métodos laboratoriais do LCR dos pacientes, mostra que o maior resultado foi encontrado com bacterioscopia e cultura de LCR (74.5%). Em seguida observou-se um resultado aproximado, 73.8%, quando se realizou conjuntamente a bacterioscopia, cultura e IEC. Os resultados mais baixos foram apresentados com a realização da bacterioscopia e IEC (62,0%) e a cultura com a IEC (62.2%).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Apesar da importância da identificação do agente etiológico da D.M. conforme já foi referido anteriormente, há dificuldades que independem da atuação do laboratório, seja porque não é coletado material para os exames que seriam necessários, seja porque, quando é colhido, muitas vezes é encaminhado de forma inadequada, dificultando a identificação do agente. Em muitos locais as dificuldades decorrem da falta de recursos para a realização dos exames ou para o encaminhamento do material aos laboratórios de referência.

No caso deste estudo, houve disponibilidade de recursos para a realização dos exames. A sede do laboratório de referência, o IAL Regional, é no próprio município, sendo que o município também conta com serviço municipalizado de vigilância epidemiológica onde atuavam profissionais capacitados e treinados para esta, e outras atividades. Além do que, era no Hospital Álvaro Ribeiro que se desenvolviam as atividades do hospital sentinela, dando-lhe a possibilidade de realização de

TABELA 1

Distribuição numérica e (percentual) de 37 casos de Doença Meningocócica com definição do sorogrupo do meningococo segundo o método diagnóstico que o definiu, Hospital Álvaro Ribeiro, Campinas/SP, período de 1988 a 1991

Exames	Sorogrupo A	Sorogrupo B	Sorogrupo C	Sorogrupo W 135
Liquor cultura	-	24 (88,9%)	7 (87,5%)	1 (100%)
IEC	1 (100%)	2 (7,4%)	-	-
aglutinação pelo latex	-	-	1 (12,5%)	-
SANGUE cultura	-	1 (3,7%)	-	-
IEC	-	-	-	-
TOTAL	1 (100%)	27 (100%)	8 (100%)	1 (100%)

“-”: negativo ou não realizado
Fonte: SVE/Campinas
IAL/SES

TABELA 2

Percentagem de positividade da cada um dos exames laboratoriais realizados no LCR dos pacientes com Doença Meningocócica, Hospital Álvaro Ribeiro, Campinas/SP, período de 1988 a 1991

RESULTADOS	BACTERIOSCOPIA	CULTURA	IEC
POSITIVO	29	32	16
NEGATIVO	18	20	30
TOTAL	47	52	46
POSITIVIDADE (%)	61,7	61,5	34,8

Fonte: SVE/Campinas
IAL/SES

TABELA 3

Percentagem de positividade na associação de exames laboratoriais no LCR de pacientes com Doença Meningocócica, Hospital Álvaro Ribeiro, Campinas/SP, período de 1988 a 1991

EXAMES	NÚMERO	POSITIVIDADE	
		%	TOTAL REALIZADO
BACTERIOSCOPIA + CULTURA	35	74,5	47
BACTERIOSCOPIA + IEC	26	62,0	42
CULTURA + IEC	28	62,2	45
BACTERIOSCOPIA + CULTURA + IEC	31	73,8	42

Fonte: SVE/Campinas
IAL/SES

bacterioscopia, cultura e IEC para qualquer caso suspeito de meningite ou meningococemia que ali viesse a ser internado.

Assim, nos 65 casos de DM internados naquele hospital e que tiveram material encaminhado ao IAL, foi possível identificar o agente etiológico com sorogrupo em 56,9% dos casos e em 7,7% foi possível detectar o diplococo Gram negativo na bacterioscopia, ficando 35,4% dos casos sendo considerados como D.M. apenas pelo critério clínico.

É interessante comentar que não foi somente pela falta de realização de exames que não se verificou a presença da *Neisseria meningitidis*. Para a maioria daqueles casos que permaneceram sem a identificação do agente, foi realizado bacterioscopia e/ou cultura e/ou IEC no LCR, mas em poucos foi feita a hemocultura e IEC no sangue. A análise dos casos deste grupo (sem identificação do agente) e que apresentaram somente meningococemia, mostrou que mesmo sem meningite foi feito a punção do LCR na maior parte deles e em poucos casos foi colhido sangue. Isto mostra um despreparo dos profissionais médicos em relação aos exames a serem realizados, com tendência exagerada para realizar punção líquórica.

Apesar destas críticas, sabemos, em função destes três anos de trabalho acompanhando a ocorrência da Doença Meningocócica em Campinas, que este percentual de casos com identificação do agente etiológico é satisfatório quando comparado com outros serviços. CAMARGO⁵ refere no Município de São Paulo que, no período 1988-1993, em 39% dos casos de DM foi possível identificar o sorogrupo. Em outros países observam-se percentuais maiores de identificação de sorogrupos. Assim, SAMUELSON et al.²⁰ referem na Dinamarca, no período 1980-1988, 79% dos casos notificados com diagnóstico por cultura, 96% dos quais sorogrupados; PINNER et al.¹⁹ referem em seis áreas dos Estados Unidos, em 1986 e parte de 1987, 71% dos casos com informação sobre o sorogrupo; no Canadá²², em 1985, identificou-se o sorogrupo em 60% dos casos e em 1992, em 88%.

A positividade dos exames de líquido analisados separadamente mostrou-se maior na bacterioscopia, com valor bem próximo ao da cultura. A positividade mais baixa foi verificada na IEC.

É importante salientar que, nos casos referidos neste estudo, houve uma predominância do meningococo sorogrupo B (41,5%) seguido do sorogrupo C (12,3%); acompanhando o perfil epidemiológico do Município como um todo, neste mesmo período¹². Podemos relacionar o encontro da menor positividade na IEC com o relato de alguns autores sobre problemas com a sensibilidade da IEC para a detecção do polissacáride do meningococo B, não obtendo sucesso na pesquisa deste antígeno, mesmo quando a cultura é positiva. A detecção da *N. meningitidis* B em fluidos corpóreos tem sido dificultada pela ausência

de um bom anti-soro grupo específico devido a pouca imunogenicidade deste polissacáride bacteriano^{2, 8, 21}. LEVY et al.¹³, para os casos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, também encontraram menor positividade na IEC de LCR (60,3%) comparada com a positividade da cultura e bacterioscopia (respectivamente 67,9% e 71,6%).

DENIS et al.⁶, estudaram a positividade de métodos laboratoriais para *Neisseria meningitidis* A e C, *Haemophilus influenzae* b e *Streptococcus pneumoniae*, para casos hospitalizados em Dakar, Senegal. O maior percentual de resultados positivos foi na IEC de LCR (90,0%), seguidos da bacterioscopia (80,4%) e cultura (82,0%). No entanto a IEC demonstrou resultados mais satisfatórios para o *H. influenzae* e para o *S. pneumoniae* que para a *N. meningitidis*. Para os dois primeiros agentes os resultados foram respectivamente de 94,5% e 90,1%, para o meningococo foi de 72,5% para o sorogrupo A e 71,2% para o sorogrupo C.

MELLES et al.¹⁵ indicam alguns fatores que podem influir na viabilidade das bactérias interferindo no resultado de cultura, principalmente do meningococo, tais como: volume do líquido semeado, condições de conservação e transporte do material e a ação dos antimicrobianos utilizados pelo paciente antes da punção de LCR. Em função disto, recomendam realização de exames imunológicos complementares no diagnóstico de meningites bacterianas, priorizando o método de IEC.

A interferência dos antibióticos no diagnóstico etiológico das meningites bacterianas foi analisada por MELLES et al.¹⁴. Em 60% das amostras foi identificado o agente etiológico pela bacterioscopia ou por IEC, ficando os demais sem identificação. Os mesmos autores concluíram que a presença de antibióticos no líquido prejudica a identificação do agente etiológico, assim como a concentração destes diminui a positividade dos exames. Por estas dificuldades encontradas, para que se obtenha bons resultados em cultura, assim como para se conseguir diagnósticos mais rápidos das meningites bacterianas é que se têm enfatizado a utilização dos métodos de IEC e látex realizados no LCR, os quais permitem também a identificação do sorogrupo no caso de Doença Meningocócica. No entanto, na fase inicial da doença, antígenos bacterianos podem não estar ainda presentes no LCR, conduzindo a um teste imunológico negativo.

ALKMIN¹, MELLES et al.^{14,15} e LEVY et al.¹³ têm recomendado a utilização de métodos laboratoriais associados para elevar o número de casos com o agente etiológico identificado. Mas, para que se consiga resultados laboratoriais mais específicos do meningococo, com a identificação de seu sorotipo, subtipo, imunotipo e complexo, é fundamental a realização da cultura, permitindo assim maior compreensão da epidemiologia da Doença Meningocócica.

KEMP,B.; ROCHA, M.M.M. & IVERSSON, L.B. - Laboratorial diagnosis evaluation of meningococcal disease in hospitalized patients of a observed hospital in Campinas/SP, Brasil, 1988-1991. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 57(1): 13-19, 1998.

ABSTRACT: The analysis in the exams carried out in 65 patients with the meningococcal disease, reported by Alvaro Ribeiro Hospital, Campinas/SP, showed that in 56,9% of the cases it was possible to identify the serogroups of *Neisseria meningitidis* and the predominancy of serogroup B, and 7,7% it was possible to detect diplococcus Gram negative. This study shows that the positivity between bacterioscopy and culture of cerebrospinal fluid (CSF) was similar, 61,7% and 61,5% respectively. The highest positivity in the exam associations, was 74,5% found in bacterioscopy and culture. A similar value, 73,8%, was observed in bacterioscopy, culture and counterimmunoelectrophoresis (CIE). The results of bacterioscopy and CIE association and also culture and CIE were lower, 62,0% and 62,2% respectively. The positivity of the counterimmunoelectrophoresis exam was low, 34,8%.

DESCRIPTORS: Meningococcal Disease, Laboratorial Diagnosis, Campinas/SP

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALKMIN, M. G. A.; LANDGRAF, I. M. & MELLES, C. E. A. Avaliação de látex comparativamente à cultura e à imunoelectroforese cruzada no diagnóstico de meningites bacterianas. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 55 (1): 19-24, 1995.
2. ALKMIN, M.G.A.; LANDGRAF, I.M. & VIEIRA, M.F.P. Contribuição da imunoelectroforese cruzada em líquido cefalorraquidiano e/ou soro no diagnóstico de meningites bacterianas. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 56 (1) : 13-17, 1996.
3. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE AÇÕES BÁSICAS DA SAÚDE. DIVISÃO NACIONAL DE LABORATÓRIOS DE SAÚDE PÚBLICA - Normas Técnicas para o diagnóstico das meningites bacterianas. Brasília. Centro de documentação do Ministério da Saúde, 1986, 49 (série A: Normas e Manuais Técnicos, 32).
4. CAMARGO, M. C. C. & HIDALGO, N. T. R. Doença Meningocócica: A vacina contra o meningococo B e a situação atual na Grande São Paulo. *Imunizações - Atualização. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Unicef*, 2 (2) : 161-167, 1989.
5. CAMARGO, M. C. C. Doença meningocócica no Município de São Paulo, no período de 1979 a 1993, endemia e epidemia, São Paulo, 1996 [Dissertação de Mestrado, Faculdade de Saúde Pública da USP].
6. DENIS, F.; SALNIER, M.; CHIRON, J.P. Diagnostic étiologique rapide des meningites purulentes par agglutination passive indirecte de particules de latex et par contre-immuno-électrophorèse: expérience et perspectives. *Bull. de l'Organisation mondiale de la Santé*, 59 (1) : 143-151, 1981.
7. FINEGOLD, S.M. & MARTIN, W.J. Diagnostic microbiology, 6th ed. St. Louis, Mosby, 1982, 655-656.
8. GHANASSIA, J.P.; SLIM, A.; BERGNONE-BEREZIN, E. & MODAI, J. Failure of diagnosing group B meningococcal meningitidis by immunoelectrophoresis. *Scand. J. Infect. Dis.*, 9 : 313-314, 1977.
9. GOLD, R. Clinical aspects of meningococcal disease. in Vedros N. A., *Evolution of meningococcal disease*. Flórida, CRC Press, 1987, p. 69-99.
10. GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO, SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. *Treinamento Básico em Vigilância Epidemiológica, Meningites*, 1986.
11. IVERSSON L. B. Aspectos epidemiológicos da meningite meningocócica no Município de São Paulo (Brasil) no período de 1968 a 1974. *Rev. Saúde públ., S. Paulo*, 10 : 1-16, 1976.
12. KEMP, B. Aspectos epidemiológicos e diagnóstico laboratorial da Doença Meningocócica no Município de Campinas/SP no período de 1988 a 1993, São Paulo, 1994 [Dissertação de Mestrado, Faculdade de Saúde Pública da USP].
13. LEVY, C.E. et al. Contraimmunoelectroforese e hemaglutinação passiva como métodos complementares para o estudo da infecção meningocócica. *Rev. Inst. Med. Trop.*, 23 (6) : 256-259, 1981.
14. MELLES, C.E.A.; RAMIRES, M.R.N.; DINIZ, J. M.P.; ADELINO, M.G.F.; TAUNAY, A.E.; ROSSI, C.V. Estudo comparativo de métodos diagnósticos das meningites purulentas. *Rev. Inst. Med. Trop.*, 20: 202-207, 1978.
15. MELLES, C.E.A.; LANDGRAF, I.M.; FARACO, M.L.; BOSCARDINI, N.B. Valorização da cultura, bacterioscopia e da imunoelectroforese cruzada no diagnóstico das meningites. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 49: 61-67, 1989.

16. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA NACIONAL DE SAÚDE COMISSÃO NACIONAL DE CONTROLE DA MENINGITE - Doença meningocócica(meningite meningocócica e meningococemia). Vigilância Epidemiológica e Controle, 1975.
17. PALHARES,M; GELLI,D.S.; ALMEIDA,M.C.R.; MELLES,C.E.A.; TAKEDA,A.E. & TAUNAY,A.E. Pesquisa de polissacaride de *Neisseria meningitidis* do grupo C no líquido cefalorraquidiano por imunoeletoforese cruzada em acetato de celulose. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 33 : 85-89, 1973.
18. PELTOLA, H. Meningococcal disease : Still with us, *Rev. Infect. Dis.*, 5(1):71-91, 1983.
19. PINNER, R.W. apud CAMARGO, M.C.C. Meningococcal disease in the United States. 1986. *J. Infect. Dis*, 164 : 368-374, 1991. In: Doença meningocócica no município de São Paulo, no período de 1979 a 1993. Endemia e epidemia. São Paulo, 1996. [Dissertação de mestrado - Faculdade de Saúde Pública da USP].
20. SAMUELSSON, S.; GUSTAUSEN, S.; RONNE, I. Epidemiology of meningococcal disease in Denmark 1980-1988. *Scand. J. Infect. Dis.*, 23: 723-730, 1991.
21. TILTON, R. C.; DIAS, F. & RYAN, R. W. Comparative evaluation of three commercial products and counterimmunoelectrophoresis for the detection of antigens in cerebrospinal fluid. *J. Clin. Microbiol.*, 20 : 231-234, 1984.
22. WHALEN, C.M.; HOCHIN, J.C.; RYAN, A. & FRASER, A. et al. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada. *JAMA*, 273 (5): 390-394, 1995.

Recebido para publicação em 10/09/97

