

AVALIAÇÃO DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DOENÇA MENINGOCÓCICA PELOS LABORATÓRIOS REGIONAIS DO INSTITUTO ADOLFO LUTZ

Marilu Mendes Moscardini ROCHA*
Maria Regina Novaes Ramires ESPER**
Suzel Nogueira NEME***
Marta Inês Cazentini MEDEIROS****
Regina Ruivo Ferro e SILVA*****
Antonio Luiz Vicente ARREAZA*****
Waldemar EBNER FILHO*****
Ivete A.Zago Castanheira de ALMEIDA*****
Margarida Georgina BASSI*****
Eliani ARAÚJO*****

RIALA 6/848

ROCHA., M.M.M., ESPER, M.R.N.R., NEME, S.N., MEDEIROS, M.I.C., SILVA, R.R.F., ALMEIDA, I.A.Z.C., BASSI, M.G., ARREAZA, A.L.V., EBNER FILHO, W., ARAÚJO, E. Avaliação do diagnóstico laboratorial da doença meningocócica pelos laboratórios regionais do Instituto Adolfo Lutz. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 58 (1): 33-39, 1999.

RESUMO: 31.833 amostras de líquido céfalo-raquidiano foram processadas nos Laboratórios Regionais de Campinas, Presidente Prudente, Ribeirão Preto, Santo André, Santos, São José do Rio Preto e Sorocaba, no período de 1989 a 1995. A metodologia utilizada para transporte, sementeira e identificação do agente etiológico foi a recomendada pelo Centro Nacional de Referência para meningite, Instituto Adolfo Lutz, Ministério da Saúde. Foram diagnosticados um total de 1.748 casos de meningite meningocócica. Destes, 91 (5,20%) casos foram definidos somente pela bacterioscopia e 24 (1,54%) cepas de *Neisseria meningitidis* não puderam ser sorogrupadas. Das 1630 cepas de *Neisseria meningitidis* sorogrupadas, o sorogrupo mais frequente foi o B com 848 (52,02%), seguido de 743 (45,58%) C, 30 (1,84%) W135, 3 (0,18%) Y e 1 (0,06%) X. É digno de nota a ocorrência de 5 casos de meningococo A, exclusivamente diagnosticados pela reação de imunoeletroforese cruzada. A maior positividade foi encontrada na cultura (87,4%), seguida pela bacterioscopia (75,3%) e imunoeletroforese cruzada (54,8%). A variação sazonal dos casos foi como esperado, com alta incidência no inverno. A melhoria do diagnóstico etiológico e das ações de vigilância da doença meningocócica foi demonstrada pelo aumento progressivo no número de casos diagnosticados pelos laboratórios desde 1989.

UNITERMOS: doença meningocócica, meningite meningocócica, métodos diagnóstico, sorogrupo, líquido.

INTRODUÇÃO

A doença meningocócica (DM) tem sido descrita desde o século XVI e continua sendo um sério problema

de Saúde Pública pela alta taxa de morbidade e mortalidade com a qual está associada. Epidemias acometem países de diferentes níveis sócioeconômicos¹⁹.

No Brasil, a DM foi observada pela primeira vez

* Laboratório Regional de Campinas,
** Laboratório Regional de Presidente Prudente,
*** Laboratório Regional de Ribeirão Preto,
**** Laboratório Regional de Santo André,
***** Laboratório Regional de Santos,
***** Laboratório Regional de São José do Rio Preto,
***** Laboratório Regional de Sorocaba.

em São Paulo em 1906 mantendo-se sob forma endêmica até 1945²³, quando se iniciou uma epidemia que teve seu pico em 1947 e foi causada pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo A, segundo relato de Gomes e colaboradores¹³.

Na década de 70, o Brasil vivenciou duas extensas epidemias. A primeira foi provocada pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo C e a segunda pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo A. Após a campanha de vacinação contra os sorogrupos A e C realizada em 1975, a incidência desta morbidade voltou a níveis endêmicos, porém, atingiu novamente índices de alerta na Grande São Paulo em 1986/1987. Esta nova epidemia, causada pela *Neisseria meningitidis* sorogrupo B, atingiu índices epidêmicos em 1988^{7 9 10 17}. A doença meningocócica apresentou no entanto, algumas alterações na Grande São Paulo a partir de 1989. A proporção de *Neisseria meningitidis* C passou de 9% em 1986 a 14% em 1989, atingindo a proporção de 46% dos casos da doença diagnosticados laboratorialmente, em 1990⁸.

A manutenção de um sistema rigoroso de Vigilância Epidemiológica apoiado ao diagnóstico laboratorial é essencial no sentido de avaliar a tendência real da doença através da determinação dos sorogrupos e outros marcadores epidemiológicos incidentes^{14 20}.

Diante da suspeita clínica de meningite, o exame laboratorial do líquido cefalorraquidiano (LCR) é o suporte para o diagnóstico e tratamento adequados do paciente, e indicação de quimioprofilaxia aos comunicantes. Assim, os resultados de exames laboratoriais passam a ser tão importantes quanto outras variáveis na avaliação epidemiológica da doença, inclusive, do ponto de vista da qualidade dos serviços e do Sistema de Vigilância Epidemiológica^{1,16,22}.

O exame bacterioscópico é um diagnóstico presuntivo de grande importância na orientação terapêutica. A pesquisa de antígenos polissacarídeos pela reação de aglutinação pelo látex e de precipitação pela imuno-elektroforese cruzada (IEC) permite a determinação do sorogrupo do meningococo e fornece diagnósticos diferenciais mais rápidos das meningites bacterianas. Mas, para que se consiga resultados laboratoriais mais específicos do meningococo, como a sensibilidade aos agentes antibacterianos, a identificação de seu sorogrupo, sorosubtipo, imunotipo e ainda o seu tipo eletroforético, é de fundamental importância o isolamento do agente etiológico pela cultura, pois somente desta forma é que se permite a melhor compreensão da epidemiologia da doença meningocócica¹⁴.

A rede de Laboratórios de Saúde Pública tem papel fundamental na elucidação dos agentes etiológicos das meningites bacterianas, pois utiliza metodologia laboratorial padronizada, e a sua distribuição geográfica permi-

te o trabalho mais articulado com as Vigilâncias Epidemiológicas Regionais.

Com o objetivo de analisar aspectos do comportamento da DM com fundamento em dados da Rede de Laboratórios Regionais do Instituto Adolfo Lutz, foi realizado um estudo retrospectivo do período de 1989 a 1995, relacionando a proporção de casos suspeitos que puderam ser confirmados por bacterioscopia, cultura e IEC à identificação dos diferentes sorogrupos da *Neisseria meningitidis* e sua distribuição em áreas geográficas distintas do Estado de São Paulo.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo realizado no período de 1989 a 1995, envolveu os Laboratórios Regionais de Campinas, Presidente Prudente, Ribeirão Preto, Santo André, Santos, São José do Rio Preto e Sorocaba. Foram analisadas 31.883 amostras de LCR de casos suspeitos de meningite, procedentes das respectivas regiões.

Estudou-se os 1748 casos confirmados laboratorialmente como DM, considerando como caso confirmado, aquele paciente que apresentou sintomas clinicamente compatíveis com a identificação de *N.meningitidis* ou seu antígeno a partir do exame de LCR ou seja, apresentou pelo menos um dos exames laboratoriais positivos em relação ao meningococo.

A avaliação do diagnóstico laboratorial se baseou na proporção em que foi possível identificar o agente etiológico e através de qual método.

Os exames utilizados no diagnóstico laboratorial da meningite meningocócica foram: bacterioscopia, cultura e IEC.

Para a bacterioscopia, a coloração utilizada foi o método de Gram, modificado por Hucker, com centrifugação do LCR caso se apresentasse límpido ou levemente turvo.

Para a realização da cultura o LCR foi imediatamente semeado (5 a 10 gotas) em tubos de ágar Mueller-Hinton chocolate 5% (sangue de carneiro) os quais foram incubados em atmosfera de 5% a 10% de CO₂ e umidade, a 37°C, durante 24 a 48 horas. Após o isolamento da bactéria procedeu-se à sua identificação pelos métodos usuais, sendo que no caso de meningococo foram: bacterioscopia pelo método de Gram, prova de oxidase, utilização de açúcares (dextrose, maltose, levulose, lactose) e aglutinação em lâmina com soros aglutinantes anti meningococo grupo específico⁶.

Foram consideradas como *Neisseria meningitidis*, as bactérias que se apresentaram sob a forma de diplococos Gram negativos com prova de oxidase positiva, utilizando dextrose e maltose.

A pesquisa de antígenos de meningococo no LCR pela IEC foi realizada em fita de acetato de celulose usando tampão barbital, pH 8,6, força iônica 0,05, sob a amperagem constante de 30 mA por 10 minutos. As fitas foram lavadas durante uma hora em solução salina 0,85%, coradas com Ponceau S por 5 minutos e descoradas em ácido acético a 5%^{6,18}.

Soros aglutinantes e precipitantes anti *Neisseria meningitidis* sorogrupos A, B e C, e antígenos específicos utilizados neste estudo foram produzidos na Divisão de Biologia Médica do IAL Central, São Paulo.

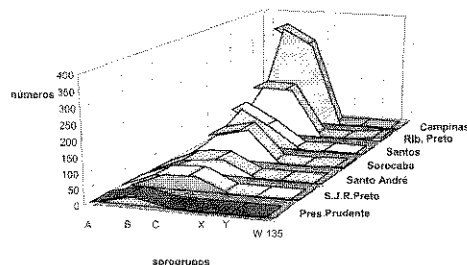
TABELA 1

População de abrangência das regiões estudadas e número de DM em relação ao número de amostras analisadas, no período de 1989 a 1995.

Cidades da Região	População de Amostras	Total de N ^o (%)	Casos
Campinas	4.732.341	8901	688 (7,73)
Ribeirão Preto	2.718.066	3376	376 (11,14)
Santos	1.308.813	2042	231 (11,31)
Sorocaba	2.168.691	4287	192 (4,48)
Santo André	2.235.890	4172	119 (2,85)
S.J.Rio Preto	1.197.264	7742	104 (1,34)
Pres. Prudente	639.326	1363	38 (2,79)
Total	-	31883	1748 (5,48)

GRÁFICO 1

Distribuição de casos de doença meningocócica confirmados pelos Lab. Regionais do Instituto Adolfo Lutz segundo o sorigrupo, no período de 1989 e 1995.



RESULTADOS

A população das regiões de abrangência de cada um dos Laboratórios Regionais, o número total de amostras de LCR analisadas, bem como o total de casos de doença meningocócica confirmados nestes laboratórios estão expressos na tabela 1.

A distribuição dos casos de DM, segundo sorogrupo, confirmados pela Rede de Laboratórios Regionais do IAL está representada no gráfico 1.

No período de 1989 a 1995, verificou-se um aumento crescente do número de amostras processadas e de diagnósticos positivos, considerando as várias regiões do Estado que participaram do trabalho.

De um total de 31.883 amostras de LCR analisados, foram diagnosticados 1.748 casos de DM, sendo que 91 (5,20%) casos foram definidos apenas por bacterioscopia e 27 (1,54%) cepas de *Neisseria meningitidis* não puderam ser sorogrupadas. Das 1.630 cepas de *Neisseria meningitidis* sorogrupadas verificou-se maior frequência para o sorogrupo B com 848 (52,02%) cepas, seguido de 743 (45,58%) C, 30 (1,84%) W135, 3 (0,18%) Y e 1 (0,06%) X. Deve ser comentada a ocorrência de 5 casos de *N. meningitidis* do sorogrupo A (tabela 2).

TABELA 2

Distribuição dos casos de DM confirmados pelos laboratórios regionais do Instituto Adolfo Lutz, segundo bacterioscopia e sorogrupo dos meningococos, no período de 1989 a 1995.

ANO	Total amostras	Total de casos Positivos	Sorogrupos						Não sorogrupados	DGN
			A	B	C	X	Y	W135		
1989	3881	118	1	79	22	-	-	4	5	7
1990	3688	193	1	116	58	-	-	4	4	10
1991	4928	266	1	100	144	-	-	5	3	13
1992	4813	227	1	101	102	-	2	2	5	14
1993	4097	305	-	136	144	1	1	8	3	12
1994	5071	301	1	150	120	-	-	4	2	24
1995	5405	338	-	166	153	-	-	3	5	11
TOTAL	31883	1748	5	8	743	1	3	30	27	91

TABELA 3

Porcentagem de positividade de cada um dos exames laboratoriais em relação ao número de amostras de LCR, de casos suspeitos de DM encaminhados aos Laboratórios Regionais do Instituto Adolfo Lutz / 1989 a 1995.

RESUL-TADOS	BACTERIOS-COPIA	CULTURA	IEC
POSITIVO	758	1337	717
NEGATIVO	248	193	592
TOTAL	1006	1530	1309
POSITIVIDADE	75,3 %	87,4 %	54,8 %

A tabela 3, demonstra a positividade para cada um dos exames laboratoriais do LCR onde é possível verificar que a cultura apresenta maior positividade (87,4%), seguida pela bacterioscopia (75,3%) e a IEC (54,8%).

É importante relatar que a positividade da IEC em amostras de LCR dos casos em que a cultura resultou positiva foi de 43% (307 IEC/714 culturas) para o meningococo B e de 72,6% (405 IEC / 558 culturas) para o meningococo C. Ainda de acordo com estes dados, salientamos que os 5 meningococos do sorogrupo A foram determinados exclusivamente pela reação sorológica (IEC).

A variação temporal dos casos da doença meningocócica obedece à sazonalidade sendo acentuada nos meses de inverno 618 (35,35%), seguido da primavera 459 (26,26%), caindo no verão 288 (16,48%) e voltando a demonstrar crescimento no outono 383 (21,91%).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O diagnóstico etiológico das meningites bacterianas oferece vantagens significativas em nível clínico no direcionamento de terapia antimicrobiana e na projeção eventual da doença.

Determinados sorotipos do meningococo geralmente estão associados a doença invasiva, enquanto que outros são observados em portadores, sendo fundamental para a adoção de medidas de controle o conhecimento dos diversos sorogrupos e sorotipos¹⁴.

Apesar do trabalho articulado entre a Rede de Laboratórios de Saúde Pública e as Vigilâncias Epidemiológicas Regionais visando a identificação do agente etiológico da DM, existem dificuldades, seja porque não

são colhidos materiais necessários para os exames laboratoriais, ou por falta de recursos para encaminhamento desses materiais aos laboratórios de referência.

Conforme foi observado por MELLES et al.¹⁶, maiores dificuldades são encontradas no diagnóstico laboratorial quando o liquor colhido é semeado e transportado de forma inadequada, o que facilita a desintegração dos microorganismos, dificulta a leitura do exame bacterioscópico e o desenvolvimento em meios de cultura próprios. O uso de antibiótico prévio, da mesma forma, irá interferir na interpretação de um esfregaço corado e principalmente na positividade da cultura¹⁵.

Mesmo convivendo com as dificuldades citadas, o trabalho desenvolvido pela Rede de Laboratórios Regionais do Instituto Adolfo Lutz veio contribuir para uma análise mais segura do perfil epidemiológico da DM no interior do Estado de São Paulo. Segundo dados da Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretária da Saúde do Estado de São Paulo, foi observado um aumento no total da determinação dos sorogrupos de DM no interior do Estado de São Paulo, no período de 1989 a 1995, a que se refere este estudo. Em 1989, determinou-se o sorogrupo em 36% dos casos de doença meningocócica, enquanto que em 1995 foram sorogrupoados 53,7% do total de casos.

É importante, porém, salientar as possíveis limitações destes dados obtidos de Vigilância. Embora eles possam fornecer a curva de tendência da DM, os casos não notificados limitam a análise do comportamento epidemiológico da doença. Apesar de ser compulsória a notificação dos casos suspeitos de meningite em todo território nacional, é certo que existem subnotificações. Por outro lado, entre os casos confirmados clinicamente pela presença de meningococcemia, pode haver alguns que sejam de outra etiologia bacteriana.

Camargo⁹ relata que no município de São Paulo, no período de 1988 a 1993, somente em 39% dos casos de DM foi possível identificar o sorogrupo. Por outro lado, Kemp¹⁴ refere a identificação do agente etiológico com sorogrupo em 56,9% dos casos de DM internados em hospital no município de Campinas, interior do Estado de São Paulo, no período de 1988 a 1991.

Em outros países, observam-se percentuais maiores de identificação dos sorogrupos. WHALEN et al.¹⁶ referem que no Canadá em 1985, 60% dos casos de DM foram sorogrupoados, percentual este que aumenta para 88% em 1992. PINNER et al.²¹ referem em seis áreas dos Estados Unidos da América, no período de 1986 a 1987, 71% dos casos de DM com informação sobre sorogrupo.

No período deste estudo, houve predominância do meningococo B seguido do C, acompanhando o perfil epidemiológico da DM no Brasil como um todo, de acor-

do com dados do Ministério da Saúde³ e em algumas regiões em especial, como o município do Rio de Janeiro, onde, segundo GAMA et al.¹² houve predominância de 80% do meningococo B nos casos sorogrupo B no período de 1987 a 1994. No Laboratório Central do Estado de Santa Catarina, observou-se que, no período de 1981 a 1996, o sorogrupo B correspondia a 65 % dos casos sorogrupo B⁵. De um modo geral, na década de 80 a grande parte dos casos de DM registrados no mundo, foram causados pelo meningococo B²⁴. Em países da África, epidemias têm sido causadas pelo sorogrupo A^{4,25}.

A positividade dos exames de LCR analisados mostrou-se maior na cultura, seguida da bacterioscopia, com valores mais baixos verificados na IEC. O índice de positividade conseguido na cultura (87,4%) pode ser considerado como ótimo desempenho das atividades propostas para melhoria do diagnóstico laboratorial da DM.

Alguns autores como ALKMIN² e GHANASSIA¹¹ relatam problemas com a sensibilidade da IEC para detecção do polissacáride do meningococo B, às vezes, 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 potente antissor grupo específico devido a pouca imunogenicidade deste polissacáride bacteriano. A IEC apesar de não ser um método muito sensível, apresenta uma boa especificidade e pode revelar, neste estudo, 54,8% dos casos de DM. Para a Rede de Laboratórios de Saúde Pública, no nosso entender ainda é um exame que deve ser realizado, até mesmo como triagem para aplicação de outros métodos indiretos de diagnóstico com maior sensibilidade, desde que a cultura seja negativa. Esta nossa sugestão se baseia no fato de que os antissoros para aplicação do teste são fornecidos gratuitamente pelo Instituto Adolfo Lutz e que em uma tira de acetato de celulose podem ser realizados até cinco testes. Desta forma não irá onerar em muito o laboratório desde que se tenha o equipamento necessário e o técnico bem treinado.

Deve-se salientar que na fase inicial da doença, antígenos bacterianos podem não estar ainda presentes no LCR, conduzindo a um teste imunológico negativo; torna-se então necessário associar sempre os métodos imunológicos para pesquisa de antígenos às técnicas bacteriológicas clássicas. A realização da cultura é imprescindível para o conhecimento do perfil epidemiológico das cepas circulantes, gerando conhecimentos e informações fundamentais ao controle da DM.

Vários autores^{1,14,15,16} têm recomendado a utilização de métodos laboratoriais associados para elevar o número de casos com o agente etiológico identificado. Para o aprimoramento das ações relativas ao laboratório quanto ao estudo epidemiológico da DM é primordial a conscientização do pessoal médico, no sentido de que sejam solicitados todos os exames necessários para o diagnóstico completo dos casos suspeitos, assim como, a adequação dos serviços médicos na realização da coleta, semeadura, transporte e conservação dos meios biológicos da melhor forma possível. São medidas que vêm contribuir de maneira essencial para a eficiência dos métodos de diagnóstico e confiabilidade dos resultados.

Este aprimoramento já pode ser observado com o aumento dos casos diagnosticados da DM a partir de 1989, que com certeza se deu pela maior integração entre a clínica, o laboratório e a epidemiologia.

Esta hipótese pode ser confirmada pelo aumento de casos diagnosticados pela cultura, o que significa que houve maiores cuidados com o LCR e ainda pelo fato de que nestes anos do estudo, para efeito de comparação, nenhuma modificação foi efetuada pelo laboratório nos métodos utilizados para o diagnóstico das meningites bacterianas.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao Dr. Carmo Elias Andrade Melles pelas sugestões e leitura do texto.

ROCHA., M.M.M., ESPER, M.R.N.R., NEME, S.N., MEDEIROS, M.I.C., SILVA, R.R.F., ALMEIDA, I.A.Z.C., BASSI, M.G., ARREAZA, A.L.V., EBNER FILHO, W., ARAÚJO, E. - Laboratorial diagnosis evaluation of meningococcal disease by the regional laboratories of Instituto Adolfo Lutz. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 58 (1), 33-39, 1999.

ABSTRACT: 31,883 samples of cerebrospinal fluid were processed in the regional laboratories of Campinas, Presidente Prudente, Ribeirão Preto, Santo André, Santos, São José do Rio Preto, and Sorocaba from 1989 to 1995. The methodology used for transport, inoculation and identification of ethiological agent was that recommended by the National Reference Center for Meningitis, Instituto Adolfo Lutz, Health Ministry. A total of 1.748 positive cases of meningococcal meningitis were diagnosed. Ninety-one of these cases (5.20%) were defined only by bacterioscopy and 24 strains of *Neisseria meningitidis* (1.54%) were not serogrouped. Among the 1.630 strains of *Neisseria meningitidis* serogrouped, the most frequent group was B with 848 (52.02%) strains, followed by 743 (45.58%) C, 30 (1.84%) W135, 3 (0.18%) Y and 1 (0.06%) X. A noteworthy fact was the occurrence of 5 cases of meningococci of serogroup A exclusively diagnosed by the counterimmunoelectrophoresis reactions (CIE). The highest positivity was observed in culture (87.4%) followed by microscopy examination (75.%) and CIE (54.8%). The seasonal variation of the cases was as expected, with a higher incidence in winter. The improvement of the ethiological diagnosis and of surveillance actions of meningococcal disease was demonstrated by the progressive increase in number of cases diagnosed by laboratory, since 1989.

KEYWORDS: Meningococcal disease, Meningococcal meningitis, diagnosis methods, serogroup, cerebrospinal Fluid.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALKMIN, M.G.A.; LANDGRAF, I.M. & MELLES, C.E.A. Avaliação do Teste de Látex comparativamente à cultura e à Imunoelectroforese Cruzada no diagnóstico de meningites bacterianas. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, **55**: 19-24, 1995.
2. ALKMIN, M.G.A.; LANDGRAF, I.M. & VIERIA, M.F.P. Contribuição da Imunoelectroforese Cruzada em líquido cefalorraquidiano e/ou soro no diagnóstico de infecções por *Neisseria meningitidis* grupo B no Brasil. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* **56** (1): 13-17, 1996.
3. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. Brasília, Ministério da Saúde GT. Meningite/ CNDI/ CENEPI/ FNS., fevereiro 1996.
4. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. Brasília, Ministério da Saúde GT. Meningite/ CNDI/ CENEPI/ FNS., abril 1996.
5. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. Brasília, Ministério da Saúde GT. Meningite/ CNDI/ CENEPI/ FNS., janeiro 1997.
6. 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, 49p. (Série A: Normas e Manuais Técnicos, 32) 1986.
7. 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.
8. CAMARGO, M.C.C. & HIDALGO, N.T.R. A Doença Meningocócica na Grande São Paulo. *Imunizações*, **3**: 4-7, 1990.
9. 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].
10. DOENÇAS IMUNOPREVENÍVEIS. Avaliação da meningite no Brasil. Ano VIII n 8 - Agosto 1994, Ministério da Saúde.
11. GHANASIA, J.P.; SLIM, A.; BEREGIN, E.B. & MADALL, J. Failure of dianozing group B meningococcal meningitidis in immunoelectrophoresis. *Scand. J. Infect. Dis.* **9**: 313-314, 1997.

12. GAMA, S.G.N.; MARZOCHI, K.B.F. & SILVEIRA FILHO, G.B. Caracterização epidemiológica da doença meningocócica na área metropolitana do Rio de Janeiro, Brasil, 1976 a 1994. *Rev. Saúde Pública*, 31(3): 254-262, 1997.
13. GOMES, S.L.; SILVA, M.B.; RIBAS, J.C.; RUGAIE, E.; AMOROSINO, A. & CAVE, J.J.D. Meningite cerebrospinal e sulfamidação maciça, preventiva. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 10: 77- 85, 1950.
14. KEMP, B. Aspectos epidemiológicos e diagnóstico laboratorial da Doença Meningocócica no município de Campinas / SP no período de 1988 a 1993, 1994 [Tese de mestrado, Faculdade de Saúde Pública da USP].
15. MELLES, C.E.A.; LANDGRAF, I.M. & BARTA, R.C.B. Meningites, interferência de antibacterianos presentes no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico etiológico. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 48(1/2): 43-47, 1988.
16. MELLES, C.E.A.; LANDGRAF, I.M.; FARACO, M.L. & BASCARDI, M.N.B. Valor da bacterioscopia, cultura e imunoelctroforese cruzada no diagnóstico das meningites bacterianas. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 49 (1): 61-67 ,1989.
17. MILAGRES, L.G.; RAMOS, S.R.; SACHI, C.T.; MELLES, C.E.A; VIEIRA, U.S.D.; SATA, M.; BRITO, G.S.; MORAES, J.C. & FRASCH, C.E. Immune Response of Brazilian Children to a *N. meningitidis* serogroup B outer membrane Protein Vaccine. Comparison with efficacy. *Infection and Immunity*. 62 : 4419-4424, 1994.
18. PALHARES, M.; GELLI, D.S.; ALMEIDA, M.C.R.; MELLES, C.E.A. TAKEDA, A.E.; TAUNAY, A.E. Pesquisa de polissacáride de *Neisseria meningitidis* do grupo C no líquido cefalorraquidiano por Imunoelctroforese Cruzada em acetato de celulose. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 33: 85-89, 1973.
19. PELTOLA, M. Meningococcal disease: still with us. *Rev. Infect. Dis.* 5: 71-91, 1983.
20. PINHEIRO, S.A.; FUJINAMI, A.K.; RUFFINO NETO, A.; SANTIAGO, R.C. Alguns aspectos da meningite meningocócica no município de Ribeirão Preto, S.P. *Medicina, Ribeirão Preto*, 24 (4) : 204-211, 1991.
21. PINNER, R.W. ; GELLIN, B.G. ; BIBB, W.F. ; BAKER, C.N. ; WEAVER, R. ; HUNTER, S.B. ; WATERMAN, S.H. ; MOCCA, L.F. ; FRASCH, C.E. ; BROOME, C.V and the Meningococcal Disease Study Group. Meningococcal disease in the United States - 1986. *J. Infect. Dis*, 164: 368-374, 1991.
22. REQUEJO, H.I.Z.; NASCIMENTO, C.M.P.C & FAHRAT, C.K. Comparison of Counterimmunoelectrophoresis, Latex Agglutinations and Bacterial Culture for the Diagnosis of Bacterial Meningitis using urine, serum and cerebrospinal fluid samples. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 25: 357-367, 1992.
23. SCHIMID, A.W & GALVÃO, P.A.L.A. Alguns aspectos epidemiológicos da meningite meningocócica no município de São Paulo. *Arq. Hig.Saúde publ.* 26 (87) : 15-39, 1961
24. SCHWARTZ, B.; MOORE, P.S. & BROOME, C.V. Global epidemiology of meningococcal disease. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2: S118-S124, 1989.
25. TIKHOMIROV, E. Meningococcal meningitis: global situation and control measures. *World Health Statistics*, 40: 98-108, 1987.
26. WHALEN, C.M.; HOCHIN, J.C.; RYAN, A. & FRASER, A. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada. *JAMA*, 273(5): 390- 394, 1995.

Recebido para publicação em 16/04/98

