

Vigilância epidemiológica e avaliação da assistência às meningites

Epidemiologic surveillance and evaluation of meningitis hospital care

Claudia Caminha Escosteguy^a, Roberto de Andrade Medronho^b, Roberto Madruga^c, Hellen Gruezo Dias^c, Ricardo Cerqueira Braga^a e Otilia Pimenta Azevedo^a

^aServiço de Epidemiologia. Hospital dos Servidores do Estado. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ^bNúcleo de Estudos de Saúde Coletiva. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^cFaculdade de Medicina Universidade Estácio de Sá. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Descritores

Meningite, epidemiologia. Sistemas de informação. Notificação de doenças. Vigilância epidemiológica. Meningite, etiologia. Meningite, mortalidade. Pacientes internados.

Resumo

Objetivo

Analisar o perfil clínico-epidemiológico dos casos de meningite internados em hospital público e os fatores associados à evolução hospitalar.

Métodos

Foram analisados 694 casos confirmados, notificados e investigados pelo serviço de epidemiologia de um hospital público de 1986 a 2002. Os dados foram coletados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), como parte da rotina local de vigilância epidemiológica. Foi realizada análise multivariada por regressão logística.

Resultados

Etiologias mais frequentes: criptocócica (12,3%; letalidade =37,7%); meningocócica (8,7%; letalidade =13,3%); pneumocócica (7,2%; letalidade =46%); tuberculosa (6,1%; letalidade =40,5%); estafilocócica (5,2%; letalidade =38,9%), viral (5,5%; letalidade =7,9%); hemófilo (2,9%; letalidade =20%). 38,8% dos casos apresentavam etiologia não especificada (letalidade =36%) e 17,3% estavam associados à infecção pelo HIV. Observou-se meningite hospitalar em 27,1% e sequelas em 9,2% dos casos com alta hospitalar. Variáveis associadas a uma maior chance de óbito: etiologia (referência viral) - tuberculose, criptococo, estafilococo, meningococo, não especificada, outros gram negativos, cândida e pneumococo; infecção pelo HIV; coma. A tríade febre, vômitos e rigidez de nuca associou-se a uma menor chance de óbito.

Conclusões

A elevada proporção de etiologia não especificada e letalidade alta podem refletir problemas de processo de assistência e/ou seleção dos casos relacionada ao perfil do hospital. A vigilância epidemiológica operante no nível hospitalar foi capaz de retroalimentar os serviços com indicadores da assistência, sendo pertinente o uso do Sinan neste nível.

Keywords

Meningitis, epidemiology. Information systems. Disease notification. Epidemiologic surveillance. Meningitis, etiology. Meningitis, mortality. Inpatients.

Abstract

Objective

To analyze the clinical-epidemiological profile and in-hospital death predictors of infectious meningitis patients admitted to a public hospital.

Methods

There were studied 694 cases of meningitis notified and investigated by a public hospital's epidemiology service from 1986 to 2002, using the National Information

Correspondência para/ Correspondence to:

Claudia Caminha Escosteguy
Av. Alexandre Ferreira, 361 Lagoa
22470-220 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail:cescosteguy@hse.rj.saude.gov.br

Trabalho desenvolvido no Hospital dos Servidores do Estado/ Ministério da Saúde/ Rio de Janeiro.
Recebido em 3/11/2003. Aprovado em 29/3/2004.

System of Notifiable Diseases (SINAN) as part of the local routine of epidemiologic surveillance. Statistics analysis included multivariate logistic regression.

Results

The most frequent etiologies were: cryptococcal (12.3%; case-fatality =37.7%); meningococcal (8.7%; fatality =13.3%); pneumococcal (7.2%; fatality =46%); tuberculous (6.1%; fatality =40.5%); staphylococcal (5.2%; fatality =38.9%), viral (5.5%; fatality =7.9%); Haemophilus (2.9%; fatality =20%). The proportion of cases of non-specified etiology was 38.8% (fatality =36%) and 17.3% were associated to HIV infection. It was found that 27.1% were nosocomial meningitis and 9.2% of the surviving cases had sequelae. The logistic regression model identified the following death predictors of infectious meningitis: etiology (reference: viral category) – tuberculous, cryptococcal, staphylococcal, meningococcal, non-specified, other Gram-negative, Candida and pneumococcal; HIV co-infection; coma. Fever, vomiting and neck stiffness were associated to a lower odds of death.

Conclusions

The high proportion of non-specified etiology and high case-fatality may reflect problems in the hospital care process and/or case selection. The epidemiologic surveillance system operating at the hospital level was able to feedback the services with clinical indicators. The use of SINAN at the local level was considered useful and pertinent

INTRODUÇÃO

As meningites infecciosas são um importante problema de saúde pública mundial e no Brasil, e constituem um grupo de doenças cuja notificação é compulsória. Na década de 90, foram notificados no País uma média de 28.000 casos anuais; em 18%, a etiologia era meningocócica.^{4,7} A elevada proporção de etiologia não especificada entre os casos de meningite notificados no Brasil tem sido objeto de alguns estudos.^{9,11,12}

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) é uma base de dados nacional sobre agravos de notificação compulsória que representa uma fonte de dados passíveis de serem utilizados para avaliar a assistência aos agravos por ele cobertos, incluindo as meningites.^{5,6}

Considerando, por um lado, a existência de uma vigilância epidemiológica ativa capaz de colocar à disposição um sistema de informações ágil no nível local e, por outro, a relevância das meningites infecciosas enquanto problema de saúde pública o presente estudo tem como objetivo analisar o perfil clínico-epidemiológico dos casos de meningite internados em um hospital público e os fatores associados à evolução hospitalar, a partir do uso do Sinan.

MÉTODOS

Foram analisados 694 casos confirmados de meningite, notificados e investigados pelo serviço de epidemiologia de um hospital público de maio de 1986 a setembro de 2002, a partir da ficha individual de investigação epidemiológica do Sinan.

Trata-se de um hospital geral público federal, terciário, referência estadual para doenças infecto-parasitárias, inclusive meningites, localizado no Município do Rio de Janeiro. Conta com o primeiro serviço de epidemiologia em nível hospitalar do Estado do Rio de Janeiro, com um setor de vigilância epidemiológica e fundamentalmente centrado na busca ativa dos casos assistidos pelo hospital. O serviço está inserido no fluxo do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE).^{5,6}

Os critérios para definição de caso para fins de vigilância epidemiológica, incluindo a etiologia da meningite, seguiram os preconizados pelo Ministério da Saúde.⁴

Foram notificados ao serviço de epidemiologia 893 casos suspeitos de meningite, dos quais, após investigação epidemiológica, 708 foram confirmados e 237 afastados. Dos confirmados, 694 foram internados no hospital, constituindo o universo estudado. Esses casos foram notificados espontaneamente pelos diversos serviços ou localizados ativamente pela rotina de vigilância epidemiológica do serviço de epidemiologia. Essa rotina inclui busca ativa diária por telefone nos serviços do hospital, semanal nos exames de líquido céfalo-raquidiano (LCR) no setor de bacteriologia e nos serviços para notificação de casos novos e investigação epidemiológica dos casos já internados. Inclui a notificação imediata por telefone de todos os casos suspeitos. A investigação no nível hospitalar e a instituição de quimioprofilaxia, quando pertinente, são realizadas pelo próprio serviço de epidemiologia do hospital.

Todos os casos foram digitados no Sinan local do

Tabela 1 - Casos de meningites internados, segundo etiologia e letalidade, 1986 a 9/2002.

Etiologia	Casos		Letalidade	
	f	%	f	%
Criptococo	85	12,3	32	37,7
Meningococo	60	8,7	8	13,3
Pneumococo	50	7,2	23	46,0
Tuberculose	42	6,1	17	40,5
Vírus	38	5,5	3	7,9
Estafilococo	36	5,2	14	38,9
Hemófilo	20	2,9	4	20,0
Outros gram negativos	70	10,1	46	65,7
Cândida	9	1,3	5	55,6
Outras etiologias	24	3,5	5	20,8
Não especificada	269	38,8	98	36,4
Total	694	100,0	250	36,0

hospital, na sua versão DOS. Os casos anteriores à implantação do Sinan foram digitados retrospectivamente no banco de dados local. O repasse das fichas de investigação aos demais níveis do SNVE ainda se dá pelo papel. O banco de dados local é analisado e atualizado periodicamente pelo serviço de epidemiologia.

Realizou-se análise univariada e multivariada por meio dos programas Epi Info 6.04d e 2002 para Windows e SASTM (versão 6.0). O teste do χ^2 foi usado para testar a significância estatística de diferenças observadas nas proporções das categorias das variáveis estudadas; considerou-se estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$ bi-caudal. Para testar as diferenças observadas na distribuição da variável idade segundo etiologia foi usado o teste de Kruskal-Wallis. Foram estimadas razões de chances (OR, de *odds ratio*) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Para estudo dos fatores associados à variação da chance de óbito hospitalar foi utilizada análise multivariada por regressão logística; nesse caso, o teste de Wald foi usado para testar a significância das variáveis independentes incluídas no modelo. Para a análise do ajuste global do modelo utilizou-se o teste da razão de verossimilhança (-2 LOG L). Foram analisadas: a concordância entre as probabilidades preditas pelo modelo e respostas observadas; a presença de interação entre as variáveis; o diagnóstico da regressão pela análise dos resíduos e observações extremas.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra a distribuição dos casos segundo etiologia e as respectivas letalidades. De uma forma geral, a letalidade foi elevada para quase todas as etiologias. Observou-se uma elevada proporção (38,8%) de etiologia não especificada, casos confirmados de meningite em que não foi possível fazer o diagnóstico do agente etiológico. A categoria viral englobou na maioria das vezes casos de meningite asséptica com exame de líquido compatível com etiologia viral, tendo sido afastados outros agentes. A

Tabela 2 - Casos de meningites segundo faixa etária e letalidade, 1986 a 9/2002.

Idade	N	%	Letalidade	
			f	%
<1mês	61	8,8	27	44,3
1mês - <1a	146	21,1	51	34,9
1-4a	69	10,0	16	23,2
5-12a	64	9,3	17	26,6
13-19a	35	5,1	5	14,3
20-29a	80	11,6	19	23,8
30-39a	104	15,1	45	43,3
40-49a	57	8,3	27	47,4
50-59a	30	4,3	14	46,7
≥60a	45	6,5	26	57,8
Total*	691	100,0	247	37,3

*Excluídos 3 casos com idade ignorada.

categoria “outros gram negativos” englobou bacilos gram negativos que não o hemófilo, sendo os mais frequentes: Klebsiella (13 casos), Enterobacter (11), Pseudomonas (11), Acinetobacter (9), Serratia (7) e Escherichia (5). A categoria “outras etiologias” incluiu diversos agentes: treponema (5); leptospira (4); estafilococo coagulase negativa (3); estreptococo alfa-hemolítico (2); cisticercose (1).

Entre os casos, 60% eram homens. A média de idade foi 20,2 anos (desvio padrão =2,1). A mediana foi 13 anos, sendo que 30% dos casos ocorreram em menores de um ano de idade e 27% entre 20 e 39 anos. A Tabela 2 mostra a distribuição dos casos e óbitos por faixa etária. Observou-se uma letalidade particularmente elevada nos extremos das faixas etárias: 44,3 em menores de um mês e 57,8% em indivíduos com 60 anos ou mais. Os casos em menores de um ano representaram principalmente infecções por outros germes gram negativos que não hemófilo, frequentemente em associação à sepsis neonatal.

A Figura 1 apresenta a distribuição em *box-plot* da idade segundo a etiologia da meningite. Foram observados alguns perfis bastante característicos, como o da meningite criptocócica, que esteve associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em 84,7% dos casos, geralmente adultos jovens.

Em relação à procedência, 423 casos (61%) vieram do Município do Rio de Janeiro; 259 (37,3%) de outros municípios fluminenses, sendo a maioria da Baixada Fluminense (180 ou 25,9% do total de casos); sete (1%) de outros Estados e cinco ignorados (0,7%).

A punção lombar foi realizada em 679 casos (97,8%), não realizada em 10 (1,2%) e ignorada em cinco (0,7%). Quanto ao local de processamento do líquido, 56,8% dos casos o exame ocorreu no próprio hospital, 37,2% em outros locais e 5,9% em local ignorado. Ao longo do tempo, a proporção de casos de meningite não especificada sofreu oscilações,

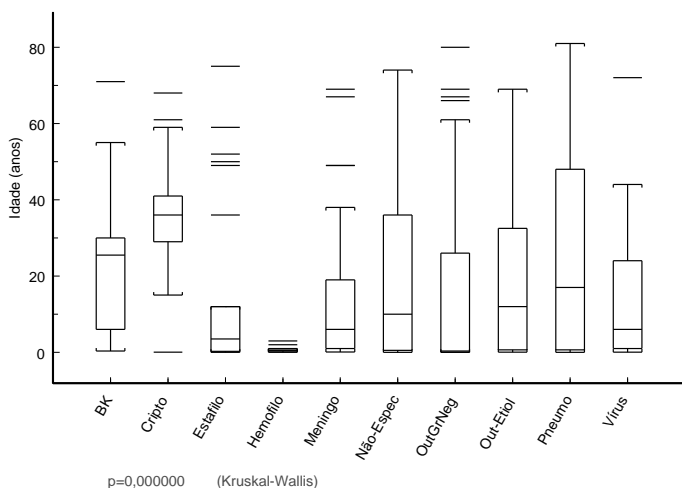


Figura 1 - Box-plot da idade segundo etiologia da meningite, 1986 a 9/2002.

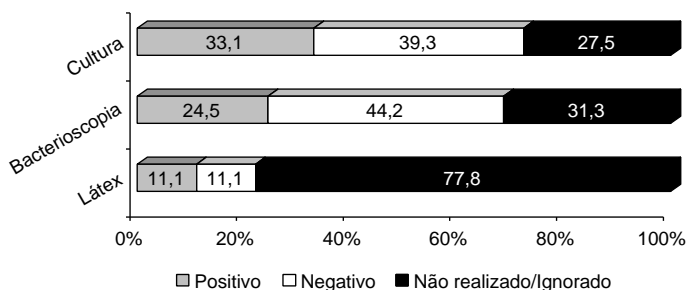


Figura 2 - Resultados de exames de líquor.

porém se manteve sempre elevada. Em 2002, representou 30,4% dos casos.

A Figura 2 apresenta os resultados de exames de cultura, bacterioscopia e látex realizados no líquor. A proporção de exames não realizados foi elevada, representando a maioria dos casos da categoria não realizado/ignorado. No caso do látex, constatou-se que frequentemente os médicos desconheciam a disponibilidade do exame e, portanto, não faziam a sua solicitação.

O tempo médio de permanência hospitalar foi igual

a 35+41,4 dias, com mediana =20 dias, tendo variado significativamente segundo a etiologia. A meningite viral apresentou o menor tempo de permanência (9,6+10,2 dias; mediana =7). O maior tempo de permanência foi observado para a etiologia estafilocócica (64,9+49,5 dias; mediana =56,5) e para outros gram negativos (60,6+58,1 dias; mediana =41). Na meningite meningocócica a permanência foi de 15,4+24,9; mediana =11; para hemófilo foi 24,7+21,7; mediana =20,5; e para tuberculosa 38,9+36,1; mediana =29,5.

Entre os casos de meningite, 188 (27,1%) foram adquiridos no ambiente hospitalar. O tempo médio de permanência hospitalar foi significativamente maior na meningite hospitalar (média =61,1 dias; mediana =51 dias) do que na comunitária (média =27,2 dias; mediana =14 dias), $p < 0,000000$. A letalidade associada aos casos de meningite hospitalar foi 43,6%, significativamente maior que a dos casos de meningite comunitária, que foi 33,3% ($p = 0,01$; OR=1,6; IC 95%=1,1-2,2).

Em 120 casos (17,3%) houve relato de associação com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); neles, a letalidade foi 45,8% (OR=1,6 em relação a todos os demais; IC 95%=1,1-2,5; $p = 0,01$). As etiologias predominantes entre os casos HIV positivo foram: criptocócica (60%), tuberculosa (10,8%) e não especificada (21,7%). Ressalta-se que 84,7% de todos os 85 casos notificados de meningite criptocócica e 31% dos 42 casos de meningite tuberculosa eram HIV positivo.

A Tabela 3 apresenta as razões de chance (OR) resultantes do modelo logístico para estudo da variação do risco de óbito hospitalar que apresentou o melhor ajuste. A concordância do modelo foi 73,4%.

As OR das etiologias das meningites foram estima-

Tabela 3 - Modelo logístico de risco de óbito hospitalar em meningite, 1986 a 9/2002.

Variável	OR	p	IC 95%
Etiologia (referência: viral)			
Pneumocócica	7,0	0,0003	2,4-20,0
Cândida	9,9	0,007	1,9-51,7
Tuberculosa	4,9	0,005	1,6-14,9
Estafilocócica	3,9	0,02	1,2-12,3
Criptocócica	2,2	0,16	0,7-6,9
Meningocócica	1,8	0,30	0,6-6,0
Não especificada	4,4	0,001	1,8-10,8
Outros gram negativos*	18,3	0,0001	6,6-50,7
Coma	8,7	0,0001	5,2-14,5
Infecção por HIV	3,3	0,0002	1,8-6,3
Febre + vômitos + rigidez de nuca	0,5	0,005	0,3-0,8

*Exclui hemófilo

χ^2_{LR} para covariáveis =159,2; $p < 0,0001$ com 11 GL.
Concordância =73,4

das em relação à categoria de referência viral. Algumas etiologias não foram incluídas devido à baixa frequência de casos. Optou-se por manter no modelo a etiologia criptocócica e a meningocócica, apesar de não alcançarem significância estatística, pela tendência a maior chance de óbito em relação à referência viral e porque a sua retirada do modelo não alterava as demais estimativas.

A regressão logística identificou as seguintes variáveis associadas a uma maior chance de óbito hospitalar: etiologia (referência viral) – outros gram negativos, cândida, pneumococo, tuberculose, meningite não especificada, estafilococo, criptococo e meningococo; co-infecção pelo HIV e presença de coma durante a evolução. A presença da tríade febre, vômitos e rigidez de nuca associou-se a uma menor chance de óbito hospitalar em relação aos casos que não evoluíram com esses sintomas. A etiologia por hemófilo não apresentou efeito significativo na análise multivariada, apesar da sua letalidade ter sido maior do que a meningocócica (Tabela 1).

Uma vez que foi controlado o agente etiológico na análise multivariada, a meningite hospitalar não permaneceu associada a uma chance independente de óbito. Outras variáveis disponíveis no banco, como sexo, faixa etária, aspecto, citometria e citoquímica do líquido, não apresentaram efeito significativo na análise multivariada.

Houve relato de seqüelas em 9,2% dos 444 casos de meningite com alta hospitalar. A faixa etária predominante entre os casos com seqüelas foi a de menores de um ano (46,4%), seguida pelos pacientes de 20 a 39 anos (24,4%). A incidência de seqüelas nos pacientes menores de um ano foi 14,7% vs 7% nos demais (OR=2,3; IC 95% =1,1-4,6; p=0,01). A segunda faixa etária com maior incidência de seqüelas foi a de 40 a 49 anos (10%). Em relação às etiologias, a meningite estafilocócica apresentou a maior incidência de seqüelas (26,7%), seguida por outros gram negativos (16,7%), tuberculose (12%), criptocócica (9,4%), pneumocócica (7,4%), meningite por hemófilo (6,3%) e viral (2,9%). Entre as meningites meningocócicas não houve casos com relato de seqüelas até a alta hospitalar.

DISCUSSÃO

Trata-se de um estudo sobre uma coorte histórica, realizado a partir de um sistema de informações prospectivamente alimentado, oriundo de uma vigilância local ativa. A inserção do Sinan no nível hospitalar facilita a revisão de inconsistências e melhora a qualidade das informações. Ainda assim, há um per-

centual de dados ignorados, relacionados sobretudo a problemas no registro médico. O sistema de busca ativa local, associado a uma vigilância municipal atuante sobre as meningites, garantiu uma cobertura satisfatória do Sinan quanto aos casos atendidos no hospital analisado.

A conduta do serviço de epidemiologia do hospital tem sido pautada pelas seguintes premissas: a geração da informação deve ser acompanhada de uma ação; a descentralização da informação pode agilizar o processo de tomada de decisão; o uso local das grandes bases de dados nacionais pode ser um agente facilitador de todo esse processo e deve ser estimulado. De uma forma geral, a entrada de dados no Sinan ainda é realizada majoritariamente no nível central do SNVE. O hospital em questão tem sido pioneiro no uso local do Sinan cuja potencialidade é ilustrada no presente estudo.

Um dos problemas a ser enfatizado é o elevado percentual de casos de etiologia não especificada, em parte decorrente de problemas na coleta, transporte e/ou processamento do líquido. Outros estudos também relatam esse problema.^{11,12} Tal resultado pode refletir problemas de processo de assistência e exercer efeito negativo sobre o prognóstico.

A confirmação laboratorial da etiologia é fundamental para a vigilância epidemiológica das meningites, assim como para o adequado tratamento dos casos.^{4,7} Apesar do hospital estudado ser uma referência estadual, 37,2% dos exames de líquido não foram por ele processados.

O diagnóstico de meningite viral foi presuntivo na maioria dos casos. Embora o Ministério da Saúde preconize critérios mais específicos para a confirmação da etiologia viral,⁴ no presente estudo foi usado um critério menos específico que admite o diagnóstico por exclusão dos outros agentes, considerando diagnóstico clínico, epidemiológico, líquido (citometria com predomínio de linfomononucleares) e outros exames pertinentes.⁷

A letalidade foi em geral alta para quase todas as etiologias. Esse fato pode refletir questões de ordem assistencial e/ou seleção de casos graves à internação, relacionadas ao perfil do hospital.

Excluindo-se a etiologia não especificada, a doença meningocócica foi a terceira etiologia mais frequente (Tabela 1), com uma letalidade de 13,3%. A letalidade associada aos casos brasileiros de doença meningocócica na década de 90 variou entre 17,2 e 20%.^{4,7} Estudo realizado na região de Campinas,³ SP, entre

1993 e 1998, com faixa etária semelhante, relatou uma letalidade de 17,3%. Nesse estudo, os fatores relacionados ao aumento da chance de óbito foram: presença de meningococemia (com ou sem meningite), idade acima de 30 anos, idade inferior a um ano e sorogrupo B. Outro estudo relatou 15% de letalidade nos casos de um hospital de referência no Estado do Rio de Janeiro, na década de 80, e 3% de seqüela residual do tipo surdez.¹⁰ A letalidade verificada no presente estudo situa-se em posição intermediária àquelas relatadas por países desenvolvidos, conforme revisão de Donalísio et al,³ variando de 10 a 16%.

Quanto à meningite por hemófilo, a letalidade relatada no Brasil tem girado em torno de 8,5%, bem menor que os 20% do presente estudo. A faixa etária estudada coincide com a nacional, de grande incidência em crianças, principalmente menores de um ano, sendo rara acima dos cinco anos.^{2,4} A etiologia por hemófilo não apresentou efeito significativo na análise multivariada, apesar da sua letalidade ter sido maior do que a meningocócica (Tabela 1).

Um estudo sobre meningite pneumocócica em menores de 15 anos relatou 20% de letalidade e 40% de seqüelas neurológicas.¹ A letalidade encontrada foi de 46%; entretanto, a faixa etária daquele estudo foi muito mais ampla.

Em relação à meningite criptocócica, os casos analisados estiveram muito relacionados à infecção pelo HIV. Estudo realizado em um hospital de Salvador avaliou 104 casos entre 1972 e 1996, relatando apenas uma minoria com fatores predisponentes (Aids, Diabetes *mellitus* e uso de corticóides) e letalidade também elevada (42,7%).²

Apesar de alta, a letalidade associada aos casos de meningite tuberculosa foi menor do que a relatada em uma série de 231 casos em Salvador (57,4%).⁸

A associação da presença da tríade febre, vômitos e rigidez de nuca com uma menor chance de óbito hospitalar pode estar relacionada a um diagnóstico mais

precoce do quadro de meningite frente à sintomatologia clássica.

Considerando os dados apresentados, o serviço de epidemiologia do hospital analisado tem enfatizado sistematicamente em todas as instâncias pertinentes a importância das seguintes recomendações a serem implementadas na instituição: notificar imediatamente todos os casos suspeitos; capacitar o laboratório para processar o líquido em 24 horas; elaborar e divulgar uma rotina de diagnóstico e tratamento das meningites em conjunto com os serviços envolvidos no atendimento; realizar bioquímica, celularidade, látex, bacterioscopia e cultura para todos os líquidos que chegam ao laboratório, independentemente da solicitação; elaborar e divulgar rotinas de coleta e transporte de material biológico; controlar e prevenir as meningites hospitalares.

O Sinan mostrou-se uma ferramenta útil e ágil para a análise em nível hospitalar do perfil clínico-epidemiológico e do atendimento às meningites. A vigilância epidemiológica operante no nível hospitalar é capaz de gerar e retro-alimentar os serviços com indicadores da qualidade da assistência por eles prestada. A integração dos vários níveis da vigilância epidemiológica pode não apenas favorecer as atividades clássicas de controle dessas doenças, por exemplo, agilizando a quimioprofilaxia, mas também fornecer instrumentos de avaliação da qualidade dos serviços, contribuindo assim para a sua melhoria.

Pelo Sinan foi constatado um elevado percentual de etiologia não especificada e uma letalidade hospitalar elevada para a maioria das etiologias. Os resultados mostraram ainda a importância da meningite hospitalar e da infecção pelo HIV nos casos atendidos pela instituição estudada.

Finalmente, o presente estudo ilustra o potencial de integração entre a vigilância epidemiológica e os serviços de saúde, não somente enquanto uma cadeia de repasse de dados, mas também quanto a objetivos comuns de melhoria de qualidade do sistema de saúde e por meio de ação atuante no nível local.

REFERÊNCIAS

1. Berezin EM, Carvalho LH, Lopes CR, Sanajotta A T, Brandileone CC, Manegatti S et al. Meningite pneumocócica na infância: características clínicas, sorotipos mais prevalentes e prognóstico. *J Pediatr* 2002;78:19-23.
2. Darzé C, Lucena R, Gomes I, Melo A. Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000;33:21-6.
3. Donalísio MRC, Kemp B, Rocha MMM, Ramalheira RMF. Letalidade na epidemiologia da doença meningocócica: estudo na região de Campinas, SP, 1993 a 1998. *Rev Saúde Pública* 2000;34:589-95.
4. Fundação Nacional de Saúde [FUNASA]. Meningites. In: Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília (DF); 2003. v. 2. p. 579-632. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br> [15 set 2003]

5. Fundação Nacional de Saúde [FUNASA]. Vigilância epidemiológica. In: Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília (DF); 2003. v. 1. p. 11-27. Disponível em <http://www.funasa.gov.br> [15 set 2003]
6. Fundação Nacional de Saúde [FUNASA]. Sistemas de informação em saúde e vigilância epidemiológica. In: Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília (DF); 2003. v. 1. p. 61-77. Disponível em <http://www.funasa.gov.br> [15 set 2003]
7. Fundação Nacional de Saúde [FUNASA]. Meningite. In: Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias - guia de bolso. 2ª ed. Brasília (DF); 2003. Disponível em <http://www.funasa.gov.br/pub/GBDIP/Gbdip019.pdf> [15 set 2003]
8. Nunes C, Cunha S, Gomes N, Tavares A, Amorim D, Gomes I et al. Meningoencefalite tuberculosa: avaliação de 231 casos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998;31:441-7.
9. Papiordanou PMO, Cadogan SMPR, Resende MR, Campos EO, Garcia MT, Branchini MLM. Bacterial meningitis in the elderly: a 8 year review of cases in a University Hospital. *Bras J Infect Dis* 1999;3:111-7.
10. Gonçalves J R, Nogueira SA, Miranda LN, Vianna APG, Freitas AA, Prates C et al. Estudo clínico-epidemiológico de 1.001 casos de doença meningocócica no Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião 1983-1988. *Arq Bras Med* 1990;64:297-302.
11. Vranjac A. Meningites de etiologia indeterminada no Município de São Paulo, 1960-1977 [Tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 1988.
12. Weiss DPL, Coplan P, Guess H. Epidemiology of bacterial meningitis among children in Brazil, 1997-1998. *Rev Saúde Pública* 2001;35:249-55.