

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL NA DIFERENCIAÇÃO DAS MENINGITES

Isaac Rafael S.de Oliveira.
Margarete T. Gotardo de Almeida.

RESUMO

A análise do líquido cefalorraquidiano é um dos exames solicitados na rotina laboratorial para uma avaliação médica quando se suspeita de alguma inflamação nas meninges; é considerado de grande importância. Através desta análise é possível especificar os principais parâmetros para identificação de patologias. Este estudo é bibliográfico, de característica descritiva, que tem como foco a importância do diagnóstico laboratorial na diferenciação das meningites. Essa pesquisa foi desenvolvida com base em livros e artigos científicos acerca do tema proposto, a fim de se obter conhecimentos por meio de informações encontradas em documentos fidedignos, além de reunir teoricamente, os assuntos sobre o tema a serem abordados para facilitar a compreensão do conteúdo descrito, no intuito de assegurar a elaboração do estudo. O líquido cefalorraquidiano é um ótimo parâmetro no auxílio da avaliação clínica, pois possui métodos práticos que são muito importantes para interpretação como, por exemplo, os valores de referência. Com o passar do tempo foram desenvolvidas técnicas que possuem a liberação de resultados rápidos e confiáveis e este aprimoramento é ideal para o auxílio na anamnese do profissional médico. A análise laboratorial é importante porque permite a obtenção de informações, para definição do diagnóstico e de conduta terapêutica, pois é através da avaliação do analista clínico que consiste em uma avaliação microbiológica, bioquímica e citológica, a qual engloba desde aspectos físicos e químicos da amostra até contagens globais e diferenciais das células presente, é suma importância saber se o paciente é recém-nascido, pois os valores de referência são diferentes, apesar de ser simples requer um profissional habilitado para a sua liberação.

Palavras Chave: Diagnóstico laboratorial; diferenciação das meningites; meningite.

Bacharel em Farmácia generalista. E-mail: isaacrafaels@yahoo.com

Artigo apresentado a Academia de Ciência e Tecnologia, como requisito parcial para obtenção do título de Pós Graduação em microbiologia, micologia e virologia, sob a orientação da professora Margarete T. Gotardo de Almeida São Paulo, 2018.

Abstract

Cerebrospinal fluid analysis is one of the examinations required in the laboratory routine for a medical evaluation when any inflammation is suspected in the meninges; is considered of great importance. Through this analysis it is possible to specify the main parameters to identify pathologies. This study is a bibliographical descriptive feature that focuses on the importance of laboratory diagnosis in the differentiation of meningitis. This research was developed based on books and scientific articles about the proposed theme, in order to obtain knowledge through information found in trustworthy documents, besides theoretically gathering the subjects on the subject to be approached to facilitate the understanding of the content described, in order to ensure the preparation of the study. Cerebrospinal fluid is an excellent parameter in the clinical assessment, since it has practical methods that are very important for interpretation, such as reference values. Over time, techniques have been developed that have the release of fast and reliable results and this improvement is ideal for the medical professional's anamnesis. The laboratory analysis is important because it allows obtaining information to define the diagnosis and therapeutic conduct, because it is through the evaluation of the clinical analyst that consists of a microbiological, biochemical and cytological evaluation, which includes physical and chemical aspects of the sample up to global and differential cell counts, it is extremely important to know if the patient is newborn, since the reference values are different, although it is simple requires a qualified professional to release them.

Keywords: Laboratory diagnosis; differentiation of meningitis; meningitis.

INTRODUÇÃO

O líquido cefalorraquidiano é um fluido biológico que está em íntima relação com o sistema nervoso central e seus envoltórios (meninges). É um ultrafiltrado produzido por uma membrana delicada (plexos coróides) e está presente no espaço subaracnóideo. Por isso, sua análise laboratorial é de grande importância para o diagnóstico e acompanhamento da doença meningocócica (LUCIANA; MARZIA, 2008).

A doença meningocócica é geralmente causada por agentes infecciosos, como bactérias, vírus, fungos ou parasitas, embora também possa ser causada por agentes não infecciosos, por exemplo, as células cancerosas por conta da metástase, drogas, doenças do sistema imunológico, entre outros. (CUNHA et al, 2017)

Em condições normais, o líquido cefalorraquidiano é constituído de pequenas concentrações de proteína, glicose, lactato, estes por sua vez é de grande importância no diagnóstico das meningites, entre outros elementos como enzimas, potássio, magnésio e concentrações relativamente elevadas de cloreto de sódio, além disso, apresenta composição celular de até cinco células por milímetro cúbico em um indivíduo adulto, possui aspecto de “água de rocha”, é límpido e incolor (LUCIANA; MARZIA, 2008).

Para Miranda et al. (2008, p. 2) “A microscopia direta do sedimento do LCR ainda é o método primário inicial na investigação para todas as formas de meningite”.

Para que o paciente tenha um diagnóstico fidedigno é necessário que todos os profissionais envolvidos (analistas clínico) tenham conhecimento suficiente das técnicas e as executem de forma correta, tanto na coleta como no transporte, no armazenamento e no preparo da amostra e nas análises propriamente ditas, para que possam ser obtidos resultados corretos e confiáveis. (COMAR et al, 2009).

A doença meningocócica é grave e progride rapidamente para choque, falência de múltiplos órgãos e óbito em 24hs se não houver tratamento e adequado. Sintomas como febre, sonolência, náusea e vômitos, irritabilidade e falta de apetite, estão presentes de 4 às 6h após o início da doença. Sinais não específicos de sepse (exe.: dor na perna, mãos e pés frios, e cor anormal) também são observados dentro de 12 h após o início da doença (FRANCO, SANJAD, PINTO, 2006).

A finalidade deste artigo é mostrar a importância de saber diferenciar os tipos de meningites.

Diante desta problemática, levanta-se a seguinte questão norteadora qual a importância do diagnóstico laboratorial na diferenciação das meningites?

Desta forma busca-se, alcançar o objetivo geral evidenciar que o diagnóstico das meningites depende de conhecimento especializado para que o paciente tenha uma evolução clínica e como objetivo específico identificar a importância do líquido cefalorraquidiano, demonstrar o motivo da solicitação médica da citobioquímica do LCR para os pacientes no setor de urgência e emergência e especificar os principais parâmetros do LCR que podem auxiliar no diagnóstico das doenças que afeta o sistema nervoso central.

Trata-se de um estudo bibliográfico, de característica descritiva, que tem como foco a importância do diagnóstico laboratorial na diferenciação das meningites. Essa pesquisa foi desenvolvida com base em livros e artigos científicos acerca do tema proposto, a fim de se obter conhecimentos por meio de informações encontradas em documentos fidedignos, além de reunir teoricamente, os assuntos sobre o tema a serem abordados para facilitar a compreensão do conteúdo descrito, no intuito de assegurar a elaboração do estudo.

A coleta dos dados foi realizada através de livros e artigos científicos encontrados nos acervos da biblioteca virtual como Scielo, Lilacs, Medline, no período de 05/07/18 a 10/10/18. Para a busca desses artigos foram utilizados os seguintes descritores: líquido cefalorraquidiano, diagnóstico laboratorial das meningites, tipos de meningite, interpretação do LCR em diferentes patologias. Como critérios de inclusão, serão selecionados os artigos publicados entre os anos de 1994 a 2017, tornaram-se excludentes os artigos que não condiziam com o tema.

Para a análise dos dados obtidos, será realizada uma leitura sistemática dos artigos selecionados, levando-se em consideração a concordância e discordância entre os autores a respeito da importância do diagnóstico laboratorial na diferenciação das meningites.

LIQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

O líquido também conhecido como líquido cefalorraquidiano (LCR) é um fluido aquoso que circula pelo espaço intracraniano, preenchendo o sistema ventricular, o canal ependimário que é formado durante o período embrionário e os espaços subaracnoides

craniano e raquiano, representando a maior parte do fluido extracelular do sistema nervoso central (COMAR et al, 2009).

O sistema nervoso central um dos órgãos mais importante do corpo humano é protegido por três elementos estruturais com a interface entre o encéfalo e os vasos sanguíneos; a barreira sangue - líquido cefalorraquidiano, formada pelo plexo coroide e a membrana aracnoide com os vasos sanguíneos e o líquido cefalorraquidiano; e a barreira e sangue – aracnoide, que é a interface dos vasos sanguíneos com a camada do epitélio da aracnoide subjacente a dura-máter das meninges. Estas barreiras são estruturas especializadas do SNC que controlam e regula o equilíbrio do cérebro, medula espinhal, líquido cefalorraquidiano com o resto dos sistemas (ROJAS, RITTER, PIZZOL, 2011).

O líquido cefalorraquidiano pode apresentar alguns aspectos macroscópico que ajuda na análise laboratorial como, por exemplo: turbidez devido ao aumento do número de células ou proliferação de bactérias ou fungos, a cor pode ser classificado como xantocrômico ou eritrocômico. A xantocromia é decorrente da presença de bilirrubina, que pode ser resultado de uma hemorragia subaracnóidea, da transudação de proteínas do soro ou presença de bilirrubina na icterícia. Já a eritrocromia indica coloração avermelhada decorrente da hemólise das hemácias, que pode ser causada por um acidente de punção ou uma hemorragia subaracnóidea. (LUCIANA; MARZIA, 2008).

A principal função do líquido cefalorraquidiano é a proteção mecânica que amortece o encéfalo e a medula espinhal contra choques e pressão. O líquido cefalorraquidiano também tem a capacidade de flutuação, de defesa do sistema nervoso central contra agentes infecciosos, de remover resíduos e de circular nutrientes, mantendo, assim, o dinamismo dos elementos nele presentes (DIMAS, SOHLER, 2008).

A coleta da amostra de líquido cefalorraquidiano é de responsabilidade do médico requisitante das três vias clássicas para coleta, sendo a lombar a mais utilizada na rotina, pois é a que pode ocasionar menos danos ao paciente, seguida pela suboccipital ou cisternal e, por último, a via ventricular (COMAR et al, 2009).

O líquido cefalorraquidiano tem probabilidade de ser invadido por agentes infecciosos, ou seja, microrganismo (vírus, bactérias, fungos) e parasitas e com isso acomete as meninges e o espaço subaracnóideo. As taxas de mortalidade variam amplamente, desde 2% em crianças até 20 a 30 % em neonatos e adultos. Grande número dos casos não fatais são associados à sequelas neurológicas (MARTINELLO et al 2005) .

DOENÇAS MENINGOCÓCICAS.

Uma grande variedade de agentes infecciosos é conhecida como a principal causa de infecção das meninges. Pela ordem de frequência, são: bactérias, vírus, fungos, espiroquetas, helmintos e protozoários (FRANCO, SANJAD, PINTO, 2006).

A doença meningocócica apesar de ser uma infecção das meninges cerebral não afeta o parênquima cerebral. Os sintomas de meningite bacteriana variam com a idade, mas consistem principalmente de febre, cefaleia, fotofobia, vômitos, nível alterado de consciência, convulsões, entre outros. Rigidez de nuca pode estar presente em crianças com mais de dois anos de idade (BRANCO, AMORETTI, TASKER, 2007).

Meningite é um processo inflamatório da pia-máter, dura-máter e aracnoide, que são um conjunto de membranas que revestem e protegem o sistema nervoso central. Este processo inflamatório pode ser potencialmente fatal devido à geração de diversos estímulos que podem comprometer órgãos, pois são responsáveis na proteção do encéfalo, órgãos esses que apresentam reduzida taxa de regeneração (CUNHA et al, 2017).

Existem vários tipos de meningites; mas as virais e bacterianas recebem maior atenção, do ponto de vista da saúde pública, por sua magnitude e a capacidade de causar surtos epidêmicos. De acordo com dados do Ministério da Saúde (GT- Meningite/UVRI-SINAN/Devit/SVS/MS), o número de casos de meningite no Brasil é em torno de 20 mil ao ano, sendo que 82% dos casos são causados por vírus e bactérias e 18% não são especificados, ou seja, outros agentes são responsáveis pela infecção. Dentre os casos não especificados destacam-se os causados por parasitas, uma vez que podem aparecer de forma esporádica, podendo, entretanto, causar surtos epidêmicos. (CUNHA et al, 2017).

Segundo Krebs, Taricco (2004, p. 1) “A meningite bacteriana é mais comum no primeiro mês de vida do que em qualquer outra faixa etária”.

As meningites bacterianas constituem importante causa de mortalidade infantil devido seu grande poder de infecção. Os principais agentes etiológicos são: *H. influenzae b* (Hib), *N. meningitidis* (meningococo) e *S. pneumoniae* (pneumococo) (ROMANELLI et al. 2002).

Também responsáveis por cerca de 90% dos casos a *Neisseria* (meningococo), *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) está relacionada a uma série de complicações que podem culminar com danos irreversíveis no sistema nervoso central, ou levar a óbito (FRANCO, SANJAD, PINTO, 2006).

Para Cunha et al. (2017, p. 1) “os agentes etiológicos parasitários, *Angiostrongylus*, *Toxocara*, *Schistosoma* e *Cysticercus* merecem destaque por sua maior incidência em causar meningites eosinofílicas”.

A meningite tuberculosa responsável por alguns casos de infecções que afeta o sistema nervoso central representa uma complicação de infecção primária, podendo ser também consequência de reativação tardia da tuberculose em qualquer parte do organismo (MIRANDA et al, 2008).

O *Cryptococcus neoformans* variante *neoformans* que é visualizado no líquido cefalorraquidiano através do exame conhecido como tinta da china tem forte tropismo pelo sistema nervoso central, com a vasta maioria das infecções envolvendo meninges e causando maior morbidade e mortalidade associadas (BARBOSA et al, 2006).

Uma patologia pouco comum é a meningite neoplásica que é uma disseminação de células tumorais no líquido cefalorraquidiano leptomeninges ou ambos. O acometimento metastático das leptomeninges também é como carcinomatosa meníngea ou meningite carcinomatosa (PEREIRA, VIEGAS 2015).

Após o diagnóstico fidedigno e o tratamento adequado da doença meningocócica a necessidade de repetir o exame de líquido é determinada pelo médico responsável e a resposta clínica do paciente. Se houver melhora clínica nas primeiras 24 horas, não há necessidade de realizar uma nova punção lombar. Em recém-nascidos, em que a clínica pode não demonstrar problemas neurológicos, a punção lombar deve ser repetida nas primeiras 24 a 36 horas e após o término do tratamento (MARTINELLO et al 2005).

A doença meningocócica é uma infecção com alto risco de vida que necessita reconhecimento e tratamento precoces. Ressuscitação volumétrica e antibioticoterapia correta e no em tempo adequado são as terapias mais efetivas no tratamento da doença meningocócica (BRANCO, AMORETTI, TASKER, 2007).

ANALISE LABORATORIAL

Meningite é uma doença infecciosa aguda severa, causada por alguns seres unicelulares exemplo: os microrganismos, que acomete as leptomeninges. O exame clínico pode revelar alto índice de suspeita, mas o diagnóstico definitivo só pode ser feito pelo exame de líquido cefalorraquidiano (principalmente por cultura) na pesquisa de bactérias específica tanto gram-negativa e gram-positiva (MARTINELLO et al 2005).

A análise laboratorial é importante porque permite a obtenção de informações, para definição do diagnóstico e de conduta terapêutica, pois é através da avaliação do analista clínico que consiste em uma avaliação microbiológica, bioquímica e citológica, a qual engloba desde aspectos físicos e químicos da amostra até contagens globais e diferenciais das células presente na amostra. É necessário que todos os envolvidos (médicos, enfermeiros, técnicos e entre outros profissionais) tenham conhecimento das técnicas e as executem de forma correta, tanto na coleta como no transporte, no armazenamento e no preparo da amostra e nas análises propriamente ditas, para que possam ser obtidos resultados corretos e confiáveis. (COMAR et al, 2009).

A importância do controle do processo pré-analítico baseia-se, quando realizado de maneira inadequada, provoca erros nos resultados finais dos exames podendo ocasionar algum dano no paciente. Por exemplo: durante a coleta, por punção, pode ocorrer contaminação do material ou mesmo um acidente. Outros fatores desse processo, como a temperatura e o tempo de estocagem e as condições do preparo da amostra, necessitam de uma padronização para evitar resultados equivocados para uma ideal interpretação médica, pois impacta diretamente no paciente, podendo comprometer o diagnóstico. Por isso, é importante que os profissionais tenham conhecimento dos erros e das variações durante essa etapa (LUCIANA; MARZIA, 2008).

Para que ocorra a redução de erros ou evitá-los, os laboratórios devem obedecer a normas e passar por treinamento de programas de qualidade externas e internas. Contudo os atuantes na área de análises clínicas com determinado conhecimento de todas as normas dos programas de qualidade, evita falhas que não comprometem os resultados dos exames e, para abolir resultados falsos positivos ou falso negativos liberando laudos confiáveis (SOUZA et al, 2017).

Um grupo de testes laboratoriais inicial é realizado no sangue quando houver suspeita de meningite (ex. hemograma, eletrólitos, proteína C reativa). Sempre que possível, deve-se realizar a punção lombar e o líquido cefalorraquidiano deverá ser enviado para análise dos principais parâmetros (glicose, proteína, contagem de células com diferencial e cultura) (BRANCO, AMORETTI, TASKER, 2007).

Para a diferenciação de hemácias, leucócitos e células teciduais durante a contagem na câmara de Fuchs-Rosenthal, o analista clínico responsável pela liberação deve-se conhecer as características morfológica de cada uma dessas células. Os eritrócitos se apresentam com um contorno regular, com halos e centro da célula limpo. Projeções finas e

pontudas podem aparecer nos casos de eritrócitos crenados. Os leucócitos, por sua vez, apresentam um aspecto granular e são levemente refringentes (COMAR et al, 2009).

“Para uma melhor conduta médica, a contagem global e diferencial de leucócitos no LCR não deve ser usada isoladamente, na tentativa de distinguir entre meningite viral, bacteriana, fúngica ou tuberculosa”. COMAN et al., (2009, p. 5 p 6).

O método mais utilizado para o diagnóstico confirmatório de meningite tuberculosa ainda é feito pela detecção de bacilo-álcool-ácido-resistente (BAAR) em meios de cultura especiais como Ogawa Kudoh, que também permitem a tipagem e determinação da sensibilidade desses organismos às drogas tuberculostáticas (MIRANDA et al, 2008).

Haja vista que existe microrganismos específico para cada infecção das meninges, o laboratório clínico realiza alguns exames de rotina em meio específico para detectar de forma mais direta como por exemplo: cultura em meio Mycosel e Saburaund para a pesquisa de fungos e em meio ágar sangue para cultura de bactérias, pesquisa de bacilos álcool ácido resistentes (BAAR) pelo método de Ziehl –Neelsen para micobactérias (PEREIRA, VIEGAS 2015).

O material para cultura no setor de microbiologia deve ser centrifugado e semeado na capela de exaustão nos meios ágar sangue e ágar Chocolate enriquecido, tendo como base o ágar Muller Hinton, a fim de que sejam atingidas praticamente todas as alternativas. A incubação deve ser realizada a uma temperatura de 35° C durante 18 a 24 horas, com umidade e proporção de 5 a 10% de CO₂. Após crescimento bacteriano, é realizada uma bacterioscopia pelo método de Gram, quando se verifica a morfologia bacteriana e a presença ou não de contaminação por outras bactérias (FONSECA et al, 2011).

O início precoce do diagnóstico e tratamento da antibioticoterapia reduz a mortalidade na meningococemia, entretanto, os erros rotineiros e cobertura inadequada aumenta a mortalidade. Portanto, o tratamento com antibióticos de amplo espectro que tenham boa penetração no líquido cefalorraquidiano (exe.: ceftriaxona, cefotaxima) deve ser administrado o quanto antes possível (BRANCO, AMORETTI, TASKER, 2007).

No estudo citoquímico do líquido cefalorraquidiano geralmente utiliza-se a câmara de Fucks Rosenthal para contagem e avaliação da celularidade global e centrifugação, sendo as lâminas coradas pelo método de Leishman para contagem específica e observação das células à microscopia o seja contagem diferencial a procura de segmentados, linfócitos, eosinófilos entre outras (CAMPO et al, 1994).

INTERPRETAÇÃO LABORATÓRIAL DAS MENINGITES

Para análise do líquido na rotina laboratorial existem alguns critérios para a sua realização; a amostra do primeiro tubo deverá ser usada para a realização das análises bioquímicas e sorológicas exemplo VDRL. O segundo será utilizado para os exames microbiológicos, e o terceiro destina-se às contagens celulares, em virtude da menor probabilidade de conter material, particularmente células sanguíneas, introduzidas acidentalmente no momento da punção, essa aceitação é realizada para não haver interferentes. (COMAR et al, 2009).

Para Coman et al. (2009, p. 4) “A preparação da lâmina deve ser rápida, já que as células se deterioram rapidamente, em virtude de o LCR ser um meio inapropriado para a manutenção da viabilidade das células”.

O aspecto do líquido é geralmente claro nas meningites virais, com uma contagem global encontrada com menos de 500 células, todavia, algumas patologias como a caxumba, pode haver turbidez devida uma magnitude na quantidade de células encontrada que varia de 300 a 3.000; o predomínio inicial é de neutrófilos, podendo alterar para linfomonocitário em seis a 48 horas. Deve-se tomar cuidado para não confundir com as meningites bacterianas parcialmente tratadas pelo uso de antibióticos prévios (VRANJAC, 2006).

A meningite viral é geralmente mais inofensiva que a meningite bacteriana, ela é benigna e na maioria dos casos com resultado do líquido com celularidade que varia de 50 a 500 células/mm, com predomínio de linfomononuclear. Indivíduos de todas as idades são suscetíveis, mas a faixa etária de maior risco é a de menores de cinco anos (VRANJAC, 2006).

O exame de rotina do líquido em pacientes oncológico, baseia-se principalmente na reação de Pandy positiva e predomínio de mononucleares sobretudo sugere-se meningite viral ou asséptica, onde também é comum alterações nas proteínas (PEREIRA, VIEGAS, 2015).

Outra importante doença meningocócica é a eosinofílica que na sua análise o aspecto apresenta ligeiramente turvo e incolor. Na contagem diferencial, há um predomínio de eosinófilo, na análise bioquímica a proteína é discretamente aumentada, glicose levemente diminuída e Pandy positivo, confirmando o diagnóstico de meningite eosinofílica (CUNHA et al, 2017).

O exame de rotina do líquido é ótimo marcador para o diagnóstico da meningite tuberculosa através de um quadro inflamatório crônico caracterizado por

leucocitose de predomínio linfocitário, presença de neutrófilos, proteínas elevadas e glicose diminuída. (MIRANDA et al, 2008).

Existem três bactérias que pode ser encontrada na meningite bacteriana: *Neisseria meningitidis*, identificada do LCR positivo com característica de visualização diplococos gram negativos, *Streptococcus pneumoniae*, com característica diplococos gram positivos em forma de “chama de vela”, *Haemophilus influenzae* com característica de bastonete gram negativo todos observado em lâmina e isolado em cultura ou através da contra imune eletroforese realizada com anti-soro específico (CAMPOS et al, 1994).

Sabe-se que a glicose, lactato são fundamentais e permitem afirmar a etiologia bacteriana da meningite. No entanto, o aspecto turvo ou purulento; a celularidade > 500 células/mm³ a bacteriologia do líquido definem definitivamente, a presença da meningite bacteriana (CAMPOS et al, 1994).

As principais causas de exames falso-negativos são: pequena quantidade de volume da amostra examinada que não reflete necessariamente o conteúdo celular do volume total de LCR; e a frequente aderência de células na superfície do encéfalo ou da medula espinhal, principalmente na região da emergência das raízes espinhais ou dos nervos cranianos. Por outro lado, as citologias falso-positivas estão associadas com infecções ou doenças inflamatórias e procedimento inadequado da análise. (PEREIRA, VIEGAS, 2015)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O líquido cefalorraquidiano é um ótimo parâmetro no auxílio da avaliação clínica, pois possui métodos práticos que são muito importantes para interpretação de uma alteração fisiológica do organismo como, por exemplo, os valores de referência. Com o passar do tempo foram desenvolvidas técnicas que possuem a liberação de resultados rápidos e confiáveis e esta otimização é ideal para o auxílio na anamnese do profissional médico no setor de urgência e emergência

Embora seja um método invasivo, consegue fornecer uma gama de informações das doenças do sistema nervoso central, pois possuem parâmetros muito importantes, todavia requer profissionais capacitados para a liberação de um laudo fidedigno.

O estudo do LCR é escasso e a demanda é menor em relação a outros fluidos, se não for realizado com cautela, sua liberação pode mudar completamente o prognóstico do paciente, levando a diagnósticos errôneos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Dimas, L. F. & Puccioni-Sohler, M. **Exame do líquido cefalorraquidiano: influência da temperatura, tempo e preparo da amostra na estabilidade analítica** • J Bras Patol Med Lab • v. 44 • n. 2 • p. 97-106 • abril 2008.

Krebs V, L. J, Taricco L. D. **FATORES DE RISCO PARA MENINGITE BACTERIANA NO RECÉM-NASCIDO.** Arq Neuropsiquiatr 2004;62(3-A):630-634.

Romanelli, R. M.C., Araújo C. A., Dias M W. Boucinhas F, Carvalho I. R, Nelson R.L. Martins, Heliane B.M. Freire, **Etiologia e evolução das meningites bacterianas em centro de pediatria.** Pediatr (Rio J) 2002; 78 (1):24-30:.

COMAR, Samuel Ricardo et al. Análise citológica do líquido cefalorraquidiano. **Estudos de Biologia**, [S.l.], v. 31, n. 73/75, nov. 2009. ISSN 1980590X. Disponível em: <<https://periodicos.pucpr.br/index.php/estudosdebiologia/article/view/22844/21948>> Acesso: 04out.2018. doi: <http://dx.doi.org/10.7213/rev.v31i73/75.22844>.

MIRANDA É. et al **Atividade da adenosinadeaminase no líquido cefalorraquiano.** Revista Brasileira de Neurologia » Volume 44 » No 2 abr- mai - jun, 2008.

dos Santos Souza, Daniel, et al. **"OS PRINCIPAIS ERROS NA FASE PRÉ-ANALÍTICA EM LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS."** 11 congresso nacional de conhecimento, 11 congresso nacional de conhecimento de estudante de saúde 7, 8, 9 e 10 de setembro de 2017 Porto seguro Bahia.

Vranjac Alexandre VÍRUS, R. N. A. et al. **Meningites virais.** Rev. Saúde Pública, v. 40, n. 1, p. 65-70, 2006.

BARBOSA, Ana Teresa Fernandes et al. **Criptococose pulmonar isolada em paciente imunocompetente.** J Bras Pneumol, v. 32, n. 5, p. 476-80, 2006.

FRANCO, Mariane Cordeiro Alves; SANJAD, Martha Rodrigues; PINTO, Patrícia Helena Oliveira. **Prevalência de Meningite em crianças no Hospital Universitário João de Barros Barreto**, período de 1995 a 2004. *Revista Paraense de Medicina*, v. 20, n. 1, p. 33-39, 2006.

CUNHA, Mayara Caldas Ramos. **Meningite eosinofílica: relato de caso**. *RBAC*, v. 49, n. 2, p. 213-15, 2017.

CAMPOS, Claudia EO et al. Aspectos dos líquidos cefalorraquidianos nas meningites bacterianas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 27, n. 2, p. 87-91, 1994.

MARTINELLO, Caroline et al. **Meningite aguda em crianças no Hospital São Vicente de Paulo**. Artigo Especial, p. 12, 2005.

BRANCO, Ricardo G.; AMORETTI, Carolina F.; TASKER, Robert C. Meningococcal disease and meningitis. **Jornal de pediatria**, v. 83, n. 2, p. S46-S53, 2007.

DE SOUZA PEREIRA, Heitor Gomes; VIEGAS, Ângela Alves. **Meningite Neoplásica em paciente com câncer de pulmão: achados laboratoriais em amostra de líquido cefalorraquidiano** Neoplastic meningitis in patient with lung cancer: laboratory findings in cerebrospinal fluid sample. **Revista Educação em Saúde**, v. 3, n. 2, 2015.

ROJAS Hugo; RITTER, Cristiane; DAL PIZZOL, Felipe. **Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz**. *Rev Bras Ter Intensiva*, v. 23, n. 2, p. 222-227, 2011.