



**FAPAC - FACULDADE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
INSTITUTO TOCANTINENSE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS PORTO LTDA
CURSO DE MEDICINA**

**DANIELLA FERREIRA AGUIAR
RENAN CARNEIRO AMARAL**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE CASOS NOTIFICADOS DE MENINGITE NO
ESTADO DO TOCANTINS, ENTRE 2010 - 2018**

**PORTO NACIONAL - TO
2019**

DANIELLA FERREIRA AGUIAR

RENAN CARNEIRO AMARAL

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE CASOS NOTIFICADOS DE MENINGITE NO
ESTADO DO TOCANTINS, ENTRE 2010 - 2018**

Artigo Científico submetido ao Curso de Medicina da FAPAC/ITPAC PORTO NACIONAL, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Ms. Denise Ramos Costa.

PORTO NACIONAL – TO

2019

DANIELLA FERREIRA AGUIAR

RENAN CARNEIRO AMARAL

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE CASOS NOTIFICADOS DE MENINGITE NO
ESTADO DO TOCANTINS, ENTRE 2010 - 2018**

Artigo Científico submetido ao Curso de Medicina da FAPAC/ITPAC PORTO NACIONAL, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Ms. Denise Ramos Costa.

Artigo Científico apresentado e defendido em ____/____/____ e aprovado perante a banca examinadora constituída pelos professores:

Prof^a. Ms. Denise Ramos Costa
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto LTDA – Orientadora

Prof^a Dra. Lidianny Brito Pereira
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto LTDA – Examinadora

Prof^a Dr. Diego Emanuel Ribeiro Reis
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto LTDA – Examinador

PORTO NACIONAL – TO

2019

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE CASOS NOTIFICADOS DE MENINGITE NO ESTADO DO TOCANTINS, ENTRE 2010 - 2018

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF NOTIFIED CASES OF MENINGITE IN THE STATE OF TOCANTINS, BETWEEN 2010 - 2018

Daniella Ferreira Aguiar¹
Renan Carneiro Amaral¹
Denise Costa Ramos²

¹ Acadêmicos do 8º Período do Curso de Medicina – Instituto Tocantinense
Presidente Antônio Carlos

² Professora Orientadora Mestre em Saúde Coletiva– Docente no Instituto
Tocantinense Presidente Antônio Carlos

RESUMO: Introdução: A meningite caracteriza-se por uma inflamação que acomete as meninges, principalmente o espaço subaracnóideo, esta inflamação está geralmente associada a vírus ou bactérias. As meningites infecciosas são um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial e constituem um grupo de doenças cuja notificação é compulsória. **Metodologia:** Trata-se de um estudo epidemiológico transversal, descritivo e retrospectivo, baseado em uma pesquisa a nível estadual (Tocantins) através de dados obtidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Sistema Único de Saúde, Ministério da Saúde (SINAN-Datasus). **Resultados:** Foram notificados 571 casos de meningite no Tocantins no período de 2010 a 2018. **Discussão:** Na análise dos dados ratifica que o Tocantins teve um acréscimo de casos de 2010 a 2013, portanto, de 2014 a 2018 os casos de meningite vêm decaindo. **Conclusão:** Conclui-se que há uma tendência no Tocantins à redução da Taxa de Incidência de Meningite, porém, algumas regiões vão contra essa tendência e demonstram aumento de suas taxas.

Palavras - Chave: Meningite. Inflamação. Bactérias.

ABSTRACT: Introduction: Meningitis is characterized by an inflammation that affects the meninges, especially the subarachnoid space, this inflammation is usually associated with viruses or bacteria. Infectious meningitis is one of the most important global public health problems and constitutes a group of diseases whose notification is compulsory. **Methodology:** This is a cross-sectional, descriptive and retrospective

epidemiological study, based on a state-level survey (Tocantins) using data obtained from the National Health System Notification System, Ministry of Health (SINAN-Datasus). **Results:** There were 571 cases of meningitis reported in Tocantins between 2010 and 2018. **Discussion:** In the analysis of the data ratifies that the Tocantins had an increase of cases from 2010 to 2013, therefore, from 2014 to 2018 the cases of meningitis has been declining. **Conclusion:** It is concluded that there is a tendency in Tocantins to reduce the Meningitis Incidence Rate, however, some regions go against this trend and show an increase in their rates.

Keywords: Meningitis. Inflammation. Bacteria.

1 INTRODUÇÃO

A meningite é uma doença infectocontagiosa caracterizada pela inflamação das meninges, que são membranas protetoras que envolvem o cérebro e a medula espinhal, e possui diversos fatores causais, infecciosos ou não (BENNETT; DOLIN; BLASER, 2014). De acordo com o Ministério da Saúde (2009), as meningites de origem infecciosa, principalmente as causadas por bactérias e vírus, são as mais importantes do ponto de vista da Saúde Pública, pela magnitude de sua ocorrência, potencial de produzir surtos e por sua letalidade.

Segundo Greenhill *et al.* (2015), a etiologia mais frequente da meningite no Brasil, é a viral, entretanto, a bacteriana é relatada como importante causa de mortalidade, chegando a 18,2% em comparação com as meningites virais (3,4%) e, ocorrendo, principalmente, em crianças de países de baixa renda.

Dazzi; Zatti; Baldissera (2014) relatam outros fatores de risco para desenvolver meningite: desnutrição, imunossupressão (radioterapia, quimioterapia, tratamento com corticoide prolongado) e traumatismos do sistema nervoso central. Além disso, outros processos infecciosos bacterianos como bacteremia (pneumonia, empiema, osteomielite e endocardite), sinusite, otite média, encefalite, mielite e abscesso cerebral.

A incidência de meningite é maior em crianças se comparado aos adultos. Estima-se que essa incidência seja de aproximadamente, dois casos/100mil habitantes. Embora a incidência seja relativamente baixa, sua taxa de letalidade é elevada, entre 3% e 19% dos acometidos evoluem a óbito (GHUNEIM; DHEIR; ALI, 2016).

No entanto, apesar das meningites apresentarem esta alta taxa de letalidade, os principais agentes etiológicos bacterianos podem ser evitados através da vacinação (GONÇALVES, 2018). Em se tratando das meningites bacterianas, têm-se envolvidos em sua etiologia três patógenos mais frequentes que são responsáveis por mais de 80% dos casos, são o *Haemophilus influenzae*, a *Neisseria meningitidis* e o *Streptococcus pneumoniae*. Segundo o Ministério da Saúde (2009), o *Haemophilus influenzae* deixou de ser a segunda etiologia bacteriana mais frequente no Brasil em decorrência da implementação da vacina homônima no calendário nacional, que causou a redução de 90% em sua incidência.

O quadro clínico, independente da etiologia, pode se caracterizar pela presença de febre, vômito, cefaleia, rigidez nuchal, petéquias, coma, sinal de Kernig e/ou Brudzinski, e, quando grave, levar a óbito (AZEVEDO; TOSCANO; BIERRENBACH, 2013). As sequelas neurológicas ocorrem em 5% a 30% dos sobreviventes, e deve-se principalmente ao retardo no estabelecimento do diagnóstico e no início do tratamento antimicrobiano eficaz (TUNKEL; SCHELD, 2013).

De acordo com Hayden e Frekel (2000), o diagnóstico definitivo depende do exame do liquor, cujos achados característicos incluem a pleocitose à custa de neutrófilos (em geral correspondendo a 80% do número de células), a hiperproteínoorraquia, a hipoglicorraquia, o teste positivo de Gram (em 25% até mais de 90% dos casos) e a cultura positiva (em 70% a 90% dos casos não submetidos a tratamento prévio). Preferencialmente, as amostras devem ser obtidas antes do início do tratamento antimicrobiano, mas o emprego de antibióticos não deve desestimular a busca da etiologia. A reação de aglutinação do látex, por apresentar sensibilidade variável (de 50% a 100%, com valores mais baixos para o meningococo do sorogrupo B) e especificidade elevada, não afasta o diagnóstico diante de um resultado negativo, mas o confirma diante do positivo.

Segundo Gonçalves *et al.* (2018), também é realizada a coloração pelo Gram e tinta nanquim, a contagem total de células e sua diferenciação e medição dos níveis de glicose e proteína, importantes para diferenciação de uma causa bacteriana ou viral. A PCR (Reação em cadeia da polimerase) também pode ter um papel importante se o teste inicial se mostrar inconclusivo.

Romanelli *et al.* (2002) afirmam que, a Meningite é um sério problema de saúde pública mundial, fazendo parte do grupo de doenças cuja notificação é

compulsória. Os dados notificados são incluídos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o qual é uma base de dados nacional sobre agravos de notificação compulsória, e que representa uma fonte de dados passíveis de serem utilizados para avaliar a assistência aos agravos por ele cobertos.

Apesar do impacto social que a meningite apresenta para a região, poucos são os estudos publicados que possuem a região Norte do país como alvo da análise. Desse modo, o objetivo deste trabalho foi fazer uma análise do perfil epidemiológico dos casos notificados de Meningite no Estado do Tocantins nos anos 2010 a 2018, estabelecer a taxa de incidência de Meningite nestes mesmos anos e discutir os eventuais elementos no bojo dos índices encontrados.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico, transversal, descritivo e retrospectivo que foi realizado com dados obtidos por meio do montante de notificações no Sistema de Notificações de Agravos Notificáveis (SINAN). Os dados foram extraídos do Sistema de Informática do Ministério da Saúde (DATASUS), contemplando o recorte temporal da frequência de Meningite nos anos de 2010 a 2018 por regiões de saúde do Tocantins (Bico do Papagaio, Médio Norte Araguaia, Cerrado Tocantins Araguaia, Cantão, Capim Dourado, Amor Perfeito, Ilha do Bananal e Sudeste).

Os números foram tabulados e tratados por meio de planilhas eletrônicas do Microsoft Excel, discutidas e construídas as inferências conjuntamente com estatísticas descritivas. Por serem dados públicos, disponíveis on-line, sem identificação pessoal ou institucional, não houve necessidade de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), porém, foram respeitados os ditames trazidos pela Declaração de Helsinque para pesquisas da área médica. Quanto à sua importância, os achados possuem abrangência no Estado do Tocantins, identificados no período de 2010 a 2018. Os coeficientes de incidência foram calculados tomando como base o número absoluto de óbitos notificados por meningite (incidência), compondo o numerador e a população oficial do Tocantins o denominador, permitindo o levantamento de hipóteses e suas respectivas discussões.

Selecionou-se como critérios de inclusão, os dados obtidos nos anos de 2010 a 2018, nas Regiões de Saúde do Tocantins que são: Bico do Papagaio, Médio

Norte Araguaia, Cerrado Tocantins Araguaia, Cantão, Capim Dourado, Amor Perfeito, Ilha do Bananal e Sudeste. Foram excluídos os dados não obtidos através do SINAN- DATASUS.

Tal pesquisa não tem como objetivo testar ou comprovar, mas sim, expor dados obtidos através do SINAN de forma clara e objetiva, não sendo necessários outros métodos matemáticos.

3 RESULTADOS

Foram notificados 571 casos de meningite no Tocantins no período de 2010 a 2018. Nesse período, a Região Médio Norte Araguaia notificou 355, correspondendo a região que mais notificou com 62,17% dos casos notificados, a Região Capim Dourado com 132 (23,12%); Ilha do Bananal 46 (8,05%); Cantão 9 (1,58%); Amor Perfeito 9 (1,58%); Bico do Papagaio 9 (1,58%); Cerrado Tocantins Araguaia 6 (1,05%) e, por fim, sendo a região que menos notificou, a Região Sudeste com cinco notificações, representando 0,87% de todo o Tocantins no período de 2010 a 2018 (Gráfico 1).

A Região Médio Norte Araguaia é composta por 17 municípios do Tocantins, dentre eles a cidade com maior número de notificações neste período é Araguaína com um total de 354 casos, representando 99,72% de toda região, e sendo responsável, sozinha, por 61,99% de todas as notificações a nível estadual (Tocantins). A taxa de incidência (TI) de meningite para esta cidade é de aproximadamente 247 casos para cada 100mil habitantes, enquanto a taxa de incidência da Região Médio Norte Araguaia é de 126 casos para cada 100mil habitantes.

Em contrapartida à Região Médio Norte Araguaia, tem-se a Região Sudeste, que é constituída por 15 municípios, e possui o menor número de notificações no período de 2010 a 2018, com uma taxa de incidência de 5 casos para 100mil habitantes.

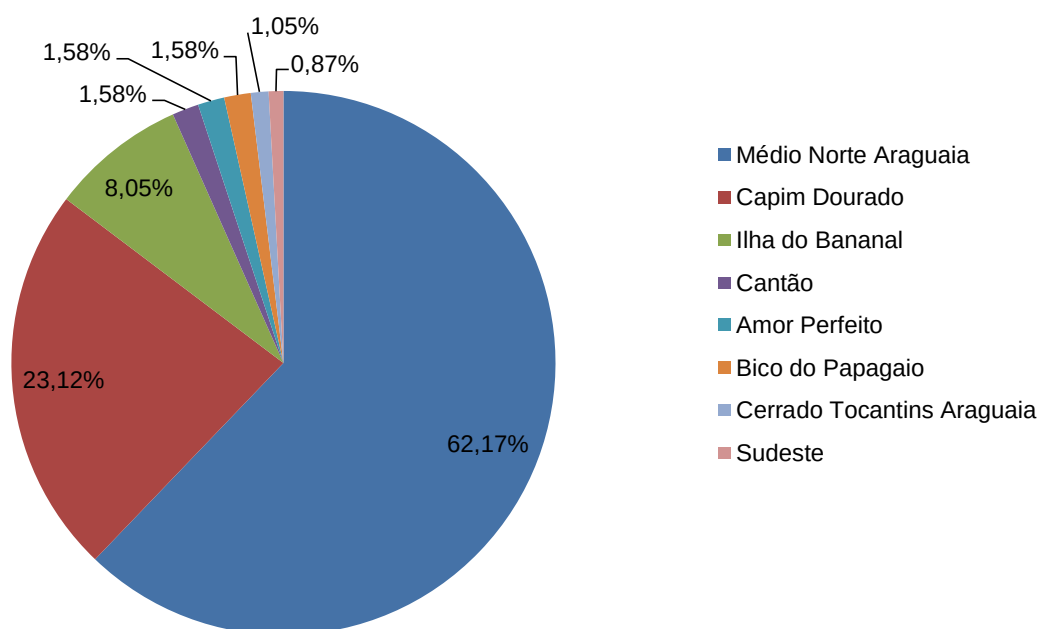
Na Região Capim Dourado, a cidade com maior número de notificações foi a capital Palmas, com um total de 130 casos no período de 2010 a 2018, representando 98,48% da Região. A taxa de incidência da região é 39 casos para 100mil habitantes.

A cidade de Gurupi foi a cidade com maior número de notificações dentre os 18 municípios da Região Ilha do Bananal, representando 84,78% da região e 6,83% do Estado do Tocantins. A taxa de incidência da Região Ilha do Bananal é de aproximadamente 25 casos/100mil habitantes.

As Regiões Cantão, Amor Perfeito e Bico do Papagaio tiveram 9 casos notificados no período de 2010 a 2018. A taxa de incidência da Região Cantão é cerca de 7 casos/100mil habitantes, a Região Amor Perfeito é de 8 casos/100mil habitantes e a Região Bico do Papagaio é de 4 casos para 100mil habitantes.

A Região Cerrado Tocantins Araguaia é constituída por 23 municípios, e teve 6 casos notificados no período de 2010 a 2018. A Taxa de incidência dessa região é cerca de 3 casos/100mil habitantes.

Gráfico 1: Número de casos de meningite notificados por Regiões de Saúde do Estado do Tocantins no período de 2010 a 2018.



Fonte: Gráfico elaborado pelos autores baseado nos dados DATASUS, 2010 a 2018.

As taxas de incidência de Meningite, que é a quantidade de casos notificados para cada 100.000 habitantes por Regiões de Saúde do Estado do Tocantins estão disponíveis na Tabela 1.

Tabela 1: Taxa de Incidência de Meningite das Regiões de Saúde do Tocantins no período de 2010 a 2018.

REGIÕES DE SAÚDE	TAXA DE INCIDÊNCIA*
Médio Norte Araguaia	126
Capim Dourado	39
Ilha Bananal	25
Amor Perfeito	8
Cantão	7
Sudeste	5
Bico do Papagaio	4
Cerrado Tocantins Araguaia	3
Tocantins	38

*Taxa de incidência: refere-se aos casos notificados / 100mil habitantes.

Fonte: Tabela elaborada pelos autores baseado nos dados DATASUS, 2010 a 2018.

4 DISCUSSÕES

Baseado em dados do DATASUS, sujeitam-se a fatores inerentes à sua produção, dentre os quais se podem citar: preenchimento não adequado dos campos dos formulários, não realização de investigação laboratorial adequada e falta de conhecimento da importância destes dados para o planejamento das ações em saúde. De qualquer forma, refletem a realidade da vigilância epidemiológica das meningites no Tocantins.

A taxa de incidência de meningite no Tocantins demonstrou acréscimo no período de 2010 a 2014. Em 2010 a TI tocantinense era de 3,8 casos/100mil habitantes, em 2011 passou a ser de 4,1/ 100mil habitantes; no ano de 2012 a taxa subiu para 4,6/ 100mil habitantes; 2013 passou para 4,8 para 100mil habitantes e, finalmente, 2014 que apresentou o maior pico já relatado de 5,2/ 100mil habitantes.

Nos anos de 2015 a 2018 a taxa de incidência de meningite no Tocantins teve variando de 3,2 a 4,7 por 100mil habitantes. Sendo que em 2018 a taxa de incidência foi de 3,7/ 100mil habitantes.

Em um estudo realizado por Machado de Almeida *et al.* (2017) conclui-se que a estabilidade no número de casos de meningite na Região Norte do Brasil entre 2012 e 2014 corrobora com o encontrado no Estado do Paraná.

A Região Médio Norte Araguaia é a que mais teve casos notificados de meningite no período de 2010 a 2018. Em 2010, notificou 40 casos e apresentou uma taxa de incidência de 14,1 para 100mil habitantes e em 2018, relatou 28 casos e taxa de incidência de 9,9/ 100mil habitantes, tendo um decréscimo de 70% no número de notificados. A cidade de Araguaína é a segunda mais populosa do estado do Tocantins, fazendo parte desta região e sendo responsável por 99,72% de todo Médio Norte Araguaia.

A Região Capim Dourado apresentou, em 2010, 11 casos e em 2018 aumentou o número de notificações para 18, tendo um acréscimo de aproximadamente 63,63% no número de casos notificados, se tornando a região que apresentou maior acréscimo no Estado do Tocantins. Diante desta mudança, a taxa de incidência de 2010 da Região era de 3,2/ 100 mil habitantes e passou a ser, em 2018, de 5,3/ 100 mil habitantes. Contribuindo para o acréscimo do número de notificações da sua Região, tem-se a capital Palmas que apresentou um acréscimo de 50%, relatando, em 2010, apenas 12 casos e em 2018 obteve 18 casos.

A Região Ilha do Bananal teve um acréscimo de 33,3% de casos notificados, apresentando apenas três casos notificados em 2010, e quatro casos em 2018. A cidade de Gurupi é responsável por 84,78% dos casos notificados nesta região, correspondendo um acréscimo de 42,1%.

As Regiões Cerrado Tocantins Araguaia e Bico do Papagaio tiveram um acréscimo de casos notificados comparando ao ano de 2010 que não tiveram nenhum caso notificado de meningite, e em 2018, apresentaram 3 casos e 1 caso, respectivamente.

A prevalência manteve nas Regiões Sudeste, Cantão e Amor Perfeito, comparando o ano de 2010 com o ano de 2018. Tais regiões tiveram um caso notificado em 2010 e mantiveram em 2018.

Dias *et al.* (2017) através de sua pesquisa epidemiológica, afirma que da Região Norte o estado do Pará apresentou maior número de casos de meningite no período de 2012 a 2014. O único estudo realizado na região demonstra que, nesta unidade da federação, a meningite é a doença responsável por 4,7% das internações do setor de infectologia, representando um elevado índice, tendo em vista a ocorrência de outras moléstias frequentes na região, tais como: tuberculose, hepatite, malária e dengue.

A tabela 2 compara-se as taxas de incidência de meningite no Estado do Tocantins nos anos 2010 a 2018.

Tabela 2: Taxas de incidência de Meningite no Estado do Tocantins no período de 2010 a 2018.

ANO	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
TAXA DE INCIDÊNCIA*	3,8	4,1	4,6	4,8	5,2	3,6	4,7	3,2	3,7

Taxa de incidência*: Refere-se aos casos notificados/ 100 mil habitantes.

Fonte: Tabela elaborada pelos autores baseado nos dados do DATASUS.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que há uma tendência no Tocantins à redução da Taxa de Incidência de Meningite, porém, algumas regiões vão contra essa tendência e demonstram aumento de suas taxas. As taxas de incidências no Tocantins caíram nos últimos cinco anos, em 2014 eram de 5,2/ 100 mil habitantes, e em 2018 passou a ser de 3,7/ 100 mil habitantes.

A Região Médio Norte possui a maior taxa de incidência (126/ 100 mil habitantes), seguida pela Região Capim Dourado (39/ 100 mil habitantes, Ilha do Bananal (25/ 100 mil habitantes), Amor Perfeito (8/ 100 mil habitantes), Cantão (7/ 100 mil habitantes), Sudeste (5/ 100 mil habitantes), Bico do Papagaio (4/ 100 mil habitantes), e finalmente, apresentando menor taxa de incidência de Meningite no Tocantins no período de 2010 a 2018, tem-se a Região Cerrado Tocantins Araguaia (3/ 100 mil habitantes).

Deve-se destacar a importância da melhoria do preenchimento das fichas de investigação de Meningite do SINAN pelos profissionais de vigilância epidemiológica, identificando todos os dados, como etnia/ cor, sexo, idade e raça, para que se possam ter dados cada vez mais realísticos.

Sabe-se que apenas uma parcela dos casos incidentes de uma moléstia de notificação compulsória é notificada à vigilância epidemiológica. Da parcela que não foi notificada, uma parte acaba sendo identificada através de órgãos oficiais responsáveis pelos atestados de óbitos, porém, os casos não notificados que sobrevivem à moléstia jamais serão computados, por isso perdido para estimativas de morbidade. Desta maneira, podem reordenar a atenção, voltando-a para os agravos mais presentes, antecipando a intervenção, favorecendo a prevenção primária e desonerando os demais níveis de complexidade.

Ressalta-se a necessidade de capacitação rotineira tanto dos médicos assistentes – em especial para a coleta de LCR oportuna (preferencialmente antes do início da antibioticoterapia) e solicitação dos exames laboratoriais específicos –, quanto para os profissionais da vigilância, responsáveis pela investigação do caso, revisão e digitação das fichas no SINAN. Adicionalmente, uma avaliação do sistema de vigilância, com enfoque em seu processo, deveria ser conduzida, a fim de identificar possíveis fatores envolvidos entre a coleta do LCR e as demais etapas até a classificação dos casos.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, L. C. P.; TOSCANO, C. M.; BIERRENBACH, A. L. Bacterial meningitis in Brazil: baseline epidemiologic assessment of the decade prior to the introduction of pneumococcal and meningococcal vaccines. **PloSone**, v. 8, n. 6, p. 64524, 2013.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: 2-Volume Set**. Elsevier Health Sciences, 2014.

DAZZI, M. C.; ZATTI, C. A.; BALDISSERA, R. Perfil dos Casos de Meningites Ocorridas no Brasil de 2009 a 2012. **Revista UNINGÁ Review**, v. 19, n. 3, 2018.

DIAS, F. C. F.; JUNIOR, C. A. R.; CARDOSO, C. R. L.; VELOSO, F. P.; ROSA, R. T. A.; FIGUEIREDO, B. N. Meningite: aspectos epidemiológicos da doença na Região Norte do Brasil. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 2, p. 46-49, 2017.

GHUNEIM, N.; DHEIR, M.; ALI, K. A. Epidemiology of Different Types of Meningitis Cases in Gaza Governorates, Occupied Palestinian Territory, December 2013-January 2014. **Journal of Antivirals & Antiretrovirals. Palestina**, p. 26-34, 2016.

GONÇALVES, H. C.; MEZZARROBA, N. Meningite no Brasil em 2015: O panorama da atualidade. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 47, n. 1, p. 34-46, 2018.

GREENHILL, A. R.; PHUANUKOONNON, S. Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in paediatric meningitis patients at Goroka General Hospital, Papua New Guinea: serotype distribution and antimicrobial susceptibility in the pre-vaccine era. **BMC infectious diseases**, v. 15, n. 1, p. 485, 2015.

HAYDEN, R. T.; FRENKEL, L. D. More laboratory testing: greater cost but not necessarily better. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 19, n. 4, p.290-292. 2000.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.

ROMANELLI, R. M. C. Etiologia e evolução das meningites bacterianas em centro de pediatria. **J Pediatr (Rio J)**, v. 78, p. 24-30, 2002.

TUNKEL, A. R.; SCHELD, W. M. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 6, n. 2, p. 118-136, 1993.