

Meningite e procalcitonina: Uma revisão integrativa

Meningitis and procalcitonin: An integrative review

Meningitis y procalcitonina: Una revisión integradora

Recebido: 20/03/2024 | Revisado: 31/03/2024 | Aceitado: 04/04/2024 | Publicado: 06/04/2024

Ana Clara Fiuza Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6771-0567>

Universidade de Vassouras, Brasil

E-mail: anaclarafiuzapereira@gmail.com

Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2735-607X>

Universidade de Vassouras, Brasil

E-mail: helcioserpa@yahoo.com.br

Resumo

As meningites são processos inflamatórios das meninges, estruturas conjuntivas que envolvem o sistema nervoso central, e podem ser causadas por agentes bacterianos, virais e outros. O diagnóstico precoce bem como sua distinção etiológica são imprescindíveis para o aumento da sobrevida. Marcadores inflamatórios como a procalcitonina, ainda que questionados, podem ser úteis no diagnóstico precoce desta enfermidade. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da dosagem da procalcitonina em amostras biológicas para o diagnóstico de meningite aguda. Trata-se de uma revisão integrativa e 17 estudos originais publicados nos últimos cinco anos foram incluídos nesta análise. Como resultado, a procalcitonina parece apresentar bom valor preditivo quando dosada no líquido e sua elevação tem alta sensibilidade para infecção bacteriana das meninges. Sua dosagem não está disponível em todos os serviços de atendimento de emergência, o que é um fator limitador para sua comparação.

Palavras-chave: Procalcitonina; Meningite; Diagnóstico.

Abstract

Meningitis are inflammatory processes of the meninges, connective structures that involve the central nervous system, and can be caused by bacterial, viral and other agents. Early diagnosis as well as its etiological distinction are essential to increase survival. Inflammatory markers such as procalcitonin, although questioned, may be useful in the early diagnosis of this disease. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of measuring procalcitonin in biological samples for the diagnosis of acute meningitis. This is an integrative review and 17 original studies published in the last five years were included in this analysis. As a result, procalcitonin seems to have a good predictive value when measured in the CSF and its elevation has a high sensitivity for bacterial infection of the meninges. Its dosage is not available in all emergency care services, which is a limiting factor for its comparison.

Keywords: Procalcitonin; Meningitis; Diagnosis.

Resumen

Las meningitis son procesos inflamatorios de las meninges, estructuras conectivas que involucran al sistema nervioso central, y pueden ser causadas por agentes bacterianos, virales y de otro tipo. El diagnóstico precoz así como su distinción etiológica son fundamentales para aumentar la supervivencia. Los marcadores inflamatorios como la procalcitonina, aunque cuestionados, pueden ser de utilidad en el diagnóstico precoz de esta enfermedad. El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad de la medición de procalcitonina en muestras biológicas para el diagnóstico de meningitis aguda. Esta es una revisión integradora y se incluyeron en este análisis 17 estudios originales publicados en los últimos cinco años. Como resultado, la procalcitonina parece tener un buen valor predictivo cuando se mide en el LCR y su elevación tiene una alta sensibilidad para la infección bacteriana de las meninges. Su dosificación no está disponible en todos los servicios de atención de urgencias, lo que es un factor limitante para su comparación.

Palabras clave: Procalcitonina; Meningitis; Diagnóstico.

1. Introdução

A palavra “meninge” deriva do grego “meninx”, e era usada para denominar membranas e peles. Na biologia, as meninges são estruturas que envolvem o sistema nervoso central (SNC), sendo divididas em dura-máter, aracnoide e pia-máter. Do ponto de vista embrionário, em seres humanos, as meninges derivam-se de células da crista neural e do mesoderma, tendo

como principal função a proteção do SNC (Dasgupta & Jeong, 2017).

Quando invadidas por microrganismos ou expostas a fatores que levam a sua inflamação, tem-se as meningites. Em se tratando de meningites bacterianas, as bactérias mais comuns são *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*, mas esse padrão epidemiológico varia entre as idades e regiões. As taxas de mortalidade podem atingir 34%, mesmo diante de terapia antibiótica, e pode haver sequelas em 50% dos casos (Kim *et al.*, 2021).

Os sintomas mais comuns da meningite são: febre, cefaleia, vômitos e sinais de irritação meníngea. O diagnóstico presuntivo é clínico-laboratorial, sendo confirmado pela cultura do líquido cefalorraquidiano (LCR ou líquido). Na análise do líquido, tem-se pleocitose (> 300 células/mm³) com predomínio de polimorfonucleares (neutrófilos), associada ao aumento das proteínas plasmáticas (> 40 mg/dL) e diminuição da glicose ($< 60\%$). Em casos de meningites não-bacterianas, a celularidade e bioquímica do líquido são outras (Julián-Jimenez & Morales-Casado, 2019).

Apesar de o estudo do líquido auxiliar no diagnóstico e diferenciação de meningites agudas, sua utilização, em geral, é pós-pródromos, o que pode atrasar o diagnóstico (Velissaris *et al.*, 2018). Além do mais, algumas situações impedem a punção lombar para coleta do líquido, e a análise pode ser complicada e traumática, com risco de sangramento (Kim *et al.*, 2021). Sendo assim, marcadores como a proteína C reativa e a procalcitonina são usadas para detectar precocemente e diferenciar essas enfermidades, uma vez que a velocidade para o início da antibioticoterapia é crucial (Velissaris *et al.*, 2018).

A procalcitonina (PCT) é um peptídeo de 116 aminoácidos, relacionado ao gene da calcitonina, e precursor do hormônio calcitonina. É produzida por células especializadas da tireoide e depois convertida em sua forma hormonal ativa. Em cenários infecciosos, sob efeitos de citocinas inflamatórias, todas as células do organismo passam a produzir procalcitonina, elevando sua concentração, atingindo seu pico em 12-24h, sua variação sérica pode ser observada já após 4h de infecção. Contudo, seu uso ainda não é preconizado e realizado rotineiramente em serviços de saúde, seja por incertezas diagnósticas ou por inacessibilidade (Aloisio *et al.*, 2019). Desse modo, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da dosagem da procalcitonina em amostras biológicas para o diagnóstico de meningite aguda.

2. Metodologia

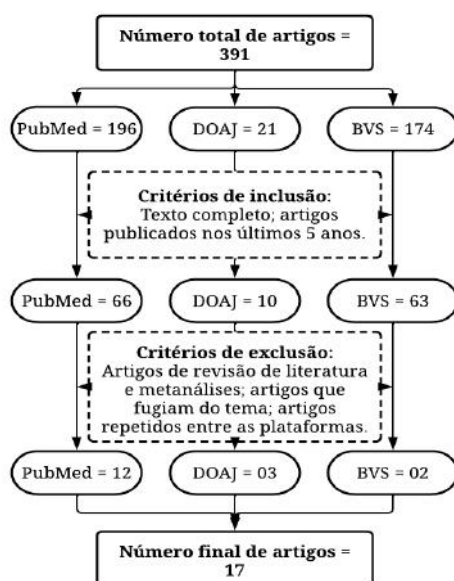
Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, um estudo de abordagem qualitativa. National Library of Medicine (PubMed), Directory of Open Access Journals (DOAJ) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foram as bases de dados que sustentaram este estudo. A busca seguiu-se com base nos descritores “procalcitonin”, “meningitis” e “diagnosis”. É possível encontrá-los na plataforma de Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

O estudo foi realizado seguindo etapas com base em Pereira, et al. (2018): definição do tema, eleição de parâmetros de elegibilidade; desenho dos limites com base em critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira *et al.*, 2018). Foram incluídos somente estudos originais publicados nos últimos 5 anos. Foram excluídos artigos que saíam dos critérios de inclusão, artigos que fugiam do tema proposto e aqueles que estavam repetidos entre as plataformas.

3. Resultados e Discussão

A busca resultou em 391 estudos, estando 196 deles na PubMed, 21 na DOAJ e 174 na BVS. Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, 17 estudos compuseram estes resultados. A dinâmica de seleção dos artigos está demonstrada na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos nas plataformas digitais.



Fonte: Autores (2023).

De todos os estudos analisados, 7 avaliaram os níveis de procalcitonina no sangue, 6 avaliaram os níveis de procalcitonina no líquido e 4 avaliaram os níveis de procalcitonina em ambos os líquidos. Quanto à eficácia, nenhum estudo reprovou o uso da procalcitonina como ferramenta para o diagnóstico de meningite, e 2 estudos a colocaram como não-superior a outros testes.

As informações obtidas com significância estatísticas em 16 estudos foram: a dosagem da procalcitonina no líquido parece mais específica para o diagnóstico de meningite; pode auxiliar na diferenciação de meningite bacteriana, asséptica ou viral; é um marcador com boa sensibilidade; deve ser usada em conjunto com outros marcadores sugestivos de infecção; capaz de ajudar em diagnóstico precoce; e pode ser usada para o diagnóstico de meningite pós-procedimentos cirúrgicos no sistema nervoso central. Uma relação entre os estudos e suas conclusões é exposto no Quadro 1.

Quadro 1 – Relação entre estudos a respeito do uso da procalcitonina e suas principais conclusões.

Primeiro autor, ano	Espaço amostral	Amostra analisada	Conclusões
Dutta <i>et al.</i> , 2022	216	Líquor	Apesar de o valor elevado da procalcitonina no líquido estar associado a meningite bacteriana, seu desempenho não é superior ao de outros testes
Rajial <i>et al.</i> , 2022	67	Sangue e Líquor	A dosagem da procalcitonina no líquido é superior a sérica na especificidade para o diagnóstico de meningite
Ahmed <i>et al.</i> , 2022	48	Sangue	Útil na diferenciação de meningite bacteriana e viral, em conjunto com outros marcadores.
Liu <i>et al.</i> , 2018	742	Líquor	A dosagem da procalcitonina no líquido pode auxiliar no diagnóstico de meningite viral.
Zhang G <i>et al.</i> , 2019	112	Líquor	O aumento da procalcitonina no líquido se associou à meningite bacteriana.
Babenco <i>et al.</i> , 2021	269	Sangue	A associação dos níveis de procalcitonina com os da proteína C reativa pode ter sensibilidade de 100% para meningite.
Nagaraj <i>et al.</i> , 2022	113	Líquor	A procalcitonina tem acurácia significativa como ferramenta diagnóstica para meningite.
El Shorbagy <i>et al.</i> , 2018	40	Sangue	Dosar a procalcitonina pode auxiliar no diagnóstico precoce e na diferenciação da etiologia da meningite aguda.
Santotoribio <i>et al.</i> , 2018	30	Sangue e líquido	Tanto a dosagem da procalcitonina no líquido quanto a no sangue são eficazes para o diagnóstico de meningite.

Chaudhary <i>et al.</i> , 2018	50	Sangue	A procalcitonina tem excelente sensibilidade e especificidade em se tratando de meningite bacteriana aguda.
Zhang L <i>et al.</i> , 2019	101	Sangue e líquido	Os níveis de procalcitonina no líquido parecem superiores, quanto à diagnóstico, do que os séricos em meningites bacterianas.
Romain <i>et al.</i> , 2022	385	Sangue	A dosagem da procalcitonina entre 12-36h de febre tem sensibilidade de 100%.
Farouk <i>et al.</i> , 2019	260	Sangue	A procalcitonina sérica é útil na diferenciação de meningite asséptica e séptica.
Qu <i>et al.</i> , 2020	53	Sangue e líquido	Os níveis de procalcitonina sérica e do líquido se relacionam com meningite bacteriana após abordagem de hemorragia subaracnoide.
Waterfield <i>et al.</i> , 2020	213	Sangue	Não houve diferença significativa no papel da proteína C reativa e da procalcitonina em prever meningite.
Shokrollahi <i>et al.</i> , 2018	57	Líquor	A associação da medição dos valores de ferritina, procalcitonina e proteína C reativa no líquido tem alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de meningite.
Moorthy <i>et al.</i> , 2022	73	Líquor	Útil em decisão diagnóstica em pacientes febris pós-craniotomia.

Fonte: Autores (2023).

4. Discussão

Parâmetros laboratoriais somam valor a decisões diagnósticas quando aplicados a contextos clínicos diversos. O estudo prospectivo de Viallon (2011) analisou 253 pacientes divididos entre meningite bacteriana e meningite viral cujo exame do líquido era negativo, com o intuito de avaliar a viabilidade de marcadores como a procalcitonina e lactato para a diferenciação e possível diagnósticos dessas infecções. Como resultado, estes marcadores demonstraram significativas sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo, sendo úteis em seu propósito.

Paralelamente, estudos como o de Babenko (2021) e Shokrollahi (2018) alertam para o uso da procalcitonina e da proteína C reativa em pacientes suspeitos de meningite aguda. A associação entre esses componentes pode atingir uma sensibilidade de 100% para o diagnóstico de meningite. No entanto, a eficácia é superior quando dosados no líquido em comparação à da dosagem sérica. Além disso, há sugestões sobre o papel da ferritina em conjunto à procalcitonina, uma vez sua concentração também se modula em processos inflamatórios.

Em uma coorte com 66 recém-nascidos aptos a punção lombar, o uso da procalcitonina foi testado por Rajjal (2022) comparando sua concentração sérica a sua plasmática em diferentes subgrupos (meningite comprovada, meningite possível e não-meningite). A análise citológica e cultura do líquido foram levadas em consideração. Dessa forma, observou-se que valores de procalcitonina superiores a 0,2 ng/mL geram sensibilidade e especificidade superiores a 95%. A relação entre PCT sérica e PCT líquórica é inferior à concentração de procalcitonina líquórica isolada.

Por outro lado, em um grupo de neonatos estudados por Reshi (2017) utilizou-se um ponto de corte de 0,33 ng/mL para a procalcitonina líquórica demonstrando que este biomarcador não tem valor extra sobre outros critérios já analisados na amostra biológica para o diagnóstico de meningite, como citometria, níveis de proteínas e glicose. Sendo assim, a procalcitonina pode ficar reservada a casos em que o diagnóstico ainda é duvidoso. Para Waterfield (2020), a procalcitonina não dispõem informações adicionais aos profissionais da saúde quando usada rotineiramente e comparada a teste mais acessíveis, como a dosagem da proteína C reativa. Seus resultados incluíram 213 crianças que passaram pelo departamento de emergência de quatro hospitais no Reino Unido.

Quando analisada em outro cenário, não como um fator preditor de meningite em pacientes com quadros febris obscuros, mas sim em pacientes que tiveram seu sistema nervoso invadido por necessidade cirúrgica, a dosagem da procalcitonina durante o período pós-cirúrgico precoce (primeiros 30 dias) tem papel primordial no diagnóstico quando

evidenciada a presença de febre. O grupo de análise foi composto por pacientes submetidos à craniotomia não-traumática e foram acompanhados por cultura do líquido (Moorthy *et al.*, 2022).

Dentre as possíveis etiologias para a meningite, a bacteriana pode ser a mais fatal. Dessa maneira, um diagnóstico certo e antecipado pode ser decisivo no prognóstico e sobrevida dos pacientes. Por conseguinte, a procalcitonina pode não apenas ter um papel no diagnóstico, mas na diferenciação de sua causa base, como por exemplo a distinção entre uma infecção viral ou bacteriana, ou simplesmente uma meningite asséptica (Alons *et al.*, 2016). Para Farouk (2019), essa é uma função que pode sim ser designada à pesquisa da procalcitonina no líquido cefalorraquidiano, fato que defende em seu estudo com 260 casos suspeitos de meningite.

Concomitantemente, antes da punção lombar, já na admissão em um serviço de emergência médica, valores de procalcitonina superiores a 10 ng/mL são suficientes para o diagnóstico de meningite (quando há clínica sugestiva). A dosagem desse marcador 72h após o início dos sintomas encontrará valores significativamente altos frente a uma infecção bacteriana, e mais baixos se o agente etiológico for um vírus ou um processo inflamatório asséptico. Entretanto, procalcitonina superior a 2 ng/mL pode atingir sensibilidade de 100% para meningites bacterianas, tendo alto valor preditivo positivo (El Shorbagy *et al.*, 2018).

Um estudo transversal realizado no Hospital Universitário da Universidade de Assiut no Egito analisou o desempenho da procalcitonina sérica em conjunto à proteína C reativa, líquórica e sérica e valores da glicemia no líquido. Essa análise em 48 pacientes pediátricos revelou que todos os marcadores séricos e líquóricos se elevaram em crianças cuja meningite se confirmou posteriormente e onde bactérias foram isoladas como agente etiológico, exceto pela glicose, que apresentou queda notória. Os mesmos marcadores tiveram aumentos menos expressivos quando o agente causal fora um vírus (Ahmed *et al.*, 2022).

Opostamente, Sanaei Dashti (2017) sugere que a procalcitonina não seja um bom preditor para meningites. Em um ponto de corte de 6 ng/mL a procalcitonina apresentou sensibilidade (75%), especificidade (47,4%), VPN (85,71) e PPV (31,03) desprezíveis, sendo um biomarcador pouco capaz de diferenciar quadros de meningite. Para os autores, a dosagem do lactato no líquido, a contagem de neutrófilos, a velocidade de hemossedimentação e o valor da proteína C reativa somam maior importância e eficácia para determinação de meningite ou para separação de sua provável causa.

Ainda que a procalcitonina não afete a probabilidade de infecção bacteriana grave (IBG) em pacientes com valores altos ou baixos de proteína C reativa, ela é uma ótima ferramenta para o monitoramento de IBG em crianças, principalmente em locais onde o diagnóstico se limitará a apenas um marcador biológico. Sua não disponibilidade universal é um grande fator limitador (Nijman *et al.*, 2014). O uso combinado desses marcadores pode ter sensibilidade de 100% (El Shorbagy *et al.*, 2018).

5. Conclusão

A dosagem da procalcitonina em pacientes com clínica sugestiva de meningite tem valor diagnóstico. Contudo, seu uso corriqueiro ainda é questionável quanto a sua acessibilidade e superioridade em relação a outros marcadores testáveis. Ainda assim, é fundamental que o acesso a todos os testes com valor diagnóstico seja de fato democratizado dentro do Sistema Único de Saúde para que seu impacto possa ser verdadeiramente mensurado. A procalcitonina é um marcador inflamatório promissor e sua sensibilidade para infecções, sobretudo bacterianas, justifica que novos estudos clínicos e laboratoriais sejam realizados para comprovar a sua eficácia no diagnóstico precoce de meningite.

Referências

- Ahmed, M. A., Askar, G. A., Farghaly, H. S., et al. (2022). Accuracy of Cerebrospinal Fluid C-Reactive Protein and Multiplex Polymerase Chain Reaction and Serum Procalcitonin in Diagnosis of Bacterial and Viral Meningitis in Children. *Acta Neurol Taiwan*. 31(2), 61-71.
- Aloisio, E., Dolci, A. & Panteghini, M. (2019). Procalcitonin: Between evidence and critical issues. *Clin Chim Acta*. 496, 7-12.
- Alons, I. M., Verheul, R. J., Kuipers, I., et al. (2016). Procalcitonin in cerebrospinal fluid in meningitis: a prospective diagnostic study. *Brain Behav*. 6(11), e00545.
- Babenko, D., Seidullayeva, A., Bayesheva, D., et al. (2021). Ability of Procalcitonin and C-Reactive Protein for Discriminating between Bacterial and Enteroviral Meningitis in Children Using Decision Tree. *Biomed Res Int*. 5519436.
- Chaudhary, S., Bhatta, N. K., Lamsal, M., Chaudhari, R. K. & Khanal, B. (2018). Serum procalcitonin in bacterial & non-bacterial meningitis in children. *BMC Pediatr*. 18(1), 342.
- Dasgupta, K. & Jeong, J. (2019). Developmental biology of the meninges. *Genesis*. 57(5), e23288.
- Dutta, S., Sachdeva, N., Pal, A. & Ray, P. (2022). Cerebrospinal fluid and plasma procalcitonin for the diagnosis of neonatal bacterial meningitis. *J Paediatr Child Health*. 58(8), 1425-1430.
- El Shorbagy, H. H., Barseem, N. F., Abdelghani, W. E., et al. (2018). The value of serum procalcitonin in acute meningitis in children. *J Clin Neurosci*. 56, 28-33.
- Farouk, S., Hussein, T., Basstawy, M. & Abdel Moniem, N. (2019). Cerebrospinal lactate dehydrogenase and serum procalcitonin in the diagnosis of meningitis. *Al Azhar Assiut Med J*. 17(4), 344.
- Julián-Jiménez, A. & Morales-Casado, M. I. (2019). Usefulness of blood and cerebrospinal fluid laboratory testing to predict bacterial meningitis in the emergency department. Utilidad de las determinaciones analíticas en sangre y líquido cefalorraquídeo para predecir meningitis bacterianas en el servicio de urgencias. *Neurología (Engl Ed)*. 34 (2), 105-113.
- Kim, H., Roh, Y. H. & Yoon, S. H. (2021). Blood Procalcitonin Level as a Diagnostic Marker of Pediatric Bacterial Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 11(5), 846.
- Liu, D. B., Zhang, H. P., Yu, K., Lu, Q. B. & Zhu, Z. F. (2018). A study on correlations of procalcitonin and interleukin-6 with viral meningitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 22(11), 3474-3478.
- Moorthy, R. K., Job, V., Rebekah, G. & Rajshekhar, V. (2022). Cerebrospinal Fluid Procalcitonin-A Potential Biomarker for Post-Craniotomy Bacterial Meningitis. *Neurol India*. 70(2), 721-726.
- Nagaraj, M., Bandiya, P., Jagannatha, B., Shivanna, N. & Benakappa, N. (2022). Bandyopadhyay T. Diagnostic Utility of Cerebrospinal Fluid Procalcitonin in Neonatal Meningitis. *J Trop Pediatr*. 68(3), 43.
- Nijman, R. G., Moll, H. A., Smit, F. J., et al. (2014). C-reactive protein, procalcitonin and the lab-score for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department: a prospective observational study. *Pediatr Infect Dis J*. 33(11), e273-e279.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J. & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. Santa Maria/RS: UFSM. <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/15824>
- Qu, X., Kang, Q., Zhao, H., et al. (2020). Levels and clinical significance of cerebrospinal fluid and serum procalcitonin of bacterial meningitis/ventriculitis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage after craniocerebral operation. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*. 20(8), 688-693.
- Rajial, T., Batra, P., Harit, D. & Singh, N. P. (2022). Utility of Cerebrospinal Fluid and Serum Procalcitonin for the Diagnosis of Neonatal Meningitis. *Am J Perinatol*. 39(4), 373-378.
- Reshi, Z., Nazir, M., Wani, W., Malik, M., Iqbal, J. & Wajid, S. (2017) Cerebrospinal fluid procalcitonin as a biomarker of bacterial meningitis in neonates. *J Perinatol*. 37(8), 927-931.
- Romain, A. S., Guedj, R., Chosidow, A., et al. (2022). Procalcitonin at 12-36 hours of fever for prediction of invasive bacterial infections in hospitalized febrile neonates. *Front Pediatr*. 10:968207.
- Santotoribio, J. D., Cuadros-Muñoz, J. F. & García-Casares, N. (2018). Comparison of C Reactive Protein and Procalcitonin Levels in Cerebrospinal Fluid and Serum to Differentiate Bacterial from Viral Meningitis. *Ann Clin Lab Sci*. 48(4), 506-510.
- Shokrollahi, M. R., Shabanzadeh, K., Noorbakhsh, S., Tabatabaei, A., Movahedi, Z. & Shamshiri, A. R. (2018). Diagnostic value of CRP, procalcitonin, and ferritin levels in cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Central Nerv Syst Agents Med Chem*. 18(1), 58-62.
- Velissaris, D., Pinteá, M. & Pantzaris, N., et al. (2018). The Role of Procalcitonin in the Diagnosis of Meningitis: A Literature Review. *J Clin Med*. 7(6), 148.
- Viallon, A., Desseigne, N. & Marjollet, O., et al. (2011). Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care*. 15(3), R136.
- Waterfield, T., Maney, J. A. & Lyttle, M. D., et al. (2020). Diagnostic test accuracy of point-of-care procalcitonin to diagnose serious bacterial infections in children. *BMC Pediatr*. 20(1), 487.

Zhang, G., Yang, C., Kang, X., Gao, Z., Wan, H. & Liu, Y. (2019). The combination of cerebrospinal fluid procalcitonin, lactate, interleukin-8 and interleukin-10 concentrations for the diagnosis of postneurosurgical bacterial meningitis: A prospective study. *Ann Clin Biochem.* 56(1), 133-140.

Zhang, L., Ma, L. & Zhou, X., et al. (2019) Diagnostic Value of Procalcitonin for Bacterial Meningitis in Children: A Comparison Analysis Between Serum and Cerebrospinal Fluid Procalcitonin Levels. *Clin Pediatr (Phila)*. 58(2), 159-165.