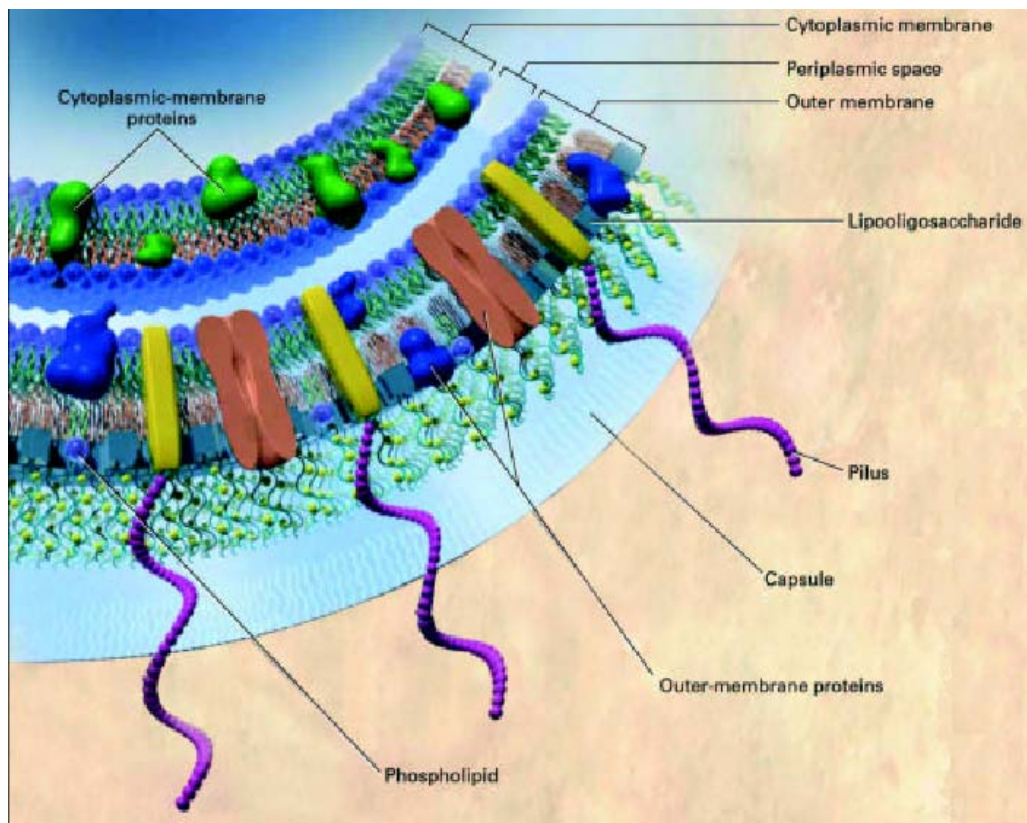


# Doença Meningocócica em Portugal 2000-2006



DGS e INSA  
Outubro de 2007

## Edição

Direcção-Geral da Saúde e Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

## Acompanhamento

Maria da Graça Freitas – Direcção-Geral da Saúde

## Autores

Cristina Furtado – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

Laura Brum – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

Laurinda Queirós – Departamento de Saúde Pública, Administração Regional de Saúde do Norte, I.P.

Manuel do Carmo Gomes – Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa

Maria João Simões – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

## Colaboradores

Ana Meireles – Direcção-Geral da Saúde

Judite Catarino – Direcção-Geral da Saúde

Manuela Sousa – Administração Regional de Saúde do de Lisboa e Vale do Tejo, I.P.

Rui Calado – Administração Regional de Saúde do de Lisboa e Vale do Tejo, I.P.

Teresa Fernandes – Direcção-Geral da Saúde

# Índice

Prefácio e agradecimentos.....	4
<b>1. Introdução.....</b>	<b>7</b>
1.1 Identificação e agente etiológico.....	7
1.2 Métodos de caracterização de <i>Neisseria meningitidis</i> .....	8
1.3 Objectivos.....	10
<b>2. Vacinação.....</b>	<b>10</b>
2.1 As vacinas.....	10
2.2 Estratégias de vacinação.....	12
2.3 Cobertura vacinal.....	12
<b>3. Vigilância da doença meningocócica em Portugal.....</b>	<b>14</b>
<b>4. Incidência da doença meningocócica em Portugal.....</b>	<b>16</b>
4.1 Tendências gerais.....	16
4.2 Incidência por sexo, grupo etário e serogrupo.....	18
4.3 Incidência por doença e serogrupo.....	21
4.4 Incidência por área geográfica e serogrupo.....	22
<b>5. Diagnóstico laboratorial e caracterização bacteriana.....</b>	<b>23</b>
5.1 Fenótipo.....	23
5.2 Fenómeno de <i>switching</i> capsular.....	25
<b>6. Letalidade.....</b>	<b>25</b>
<b>7. Sensibilidade dos sistemas de vigilância.....</b>	<b>28</b>
<b>8. Discussão.....</b>	<b>29</b>
8.1 Vigilância epidemiológica.....	29
8.2 Padrões epidemiológicos.....	30
<b>9. Conclusões.....</b>	<b>32</b>
Literatura citada.....	33
Anexos.....	36

## Prefácio e agradecimentos

Em Portugal a doença meningocócica tem sido alvo de vigilância, essencialmente clínica, há décadas. A introdução no mercado de uma vacina conjugada contra o meningococo C, em 1999, no Reino Unido, veio tornar ainda mais premente a necessidade de monitorizar adequadamente a doença com o duplo objectivo de ajudar a decidir acerca da melhor estratégia de vacinação para o País e de monitorizar os efeitos dessa vacinação.

Portanto, em 2000 a Direcção-Geral da Saúde (DGS) desenvolveu, no âmbito do Sistema de Alerta e de Resposta Apropriada (SARA) o Módulo SARA / Meningites e, em 2002, criou em parceria com o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), o Programa de Vigilância Integrada da Doença Meningocócica.

Este estudo sumariza a evolução da vigilância epidemiológica da doença meningocócica no período de 2000-2006, avaliando também as coberturas vacinais e o consequente impacte da vacinação, pretendendo-se que seja o primeiro que, de uma forma sistemática e abrangente, permita acompanhar a história da doença em Portugal.

Assim, a DGS agradece, aos técnicos da anterior Direcção de Serviços de Informação e Análise (DSIA) e da anterior Divisão de Doenças Transmissíveis (DT), da Direcção-Geral da Saúde, que estiveram envolvidos na vigilância da doença, bem como todos os que estiverem relacionados com os trabalhos que conduziram às decisões sobre vacinação, nomeadamente, técnicos da Direcção-Geral da Saúde e os membros da Comissão Técnica de Vacinação.

Agradece ainda aos Hospitais, a todos os Laboratórios que notificaram casos, às Autoridades de Saúde, às Escolas e às famílias que têm colaborado nos esforços para vigiar e controlar a doença.

Concretamente, no que respeita à vigilância integrada da doença e à realização deste estudo, destacam-se ainda os seguintes agradecimentos:

- À Dra. Laurinda Queirós, da Administração Regional de Saúde do Norte, que tem coordenado, com rigor, capacidade científica, empenho e dedicação, em representação da DGS, o programa de Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Meningocócica e ao Dr. Luís Castro pela sua colaboração empenhada neste programa principalmente no que respeita à vertente epidemiológica.

- À Dra. Maria João Simões do INSA por todo o rigoroso e inovador trabalho realizado no que respeita à identificação e caracterização dos meningococo em Portugal, sendo que, o seu trabalho, juntamente com a componente de vigilância epidemiológica laboratorial, conduzida com eficiência e empenho pela Dra. Cristina Furtado, permitiram desenvolver a Vigilância Laboratorial da Doença Meningocócica (VigLab-DM), estando ambas as componentes integradas no Departamento de Microbiologia coordenado pela Prof<sup>a</sup>. Doutora Laura Brum.

- Ao Prof. Manuel do Carmo Gomes, da Faculdade de Ciências de Lisboa, que, como epidemiologista, colocou muito do seu saber, trabalho e disponibilidade, no acompanhamento da vigilância da doença meningocócica e na elaboração

deste estudo, sendo de realçar o seu contributo no apuramento e análise da respectiva informação epidemiológica.

- À Dra. Ana Meireles por gerir com rigor e dedicação a base de dados da Doença Meningocócica existente na DGS.

- À Dra. Judite Catarino e à Dra. Teresa Fernandes cujas funções na área da vigilância e controlo da doença têm contribuído para a qualidade do programa.

O êxito da Vigilância Integrada da Doença Meningocócica em Portugal só é possível pelo entendimento construtivo que se tem verificado a nível central entre os técnicos que representam a DGS e os técnicos do INSA, sendo que esse esforço de parceria tem repercussões positivas na participação dos clínicos, dos Hospitais e das Autoridades de Saúde.

O resultado dessa cooperação é visível no nível da informação obtida, no controlo da doença e na minimização da disfunção social relacionada com o aparecimento de casos.

Finalmente, um agradecimento às Firmas Farmacêuticas que têm fornecido com eficiência as vacinas contra o meningococo C (Men C), aos Responsáveis pela Vacinação, aos Médicos, aos Enfermeiros e aos pais que tornaram possível a administração de mais de um milhão de doses da vacina MenC, em 2006, sem qualquer perturbação dos serviços ou ocorrência de reacções adversas graves, contribuindo para o decréscimo da incidência da doença meningocócica em Portugal.

Direcção-Geral da Saúde, 31 de Maio de 2007

A Subdirectora-Geral da Saúde

Maria da Graça Freitas

## **Laboratórios de Microbiologia dos Serviços de Patologia Clínica dos Hospitais que integram a Rede de Vigilância Laboratorial da Doença Meningocócica (VigLab-DM)**

Centro Hospitalar da Cova da Beira, Covilhã  
Centro Hospitalar das Caldas da Rainha, Caldas da Rainha  
Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra  
Centro Hospitalar de Torres Vedras, Torres Vedras  
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia  
Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio, Portimão  
Centro Hospitalar do Funchal, Funchal  
Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra  
Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia, Porto  
Hospital Conde de S. Bento, Santo Tirso  
Hospital Cuf Descobertas, Lisboa  
Hospital da Prelada, Porto  
Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães  
Hospital de Nossa Senhora do Rosário, Barreiro  
Hospital de Santa Maria, Lisboa  
Hospital de Santo André, Leiria  
Hospital de São Bernardo, Setúbal  
Hospital de São Gonçalo, Amarante  
Hospital de São João, Porto  
Hospital de São José, Lisboa  
Hospital de São Marcos, Braga  
Hospital de São Pedro, Vila Real - C. H. Vila Real-Réguia SA  
Hospital de São Teotónio, Viseu  
Hospital Distrital da Figueira da Foz, Figueira da Foz  
Hospital Distrital de Bragança, Bragança  
Hospital Distrital de Chaves, Chaves  
Hospital Distrital de Faro, Faro  
Hospital Distrital de Macedo de Cavaleiros, Macedo de Cavaleiros  
Hospital Distrital de Mirandela, Mirandela  
Hospital Distrital de Santarém, Santarém  
Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada  
Hospital do Espírito Santo, Évora  
Hospital Dona Estefânia, Lisboa  
Hospital Dr Manuel Constâncio, Abrantes - C. H. Médio Tejo  
Hospital Egas Moniz, Lisboa  
Hospital Fernando da Fonseca, Amadora-Sintra  
Hospital Garcia da Orta, Almada  
Hospital Geral de Santo António, Porto  
Hospital Infante D. Pedro, Aveiro  
Hospital Joaquim Urbano / Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Porto  
Hospital José Joaquim Fernandes, Beja  
Hospital José Maria Grande, Portalegre  
Hospital Nossa Senhora da Graça, Tomar - C. H. Médio Tejo  
Hospital Padre Américo - Vale do Sousa, Penafiel  
Hospital Pedro Hispano, Matosinhos  
Hospital Rainha Santa Isabel, Torres Novas - C.H. Médio Tejo  
Hospital Reynaldo dos Santos, Vila Franca de Xira  
Hospital S. João de Deus, Vila Nova de Famalicão  
Hospital S. Pedro Pescador, Póvoa de Varzim  
Hospital S. Sebastião, Santa Maria da Feira  
Hospital SAMS, Lisboa  
Hospital Santa Luzia de Elvas, Elvas  
Hospital Santa Luzia de Viana do Castelo – C.H. do Alto Minho  
Hospital Santa Maria Maior, Barcelos  
Hospital São Francisco Xavier, Lisboa  
Hospital São Miguel, Oliveira de Azeméis  
Hospital Sousa Martins, Guarda  
Instituto Nacional de Medicina Legal, Porto  
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa  
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Porto

# Doença Meningocócica em Portugal

## 1. Introdução

### 1.1 Identificação e agente etiológico

A doença meningocócica (DM) é uma doença bacteriana invasiva que se apresenta geralmente como meningite ou como septicémia, por vezes como meningite com septicemia. Mais raramente observam-se outras formas de apresentação clínica. A septicemia meningocócica, com ou sem meningite, pode ter uma evolução muito rápida e fulminante mesmo em indivíduos saudáveis. Petéquias e outras lesões purpúricas fazem geralmente parte do quadro clínico, nalguns casos observam-se equimoses extensas associadas ao aparecimento de choque logo no início da doença.

Apesar do diagnóstico precoce, da antibioterapia e das medidas de suporte de vida, a letalidade por DM varia entre 8 e 15%, e a proporção de casos com sequelas entre os sobreviventes, de 10 a 20% (Heymann 2004). Estas características, aliadas a uma incidência maior nas crianças do que nos adultos e à potencialidade para o aparecimento de casos secundários e de surtos, explicam a transcendência da doença, sendo frequente o alarme na comunidade mesmo quando ocorrem casos esporádicos.

O agente etiológico, *Neisseria meningitidis*, é uma bactéria comensal, frequente na nasofaringe de portadores assintomáticos. Estima-se que 8 a 20% da população pode, em dado momento, revelar-se portadora (Stephens 2007) de estirpes não capsuladas avirulentas, ou exprimindo um dos 13 serótipos capsulares. Embora possa ocorrer doença invasiva meningocócica após um longo período de colonização da nasofaringe, normalmente a infecção ocorre nos primeiros 10 dias após colonização com a estirpe patogénica. Variáveis como a idade, o clima, o contacto com portadores, o fumo activo ou passivo, as infecções respiratórias, as viagens e permanência em novas comunidades, os espaços fechados ou com multidões, são factores de risco para doença meningocócica.

A severidade da infecção relaciona-se com factores humanos, como deficiências do sistema do complemento, hipogamaglobulinémia e outros, e com factores bacterianos. De entre os constituintes bacterianos implicados na patogénese da infecção meningocócica, conta-se a cápsula que protege a bactéria de ser eliminada pelos mecanismos imunitários do hospedeiro, a bacteriólise dependente do complemento e a fagocitose, aumentando a sua capacidade de sobreviver quando invade a corrente sanguínea ou as meninges. Outros constituintes implicados são as adesinas (*pili*) e os factores de aquisição de nutrientes específicos, especialmente os mecanismos de aquisição de ferro a partir da lactoferrina, da transferrina e da hemoglobina humanas. As vesículas da membrana externa da parede celular que contém, entre outras, moléculas de lipooligosacáridos (endotoxinas) constituem o maior factor de virulência bacteriano e é a libertação dessas vesículas que assume um papel determinante na indução da resposta inflamatória, na sépsis meningocócica e na meningite.

É mal entendida a aptidão particular do meningococo para invadir as meninges mas, uma vez no espaço subaracnoideu, onde estão ausentes os factores celulares e humorais de defesa do hospedeiro, a bactéria multiplica-se sem controlo e liberta endotoxinas que promovem a activação de citocinas proinflamatórias, em particular, o factor de necrose tumoral (TNF) e a interleucina 1 (IL-1) que aumentam a

permeabilidade da membrana hemato-encefálica e promovem o influxo de neutrófilos (Nadel and Kroll 2007).

Os doentes com meningococemia fulminante têm geralmente níveis muito elevados tanto de mediadores pró-inflamatórios como de mediadores anti-inflamatórios. A morbidade e a mortalidade da doença meningocócica foram directamente correlacionadas com a quantidade de endotoxinas circulantes. A morte ocorre geralmente por coagulação intravascular disseminada e falência multiorgãos (van Deuran *et al* 2000).

Cerca de 90% de meningococo isolados de portadores são considerados não virulentos por não existirem semelhanças genéticas com estirpes isoladas de indivíduos com doença meningocócica invasiva. Apenas estirpes capsuladas, exprimindo um dos cinco serótipos A, B, C, W135 ou Y têm sido associadas a doença invasiva. Recentemente, e muito esporadicamente, têm sido isoladas estirpes invasivas, com serogrupo 29E, Z ou X, de doentes infectados. Em 2006, pela primeira vez ocorreu uma epidemia de várias centenas de casos causada por uma estirpe do serogrupo X, a qual teve lugar no Níger (Nicolas 2007). À escala mundial, o serogrupo A continua a ser responsável pela maioria dos casos de doença meningocócica, mas na Europa predominam largamente os serogrupos B e C.

## 1.2 Métodos de caracterização de *Neisseria meningitidis*

A caracterização serológica de *Neisseria meningitidis* é feita com base nas características antigénicas do polissacárido capsular para definição do grupo, e das características antigénicas das proteínas de membrana externa de classe 1 e 2 ou 3 (Fig. 1), para definição respectivamente do subtipo e do tipo. Embora não sejam estudadas por rotina com fins epidemiológicos, as características antigénicas dos lipooligosacáridos de membrana celular podem constituir um importante objecto de investigação para o desenvolvimento de vacinas.

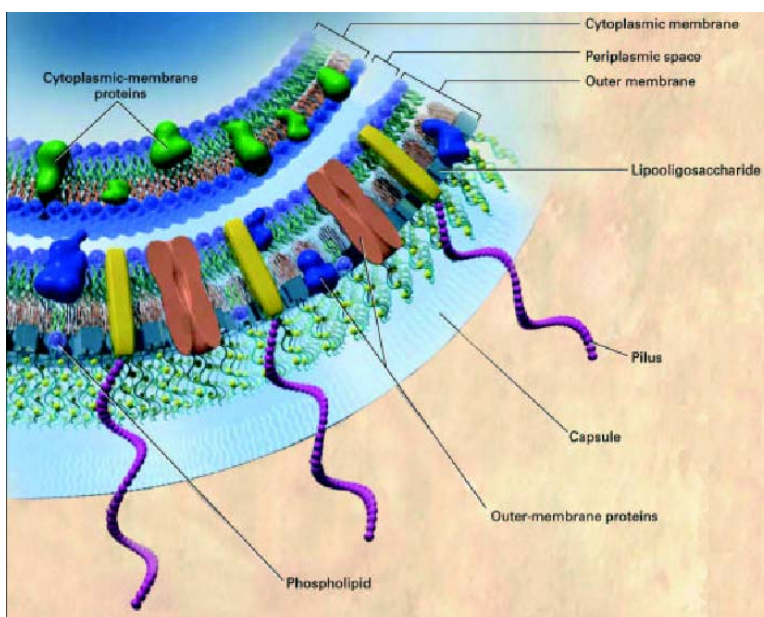


Figura 1 – Parede celular de *Neisseria meningitidis* (de Rosenstein<sup>1</sup> *et al* 2001)

<sup>1</sup> Reprodução autorizada pela Dr.<sup>a</sup> Rosenstein da *Division of Bacterial and Mycotic Diseases, no National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention.*

Existe grande variabilidade quer na expressão quer na estrutura antigénica dos constituintes anteriormente referidos, em parte resultante do facto de ser esta uma bactéria transformável, isto é, capaz de promover trocas de material genético entre bactérias. Se destas trocas, que normalmente ocorrem durante a fase de co-colonização da nasofaringe, resultar a aquisição de alelos implicados na biosíntese da cápsula polissacarídica, pode-se verificar o fenómeno de *switching* capsular. Em regiões geográficas como aquela em que Portugal se insere, onde o serogrupo B é predominante, a troca horizontal de DNA cromossomal que origine a aquisição de alelos que codificam para a biosíntese da cápsula, resultará, com maior probabilidade, na aquisição de alelos do grupo B. Assim, em Portugal, os fenómenos de *switching* capsular esperados são de serogrupo C (ou qualquer outro menos frequente) em serogrupo B. Este fenómeno, que se admite poder ser potenciado pela pressão selectiva causada pela vacina, exige vigilância contínua.

Devido à hipervariabilidade genética referida, há que recorrer necessariamente a técnicas moleculares de tipagem que permitem o estudo da proximidade genética entre estirpes (identificação de surtos e epidemias), o entendimento das variações moleculares ocorridas ao longo do tempo e a correlação entre características de patogenicidade e genoma.

A técnica inicialmente utilizada no estudo do genoma de *Neisseria meningitidis* foi a de Multilocus Enzyme Electrophoresis (MLEE), que se baseia na variabilidade da mobilidade electroforética de isoenzimas citoplasmáticas. Esta técnica permitiu, a partir do início dos anos 80, agrupar as estirpes em tipos electroforéticos ou ETs (Selander *et al* 1986) e relacionar hipervirulência com ETs. A análise do polimorfismo enzimático permite detectar pequenas mutações que ocorrem nos genes que codificam para as enzimas fundamentais no metabolismo bacteriano, que assim funcionam como marcadores clonais. Pela complexidade de execução e impossibilidade de padronização do MLEE, o método alternativo foi o de Multilocus Sequence Typing (MLST). Este baseia-se na sequenciação de 7 alelos de genes *housekeeping*, escolhidos com base no seu poder discriminativo. Cada sequência é codificada com um número e, da combinação dos sete números referentes a cada alelo, resulta um número de tipo de sequência ou ST. Define-se como complexo clonal o conjunto de estirpes que, embora diferentes, partilhem identidade de pelo menos 4 dos 7 alelos estudados por MLST. Estudos subsequentes estabeleceram correlação entre ET e ST (exemplo: o complexo clonal ET-37 corresponde ao complexo clonal ST-11).

Embora tenham sido identificados mais de três centenas de ETs englobados em 14 grandes complexos clonais, a grande maioria das estirpes invasivas do grupo C pertence aos complexos clonais ST-8/Cluster A4 e ST-11/ET-37 e as do grupo B aos complexos clonais ST-32/ET-5 e ST-41/44/Linhagem 3 (Caugant 1998). Estes complexos clonais não excluem outros serogrupos.

O complexo clonal ET-37 contém o clone hipervirulento ET-15, ao qual está associada uma elevada letalidade e mais sequelas, em número e/ou gravidade. O clone ET-15, que surgiu no Canadá em 1986 e se tem dispersado pelo mundo inteiro deste então (Ashton *et al* 1991), diferencia-se das restantes estirpes do complexo clonal ET-37 por uma mutação pontual na posição 640 do gene *fumC* (contém um A em vez de um G) (Vogel *et al* 2000). Em Portugal, têm sido identificadas estirpes do clone ET-15 desde a implementação do sistema VigLab-DM em 2002.

### 1.3 Objectivos

O objectivo deste relatório é divulgar aos profissionais de saúde, à comunidade científica e à população em geral, a informação resultante da análise dos dados do Sistema de Vigilância Integrada da Doença Meningocócica.

Tendo em conta a finalidade da vigilância e dos seus objectivos, procura-se fornecer informação útil para todos os que têm responsabilidades na prevenção, no diagnóstico, no tratamento e no controlo da doença, de modo a tornar possível a introdução de melhorias na vigilância com impacto na saúde da população.

No relatório é também apresentada informação sobre a cobertura vacinal pela vacina contra a doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do grupo C e discutido o seu impacto na epidemiologia da doença em Portugal.

## 2. Vacinação

### 2.1 As vacinas

Existem dois tipos de vacinas anti-meningocócicas disponíveis no mercado em Portugal, as polissacáridas e as conjugadas. Entre as polissacáridas, existe a dupla – para os serogrupos A e C – e a tetravalente, para os serogrupos A, C, W135 e Y. As vacinas conjugadas, cuja proteína de conjugação é a toxina mutante diftérica ou a toxina tetânica, estão disponíveis apenas para o serogrupo C. Presentemente, existe uma vacina conjugada tetravalente contra os serogrupos A, C, W135 e Y, mas ainda não está disponível em Portugal.

As vacinas polissacáridas induzem protecção mediada por anticorpos bactericidas em indivíduos com sistema imunitário maduro. A sua imunogenicidade depende portanto da idade dos indivíduos vacinados, não sendo eficazes em crianças com menos de dois anos de idade. Além disso, não produzem memória imunológica, sendo necessário doses de reforço periódicas para a manutenção de um nível eficaz de protecção. Estas vacinas têm tido um papel importante no controlo de surtos e epidemias e são usadas em Portugal na vacinação de viajantes para áreas geográficas de hiperendemia.

As vacinas conjugadas estimulam os linfócitos T, o que muda a natureza da resposta dos vacinados, induzindo memória imunológica duradoura e obtendo-se uma eficácia elevada da vacina em crianças com menos de dois anos de idade. A vacina conjugada para o serogrupo C tem uma eficácia que se estima ser superior a 90% (Alonso 2001, Ramsay *et al* 2001) e, tendo capacidade de reduzir a colonização faríngea, é geradora de imunidade de grupo. Estima-se que a diminuição de portadores e doentes entre os não vacinados é superior a 50% devido ao efeito de imunidade de grupo (Ramsay *et al* 2004).

Em Portugal estão licenciadas quatro marcas de vacinas conjugadas contra o meningococo do serogrupo C, das quais se comercializam três. Estas três apresentam-se conjugadas com a toxina mutante diftérica ou com a toxina tetânica, sendo intercambiáveis. Apesar disso um esquema vacinal deve, idealmente, ser começado e completado com a mesma marca comercial.

Continua a haver dificuldades no desenvolvimento de uma vacina polissacarídica anti serogrupo B, devido a semelhanças antigénicas entre o polissacárido capsular e glicoproteínas das células neuronais humanas, havendo fraca resposta imunológica ou risco de reacção auto-imune em indivíduos vacinados. As estratégias no

desenvolvimento de vacinas contra estirpes de *N. meningitidis* do serogrupo B, centram-se nos constituintes proteicos e lipooligossacarídicos da membrana celular e na sua capacidade de induzir anticorpos bactericidas. As proteínas de membrana externa de classe 1, também designadas PorA, são os constituintes mais imunogénicos e os primeiros que foram utilizados na preparação de vacinas não polissacarídicas. Estas porinas, que apenas existem na espécie *meningitidis*, apresentam sequências aminoacídicas conservadas numa estrutura em folha  $\beta$  e zonas com maior variabilidade que constituem 8 ansas fortemente imunogénicas, que se projectam para fora da membrana celular (Fig. 2) (Derrick *et al* 1999).

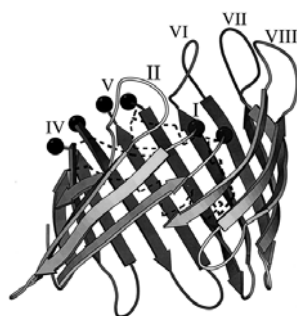


Figura 2. Modelo molecular da porina PorA. As 8 ansas projectam-se na superfície da membrana celular (de Derrick *et al* 1999).

Os epítomos com grande variabilidade antigénica localizados nas zonas variáveis 1 (VR1) e 2 (VR2), localizadas respectivamente nas ansas I e IV, são a base da tipagem bacteriana (caracterização do sub-tipo) e da produção de vacinas. Os anticorpos anti ansas de superfície I e IV são bactericidas e promovem protecção pela activação da via do complemento.

A grande variabilidade genética entre a população bacteriana inviabiliza o uso alargado deste tipo de vacinas, estando elas reservadas ao controlo de surtos ou epidemias. Na Tabela 1 assinalam-se os subtipos de algumas estirpes do serogrupo B que têm sido utilizadas para preparação de vacinas e alguns dos países em que têm sido aplicadas (Sierra *et al* 1991, Vermont *et al* 2003, Findlow *et al* 2006, Boutriau *et al* 2007).

<i>Países onde foi usada</i>	Cuba, Brasil	Cuba (*)	Noruega						Noruega	Noruega, Nova Zelândia	Noruega
<i>Estirpe (fenótipo)</i>	Monovalente (B:4:P1,19,15)	Bivalente (B:4:P1.19,15 + B:4:P1.7-2,4)	Hexavalente						Monovalente MenBvac® (B:4:P1.7,16)	Monovalente MenZB® (B:4:P1.7-2,4)	Monovalente (B:15:P1.7,16)
<i>VR 1</i>	19	19 7-2	5-2	12-1	7-2	19	7	5-1	7	7-2	7
<i>VR 2</i>	15	15 4	10	13	4	15-1	16	2-2	16	4	16

Tabela 1. Vacinas anti PorA e fenótipo das estirpes que têm sido utilizadas na sua preparação.

A vacina bivalente B:4:P1.19,15 + B:4:P1.7-2,4 (assinalada com (\*) na Tab. 1), está a ser desenvolvida experimentalmente pela GlaxoSmithKline Biologicals, visando em particular as estirpes que circulam na Europa. Em Portugal, onde existe grande diversidade de subtipos na população bacteriana, embora o P1.7-2,4 seja dos mais frequentes, ele representa apenas cerca de 6% das estirpes do grupo B, como

descrevemos adiante neste relatório. Outros constituintes proteicos e lipoolissacarídicos da membrana celular estão a ser também alvo de estudo na preparação de vacinas, encontrando-se algumas já em fase de ensaio clínico.

## 2.2 Estratégias de vacinação

Em Portugal, a vacina MenC foi comercializada em 2001 e introduzida no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em Janeiro de 2006 (DGS 2005a,b). São recomendadas três doses, nas idades 3, 5 e 15 meses. Se a data de início da vacinação se situar entre os 10 e 11 meses, são recomendadas apenas 2 doses, sendo a segunda dada após os 12 meses. Para indivíduos que iniciam a vacinação após os 12 meses, recomenda-se a administração de apenas uma dose (Tabela 2).

Simultaneamente, em 2006 foi efectuada vacinação complementar em regime de campanha a crianças nascidas entre Janeiro de 1997 e Setembro de 2004 (2 a 9 anos) que tivessem recebido uma ou nenhuma dose antes dos 12 meses de idade. Em 2007, a campanha estende-se até aos 18 anos de idade (DGS 2005b).

Idade de início	Número de doses a administrar	
	< 12 meses	≥ 12 meses
6 semanas a 3 meses <sup>(a)</sup>	2 doses	1 dose aos 15 meses
3 meses	2 doses (aos 3 e 5 meses)	1 dose aos 15 meses
2 a 9 meses <sup>(b)</sup>	2 doses	1 dose aos 15 meses
10 a 11 meses	1 dose	1 dose
≥ 12 meses		1 dose, na primeira oportunidade

Tabela 2. Esquemas de vacinação para a vacina MenC. O esquema recomendado está sombreado. (a) Em situação de contactos de casos, pode ser administrada uma dose a partir das 6 semanas de idade, não contando esta dose para o esquema recomendado; (b) Se a primeira dose for dada antes dos 10 meses, recomenda-se 3 doses, respeitando um intervalo de 8 semanas entre cada dose.

## 2.3 Cobertura vacinal

Embora em Portugal a vacina MenC tenha sido introduzida no PNV apenas em Janeiro de 2006, era já administrada por prescrição médica com coberturas não negligíveis desde 2001, tendo esta vacina sido alvo de recomendações que visaram a articulação da sua administração com a das vacinas do PNV (DGS 2002a). Em 2003, o Ministério da Saúde autorizou a comparticipação universal das vacinas comercializadas no mercado nacional (DGS 2003), situação esta que perdurou até 2006. A avaliação da cobertura vacinal em Portugal, deve portanto tomar em consideração a vacinação por prescrição que teve lugar antes das acções levadas a cabo em 2006. Com base em mapas enviados pelos Centros de Saúde às Sub-Regiões e Regiões de Saúde até 31 de Janeiro de 2006 (DGS 2005b, 2006), é possível estimar o estado vacinal das coortes de nascimento de 1997 a 2004 no início de 2006 (Tab. 3, Fig. 3). As coberturas vacinais foram calculadas dividindo o número de crianças vacinadas pelo número de fichas de vacinação existentes nos Centros de

Saúde. Considerou-se vacinada uma criança para a qual haja registo de 2 ou 3 doses de vacina antes dos 12 meses de idade, ou de uma dose depois dos 12 meses.

Em finais de 2005, a cobertura vacinal global das coortes de 1997 a 2004 (esta última avaliada até Setembro), ou seja, de crianças de 1 a 8 anos de idade à data, variava entre 39 e 69%, com uma tendência constante de aumento da cobertura desde a coorte de 1997 até à de 2004. Esta tendência é geral em todas as regiões do país (Tab. 3, Fig. 3). Em termos regionais, as maiores coberturas vacinais observaram-se na Madeira<sup>2</sup> (> 84%) e as menores nos Açores (< 32%).

	Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	Açores	Madeira	TOTAL
<b>2004</b>	74,0	68,6	65,1	74,3	65,6	29,6	98,6	69,2
<b>2003</b>	72,1	66,4	61,5	73,6	66,3	32,2	99,4	66,8
<b>2002</b>	66,6	60,6	54,8	62,0	63,4	31,5	98,0	60,9
<b>2001</b>	56,9	52,8	45,7	57,8	55,4	26,3	96,2	52,5
<b>2000</b>	52,1	49,9	39,7	53,3	51,9	22,8	93,3	47,7
<b>1999</b>	47,5	47,7	37,5	48,6	46,6	21,9	88,4	44,7
<b>1998</b>	43,4	44,4	36,8	47,4	43,0	20,5	88,5	42,2
<b>1997</b>	38,8	42,1	33,4	43,1	42,8	20,2	84,5	38,9

Tabela 3. Cobertura vacinal (CV) das coortes de nascimento de 1997 a 2004 (até Setembro) com a vacina MenC, por Região de Saúde e total, avaliada em Janeiro de 2006.

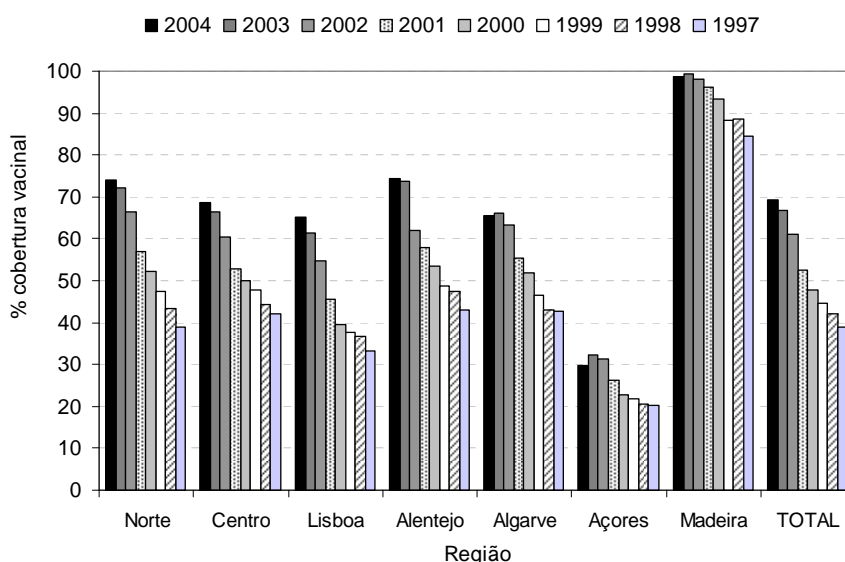


Figura 3. Cobertura vacinal das coortes de nascimento de 1997 a 2004 (até Setembro) com a vacina MenC, por Região de Saúde e total, avaliada em Janeiro de 2006.

Em Janeiro de 2007, foi efectuada nova estimacão do estado vacinal das coortes de nascimento de 1997 a 2004, seguindo critérios idênticos. Esta estimacão permite, por comparao com a anterior, avaliar os resultados da vacinao pelo PNV e pela campanha dirigida às crianças de 2 a 9 anos de idade.

<sup>2</sup> Na Região Autnoma da Madeira, a vacina MenC foi introduzida no programa de vacinao regional em 2002.

	Norte	Centro	Lisboa	Alentejo	Algarve	Açores	Madeira	Total
2004	96.5	96.9	93.0	95.6	93.4	93.4	98.6	95.2
2003	96.9	95.3	88.0	93.7	89.7	91.8	99.4	93.0
2002	93.3	94.3	84.5	93.6	86.7	90.4	98.0	90.2
2001	91.7	91.6	80.7	91.3	84.7	92.6	96.2	87.6
2000	95.1	92.5	83.9	88.3	84.2	89.9	93.3	89.9
1999	87.3	90.5	77.5	86.9	80.3	88.6	88.4	84.4
1998	83.5	87.8	73.0	83.7	75.3	85.2	88.5	80.7
1997	82.5	88.3	70.1	84.2	74.7	83.8	84.5	79.7

Tabela 4. Cobertura vacinal (CV) das coortes de nascimento de 1997 a 2004 (até Setembro) com a vacina MenC, por Região de Saúde e total, avaliada em Janeiro de 2007.

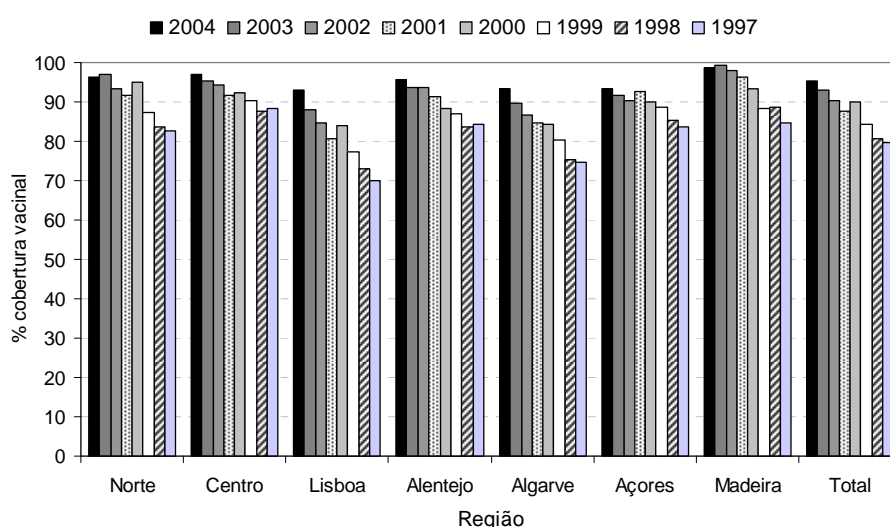


Figura 4. Cobertura vacinal das coortes de nascimento de 1997 a 2004 (até Setembro) com a vacina MenC, por Região de Saúde e total, avaliada em Janeiro de 2007.

Em finais de 2006, a cobertura vacinal global das coortes de 1997 a 2004, variava em geral entre 80 e 95%, uma melhoria considerável, relativamente à situação um ano antes (Tab. 4, Fig. 4).

### 3. Vigilância da doença meningocócica em Portugal

A doença meningocócica (DM) é monitorizada desde há muitos anos pelo Sistema de Doenças Transmissíveis de Declaração Obrigatória (DDO) (Lei n.º 2036 de 09.08.1949 que estabelece as bases da luta contra doenças contagiosas), sistema este que se mantém até hoje. A meningite meningocócica (MM) é vigiada desde 1927 e as outras formas de infecção meningocócica invasiva, em geral septicemia (SM), foram incluídas no sistema DDO em 1987 (Portaria n.º 766/86 de 26 de Dezembro<sup>3</sup>).

A notificação pelo sistema DDO é uma notificação clínica com ou sem confirmação laboratorial, cuja classificação de caso incluía, até 2002, os casos suspeitos. Os casos de doença meningocócica incluídos neste estudo, relativos ao período até 1999, eram codificados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças – 9ª Revisão

<sup>3</sup> Publica a Tabela das Doenças de Declaração Obrigatória (DDO). Não foi publicada nessa época uma definição de caso; as publicações com as estatísticas produzidas pelo sistema DDO posteriores a essa data codificam os casos de acordo com a Classificação Internacional de Doenças – 9ª Revisão (CID 9) e o Modelo de notificação em uso (DGS – MOD. 05.901) incluía a classificação Suspeito e Confirmado, com base em critérios clínicos, microbiológicos, serológicos, ou outros.

(CID 9). O modelo de notificação utilizado pelo sistema DDO previa a classificação dos casos em suspeitos e confirmados. Em Março de 1999, na sequência da publicação de uma nova lista de DDO (Portaria n.º 1071 de 31 de Dezembro de 1998), as definições de caso foram publicadas pela DGS (1999) e a definição de caso de infecção meningocócica (excluindo meningite) e de meningite meningocócica, passou a considerar os casos como suspeitos, prováveis ou confirmados. A partir de 2002, entrou em vigor a definição europeia de caso (Decisão da Comissão 2002/53/CE de 19 de Março de 2002 que estabelece definições de caso para notificação de doenças transmissíveis à rede comunitária ao abrigo da decisão n.º 2119/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e publicada no Jornal Oficial das Comunidades Europeias em 03.04.2002), cuja aplicação se tornou operacional com a publicação da CN n.º 13/DEP de 5 de Setembro de 2002 da DGS. O texto das definições de caso referidas e desta CN constam em Anexo.

Em 2002, na sequência da introdução no país da vacina contra o meningococo do grupo C, gerou-se alarme na população sobre uma eventual epidemia de DM (Gomes *et al* 2001, Queirós *et al* 2004), concomitante com a divulgação de casos esporádicos de DM nos meios de comunicação social e a promoção da utilização da vacina pela indústria farmacêutica. Para avaliar essa situação de alarme, foi necessário rever exaustivamente a informação disponível, de forma a estimar a verdadeira incidência da doença.

Assim, foi criada na DGS uma base de dados com toda a informação disponível sobre os casos ocorridos desde 2000, ano de início do programa *Controlo das Meningites na Comunidade SARA/Meningites* (DGS 2000). Este programa prevê o envio à DGS de um inquérito epidemiológico (IE) por cada caso de meningite notificado. Para alimentar a referida base de dados, foi solicitado retrospectivamente às autoridades de saúde o envio de relatórios dos IE em falta, ou de informação adicional sobre os resultados laboratoriais dos casos notificados ou relativa a óbitos por DM. Os casos passaram a ser classificados em prováveis ou confirmados, de acordo com a nova definição de caso entretanto publicada na União Europeia (Jornal das Comunidades Europeias de 03.04.2002).

Em Setembro de 2002, foi criado o programa *Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Meningocócica* (DGS 2002b). O Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) criou a componente de Vigilância Laboratorial da Doença Meningocócica (VigLab-DM) de todos os casos com diagnóstico clínico presuntivo de meningite ou de sépsis de provável etiologia bacteriana. O VigLab-DM integra todos os laboratórios da rede nacional hospitalar pública e privada que enviam ao INSA as estirpes isoladas para posterior caracterização molecular, ou as amostras de sangue e/ou LCR para pesquisa directa de ADN de *N. meningitidis* por PCR.

Os dados provenientes do VigLab-DM, são integrados com os provenientes quer do sistema DDO quer do SARA-Meningites na base de dados de DM, sediada na DGS.

A integração das DDO e SARA/Meningites com o VigLab-DM levou a um aumento da percentagem anual de casos confirmados de DM. Entre 2000 e 2006, esta percentagem foi de, respectivamente, 18, 31, 47, 68, 68, 81 e 78% (Fig. 5).

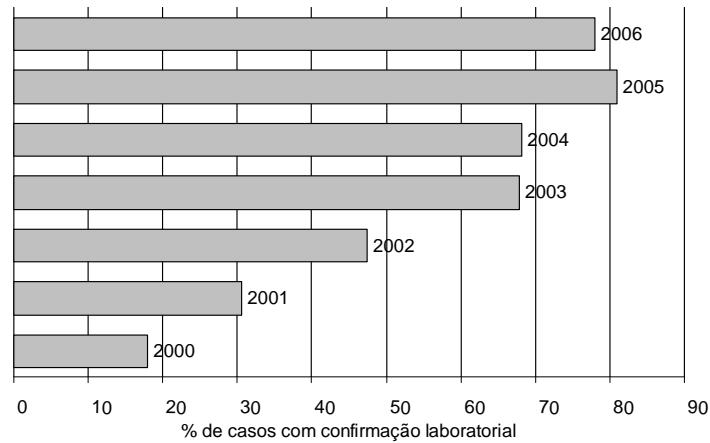


Figura 5. Evolução da percentagem de casos que teve confirmação laboratorial entre 2000 e 2006

## 4. Incidência da doença meningocócica em Portugal

### 4.1 Tendências gerais

Os maiores surtos de MM de que há registos numéricos ocorreram em 1943 (1516 casos), 1963/64 (856/865 casos), 1971 (863 casos) e em 1986 (602 casos) (Lima 2000, Gomes *et al* 2001). No período de 1987 a 1995, o número de notificações de doença meningocócica (soma dos casos de MM com os de sépsis) apresentou uma tendência geral decrescente (Fig. 6). Entre 1998 e 2002, a DM apresentou tendência ascendente, mas desde 2002 até 2006 esta tendência inverteu-se, passando-se dos 397 casos registados em 2002 para 170 casos em 2005 e 132 em 2006 (Figs. 6, 7 e Tab. 5).

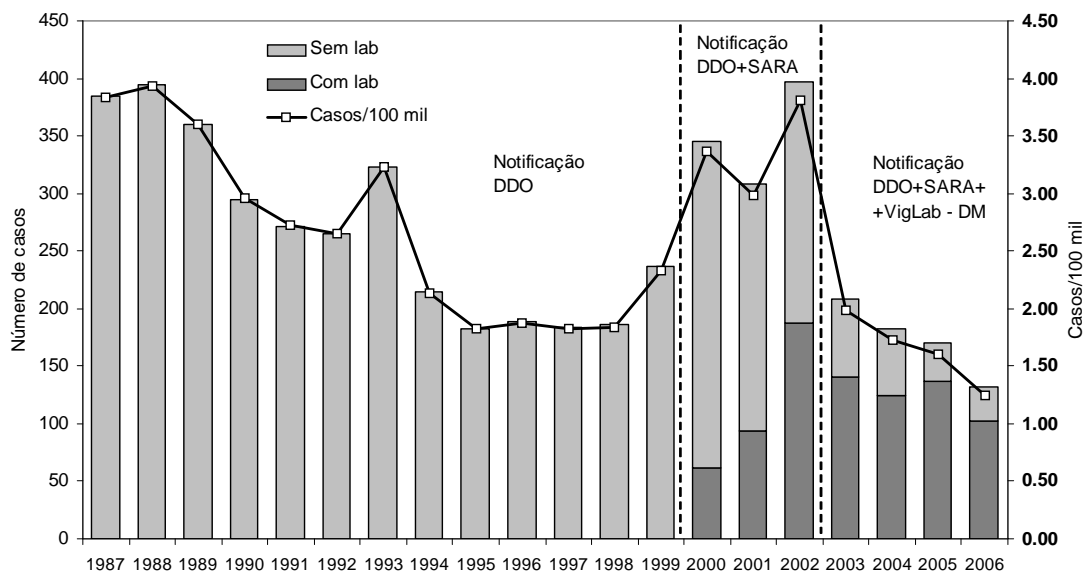


Figura 6. Número de casos (barras) e incidência por 100 mil habitantes (linha contínua) de casos de doença meningocócica em Portugal, entre 1987 e 2006. Assinalam-se os casos sem informação laboratorial (barra clara) e com confirmação laboratorial (barra escura). As linhas verticais tracejadas separam períodos com diferentes fontes de notificação.

Durante toda a década de 1990, a taxa de incidência situou-se entre 1.82 e 3.23 casos/100 mil habitantes. De 2000 a 2002, a taxa de incidência variou entre 2.98 e 3.81 casos/100 mil. A partir de 2003, a taxa de incidência diminuiu, situando-se no intervalo de 1.25 a 1.99 casos/100 mil, citado como esperado para a maioria dos países industrializados em situação não epidémica durante o mesmo período (Hubert and Caugant 1997, ACIP 2000, Noah and Henderson 2002).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>Número total de casos</b>	345	308	397	208	182	170	132
Taxa por 100 mil	3.36	2.98	3.81	1.99	1.73	1.61	1.25
<b>Número casos confirmados</b>	62	94	188	141	124	137	103
% relativamente ao total	18	31	47	68	68	81	78

Tabela 5. Total de casos de doença meningocócica de 2000 a 2006 (confirmados + prováveis) e respectiva taxa por 100 mil habitantes, número anual de casos confirmados laboratorialmente e percentagem em relação ao total de casos.

A interpretação dos dados de incidência (Fig. 6, Tab. 5) deve ter em conta a evolução das fontes de informação anteriormente descritas, nomeadamente, a existência de um período em que a notificação foi unicamente o sistema DDO (até 1999), um período em que as fontes foram DDO + SARA/Meningites (2000-2002), e um período a partir do qual se integrou nos dois anteriores o sistema VigLab-DM (2003-2006) (Fig. 6). Neste último período, desde 2002, tinha também já sido adoptada a definição europeia de caso de doença meningocócica.

À semelhança do que se passa em outros países europeus, os serogrupos B e C foram predominantes em Portugal. O número de casos de DM que se estimou estarem associados ao serogrupo B não apresentou tendência crescente entre 2000 e 2006, mas o número de casos por serogrupo C teve uma queda abrupta a partir de 2002 (Fig. 7).

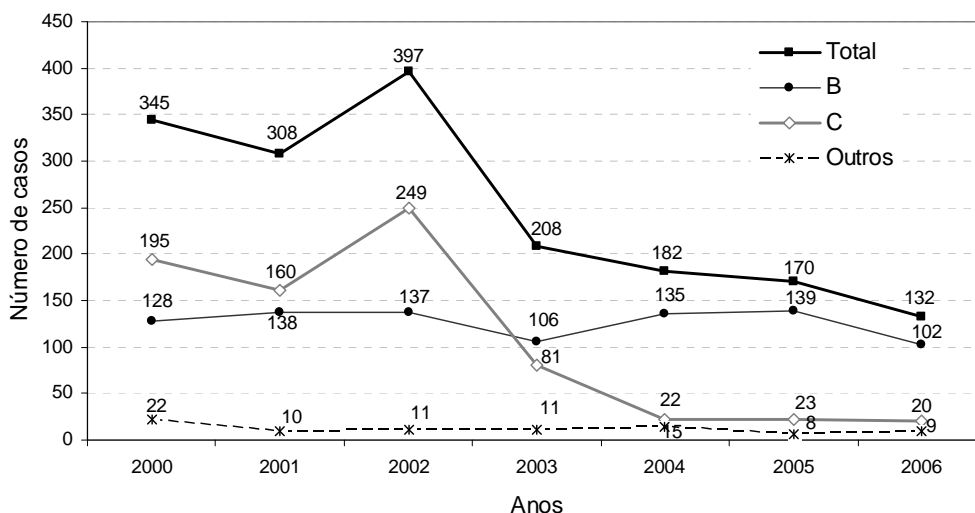


Figura 7. Número de casos estimados por serogrupo em Portugal entre 2000 e 2006. O número de casos por serogrupo, foi obtido por extrapolação das percentagens observadas nos casos confirmados laboratorialmente para o total de casos em cada ano.

Em Portugal, a DM tem características sazonais, com um pico extenso, habitualmente situado entre a 45<sup>a</sup> semana de um ano e a 16<sup>a</sup> semana do ano seguinte (aproximadamente Novembro-Maio) (Fig. 8).

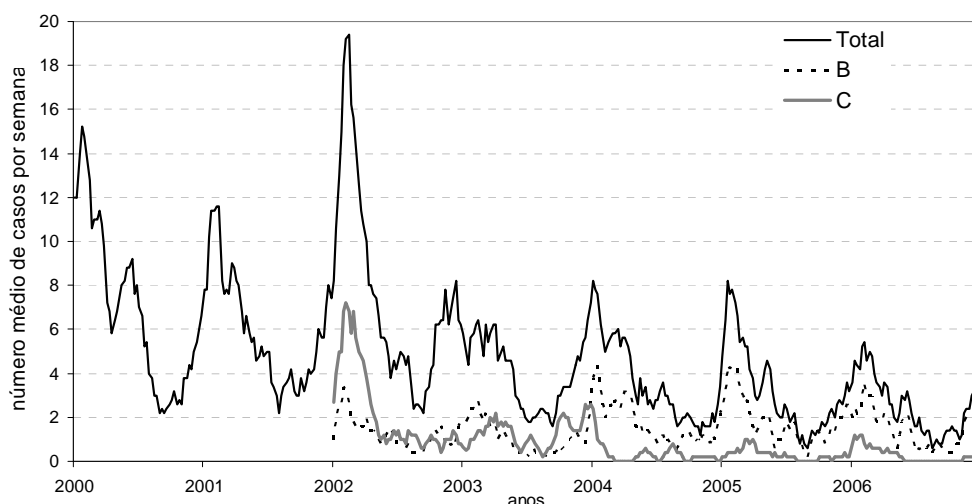


Figura 8. Médias móveis (de 5 semanas) do número total de casos de DM (confirmados + prováveis), entre 2000 e 2006. Apresentam-se também médias móveis para o número de casos estimados dos serogrupos B e C a partir de 2002.

#### 4.2 Incidência por sexo, grupo etário e serogrupo

Entre 2000 e 2006, a distribuição percentual de casos de DM foi de 54.5 e 45.5%, respectivamente, no sexo masculino e feminino (relação de masculinidade de 1.2). A percentagem de casos foi ligeiramente superior no sexo masculino em todos os grupos etários, excepto nos adolescentes (15-19 anos) e nos adultos mais velhos (>24 anos) (Fig. 9).

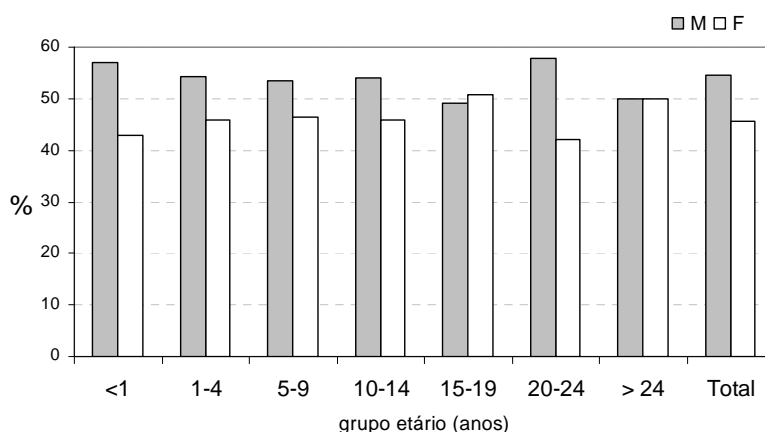


Figura 9. Distribuição percentual de casos de DM por sexo (M masculino, F feminino) dentro de cada grupo etário, entre 2000 e 2006. As percentagens foram calculadas para casos prováveis e confirmados (total de 805 masculinos e 673 femininos).

As taxas de incidência de DM mais elevadas ocorrem em crianças de idade inferior a 5 anos, com destaque para as que estão no primeiro ano de vida (Fig. 10) nas quais, em 2006, a taxa atingiu ainda 31.2 casos /100 mil. Em geral, as descidas da taxa de

incidência registadas no período 2003-2006 em Portugal, foram mais acentuadas neste grupo etário (< 5 anos) tendo, no último ano, a maior descida ocorrido no grupo dos <1 ano de idade, com a diminuição de 45.9 casos/100 mil em 2005 para 31.2 em 2006 (Fig. 10).

Nos adolescentes, a incidência é relativamente baixa, tendo sido, em 2006, de 1.45 e 0.84 casos/100 mil, respectivamente nos grupos etários de 10-14 e 15-19 anos de idade. Estes valores são resultado de uma tendência decrescente observada desde 2002, ano em que a incidência foi de 4.4 e 3.5 casos/100 mil, respectivamente, aos 10-14 e 15-19 anos.

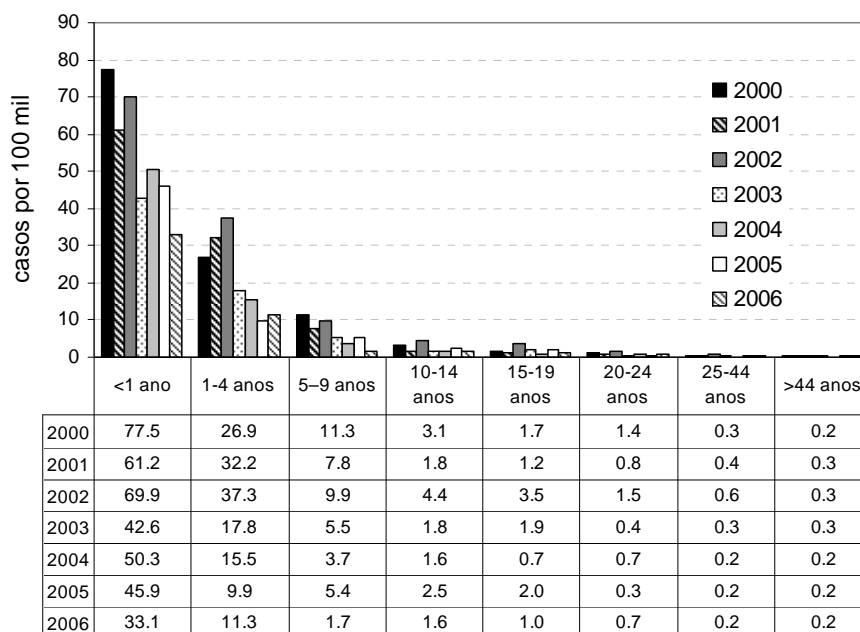


Figura 10. Taxas de incidência de DM (casos/100 mil) por grupo etário, entre 2000 e 2006

Os serogrupos predominantes em Portugal são o B e o C (Fig. 7, Tab. 6). Existe evidência de que nas décadas de 1980-90, estes representaram mais de 90% dos casos de DM ocorridos no país, com alternância entre o B e o C (Gomes *et al* 2001). A partir de 2003, registou-se uma descida acentuada no número de casos por serogrupo C, os quais passaram de 39% do total em 2003 para 13 e 15%, respectivamente, em 2005 e 2006 (Fig. 7 e Tab. 6). A incidência global por serogrupo C situou-se em 0.2 casos/100 mil em 2005 e 2006, bastante inferior à do serogrupo B, que foi de 1.3 e 1 caso/100 mil, respectivamente em 2005 e 2006 (Tab. 6).

A diminuição do número de casos do serogrupo C em 2004-06, foi especialmente acentuada nos menores de 5 anos de idade, embora tenha ocorrido em todos os grupos etários (Fig. 11).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>TOTAL</b>	<b>345</b>	<b>308</b>	<b>397</b>	<b>208</b>	<b>182</b>	<b>170</b>	<b>132</b>
<b>Número de casos estimados</b>							
<b>Serogrupo B</b>	<b>128</b>	<b>138</b>	<b>137</b>	<b>106</b>	<b>135</b>	<b>139</b>	<b>102</b>
taxa por 100 mil	1.25	1.33	1.32	1.01	1.28	1.31	0.97
%	37.1	44.7	34.6	51.1	74.2	81.7	77.3
<b>Serogrupo C</b>	<b>195</b>	<b>161</b>	<b>249</b>	<b>81</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>20</b>
taxa por 100 mil	1.90	1.55	2.39	0.77	0.21	0.21	0.19
%	56.5	52.1	62.8	39.0	12.1	13.3	15.3
<b>Número de casos com confirmação laboratorial</b>							
Serogrupo B	23	42	65	72	92	98	76
Serogrupo C	35	49	118	55	15	16	15

Tabela 6. Número total de casos e número de casos estimados por serogrupo no período 2000-2006, respectivas taxas de incidência (por 100 mil) e percentagens em relação ao total. Os números foram obtidos por inferência para a população das percentagens observadas entre os casos com informação laboratorial de serogrupo. A parte sombreada da tabela apresenta o número de casos com confirmação laboratorial, total e por serogrupo.

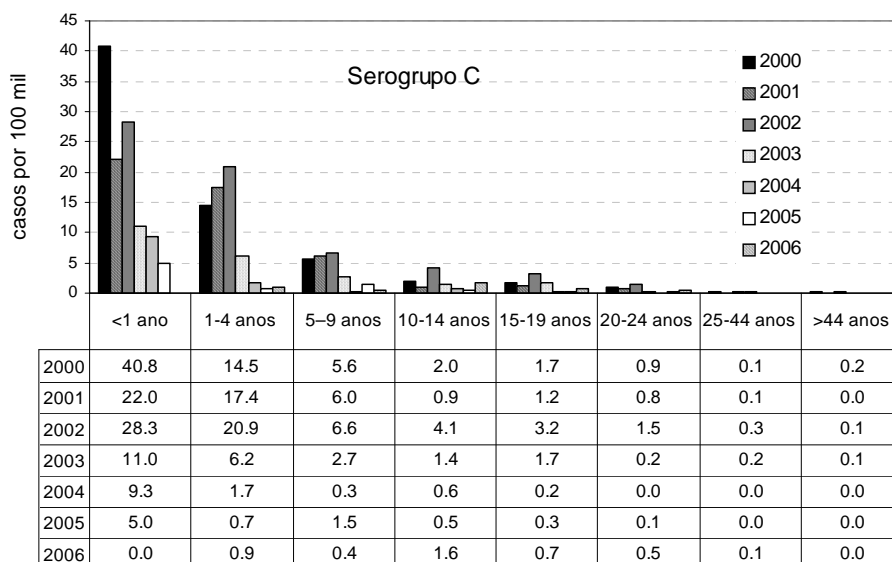


Figura 11. Taxas de incidência estimadas do serogrupo C (casos/100 mil) por grupo etário, entre 2000 e 2006.

No serogrupo B, as descidas não foram acentuadas (Fig. 12) e, em consequência, a proporção de casos associados ao serogrupo B registou um aumento consistente, especialmente no grupo etário dos 0-14 anos onde a incidência foi mais elevada (Fig. 13).

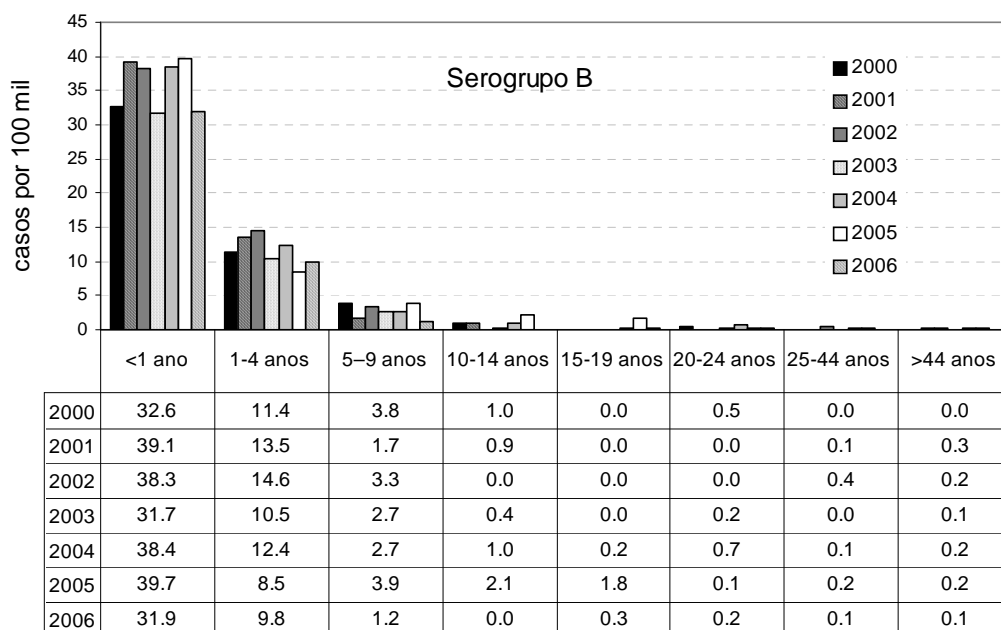


Figura 12. Taxas de incidência estimadas do serogrupo B (casos/100 mil) por grupo etário, entre 2000 e 2006.

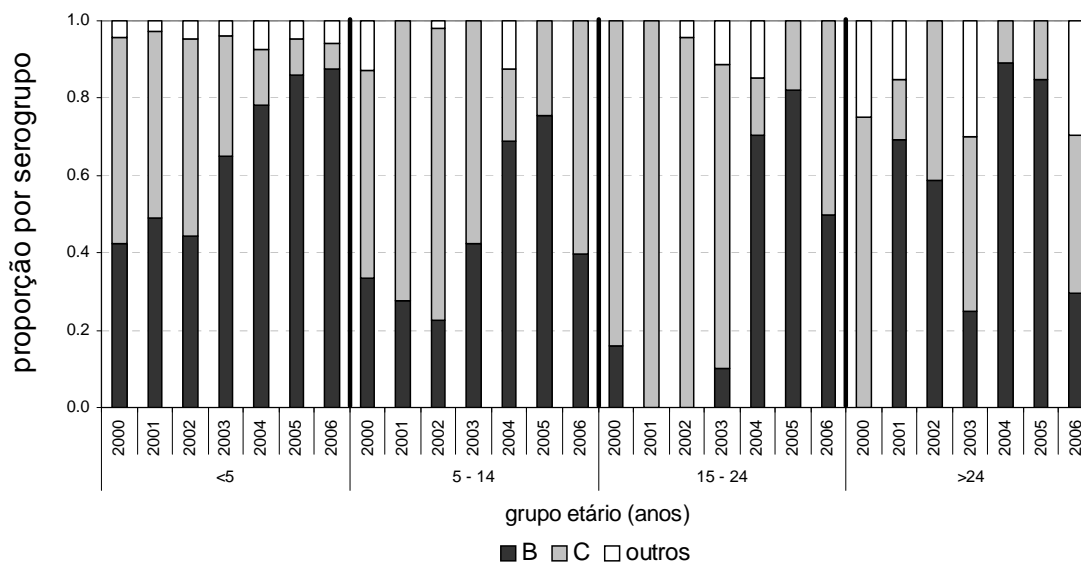


Figura 13. Distribuição percentual estimada dos principais serogrupos em quatro grandes grupos etários, entre 2000 e 2006.

### 4.3 Incidência por doença e serogrupo

Historicamente, a incidência de meningites causadas pelo meningococo tem sido superior à incidência de septicemias (Gomes *et al* 2001). Esta tendência manteve-se no período 2000-2006 (Fig. 14), embora ambos os tipos de doença tenham registrado declínios do número total de casos entre 2002 e 2006.

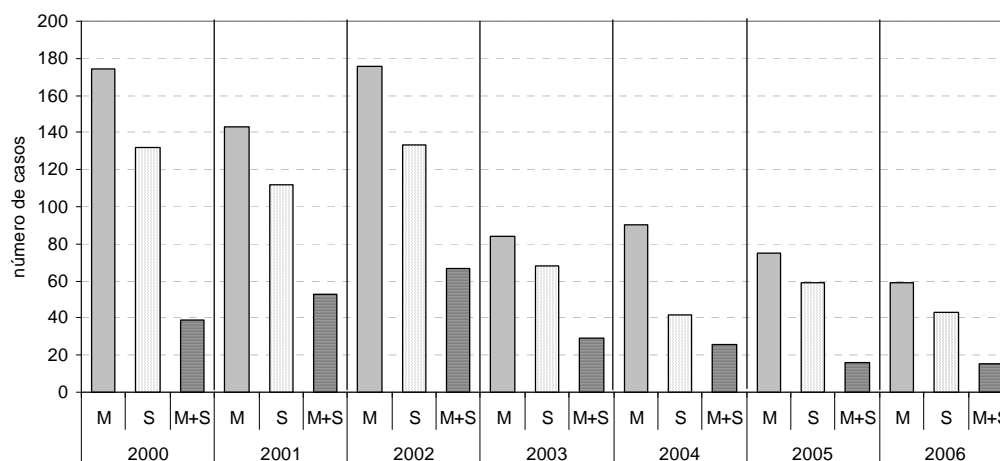


Figura 14. Número de casos (confirmados + prováveis) de doença meningocócica por tipo de apresentação da doença (M = meningite, S = Sépsis, M+S = Meningite e Sépsis) entre 2000 e 2006.

No que respeita à evolução da distribuição dos serogrupos pelas principais formas de doença invasiva, regista-se também um aumento geral da importância *percentual* do serogrupo B (Fig. 15) a partir de 2004. Não existem padrões aparentes quanto à forma como os serogrupos se distribuem por tipo de doença.

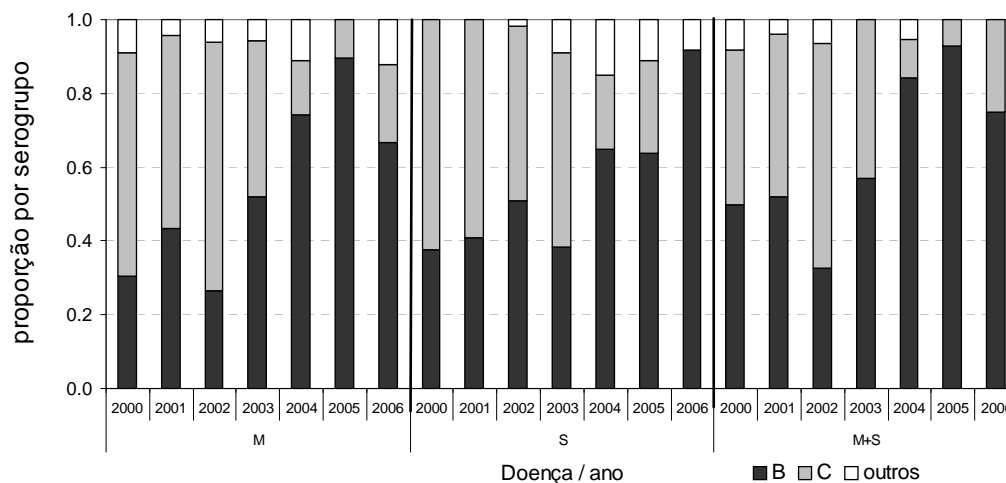


Figura 15. Distribuição percentual estimada dos principais serogrupos em três tipos de apresentação da doença meningocócica (M= meningite, S= sépsis), entre 2000 e 2006.

#### 4.4 Incidência por área geográfica e serogrupo

A Tabela 7 apresenta a taxa de incidência de DM (não padronizada), total e por serogrupo, entre 2004 e 2006, nos distritos e regiões autónomas de Portugal.

	2004			2005			2006			média 2004-06		
	Total	B	C	Total	B	C	Total	B	C	Total	B	C
AÇORES	2.00	2.00	0.00	0.40	0.40	0.00	0.40	0.40	0.00	0.93	0.93	0.00
AVEIRO	1.54	1.39	0.00	1.54	0.86	0.51	1.68	1.44	0.00	1.59	1.23	0.17
BEJA	1.86	1.86	0.00	1.24	0.00	0.00	2.48	2.48	0.00	1.86	1.45	0.00
BRAGA	2.29	1.63	0.49	2.29	1.29	0.43	1.92	1.12	0.64	2.17	1.35	0.52
BRAGANÇA	0.67	0.00	0.00	1.34	0.00	0.00	1.34	0.67	0.67	1.12	0.22	0.22
CASTELO BRANCO	0.96	0.96	0.00	0.48	0.00	0.00	0.96	0.96	0.00	0.80	0.64	0.00
COIMBRA	1.13	1.13	0.00	3.17	2.38	0.40	1.59	1.59	0.00	1.96	1.70	0.13
EVORA	1.73	2.59	0.00	2.30	2.30	0.00	0.00	0.00	0.00	1.34	1.63	0.00
FARO	2.02	0.51	0.51	1.52	1.52	0.00	0.76	0.38	0.38	1.43	0.80	0.30
GUARDA	1.67	3.33	0.83	0.56	0.56	0.00	0.56	0.00	0.00	0.93	1.30	0.28
LEIRIA	1.31	2.87	0.26	2.18	1.69	0.00	1.96	1.40	0.28	1.81	1.99	0.18
LISBOA	1.17	0.29	0.00	0.94	0.72	0.06	0.61	0.15	0.30	0.91	0.39	0.12
MADEIRA	1.72	1.72	0.00	0.43	0.43	0.00	2.15	2.15	0.00	1.43	1.43	0.00
PORTALEGRE	2.36	0.00	2.36	1.57	1.57	0.00	3.94	3.94	0.00	2.62	1.84	0.79
PORTO	2.92	1.95	0.43	2.36	1.81	0.39	1.57	1.40	0.17	2.28	1.72	0.33
SANTAREM	1.10	0.88	0.00	1.10	1.10	0.00	0.44	0.00	0.00	0.88	0.66	0.00
SETUBAL	1.52	1.25	0.00	1.65	1.14	0.13	1.14	0.91	0.00	1.44	1.10	0.04
VIANA DO CASTELO	0.80	0.00	0.80	1.60	1.60	0.00	0.40	0.00	0.00	0.93	0.53	0.27
VILA REAL	2.68	2.15	0.54	1.79	0.60	1.19	0.89	0.89	0.00	1.79	1.21	0.58
VISEU	1.77	1.42	0.35	1.52	1.22	0.00	1.52	1.14	0.00	1.60	1.26	0.12

Tabela 7. Taxas de incidência (por 100 mil) por distrito, de 2004 a 2006, total (confirmados + prováveis) e por serogrupo (estimados a partir dos casos diagnosticados em laboratório para a população). Apresentam-se também as médias no mesmo período. Os dados demográficos usados são do *census* 2001.

## 5. Diagnóstico laboratorial e caracterização bacteriana

Os casos de DM são, na sua maioria, confirmados por métodos culturais nos laboratórios da rede hospitalar nacional, os quais integram a rede VigLab-DM. Os casos suspeitos com cultura negativa são confirmados no INSA por técnicas de PCR (Tab. 8). É importante monitorizar a taxa de casos com cultura negativa e confirmação por PCR, porque ela pode traduzir a precocidade da antibioterapia instituída. Para fins epidemiológicos, o INSA faz também a caracterização molecular (grupo e sub tipo) de todas as estirpes de *Neisseria meningitidis* que lhe são enviadas.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Cultura	-	-	-	92 (78%)	104 (92%)	117 (85%)	95 (93%)
PCR	59	106	148	26 (22%)	9 (8%)	20 (15%)	7 (7%)

Tabela 8. Número de casos (e respectivas percentagens) confirmados por cultura e por PCR no INSA, após a implementação do Sistema de Vigilância Epidemiológica Integrada da DM.

### 5.1 Fenótipo

A designação do fenótipo de *N. meningitidis* é informativa sobre a caracterização do grupo, tipo e do subtipo nas duas variáveis VR1 e VR2 do gene *porA* (Fig 16).

Desde a implementação do Sistema de Vigilância Epidemiológica Integrada da DM em Outubro de 2002 e até Dezembro de 2006, verificou-se ser o serogrupo C o que apresenta menor diversidade genética. Os fenótipos mais frequentes das estirpes do grupo C foram, neste período, C:2b:P1.5,2 (58% das estirpes do grupo C) e C:2a:P1.5-1,10-8 (19,2%). Este último é do clone hipervirulento ET-15, do complexo clonal

ST11/ET37 (tipagem realizada por MLST e sequenciação do gene *fumC* para discriminação do clone ET-15 ).

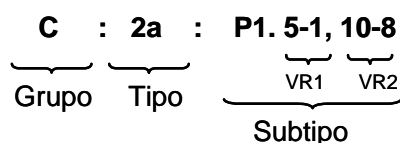


Figura 16. Exemplo ilustrativo do significado das componentes da designação do fenótipo de *N. meningitidis*, neste caso para o fenótipo C:2a:P1.5-1,10-8.

Nas estirpes do grupo B isoladas em Portugal, existe grande variabilidade genética, traduzida nos numerosos subtipos e ST caracterizados. Só no ano de 2006, em 71 estirpes caracterizadas identificaram-se 42 fenótipos diferentes. Na Tabela 9 apresentam-se os fenótipos mais frequentes de estirpes isoladas nos anos de 2005 e 2006. Apenas nestes dois anos foi utilizada a mesma metodologia para caracterização do subtipo, não podendo por isso incluir-se na Tabela 9 dados de anos anteriores.

Fenótipo	Número estirpes isoladas	
	2005	2006
B:NT:P1.22,9	5	3
B:1:P1.22,4	0	3
B:NT:P1.22,14	2	4
B:NT:P1.7-2,4	4	6
B:NT:P1.19,15	0	4
B:2a:P1.5-1,10-8	2	2

Tabela 9. Fenótipos mais frequentes nos anos 2005 e 2006. NT= não tipável.

A caracterização sistemática do subtipo por sequenciação do gene *porA*, só foi realizada a partir de 2004. Até aí estudava-se a sua expressão antigénica empregando uma técnica de ELISA que se revelou pouco útil, uma vez que um número cada vez maior de estirpes (>80%) não continha epítomos específicos dos anticorpos monoclonais disponíveis no mercado (estirpes NST ou não subtipáveis). Na Tabela 10 estão registadas as zonas variáveis VR1 e VR2 (da proteína PorA) mais frequentemente caracterizadas em estirpes do grupo B, independentemente do subtipo que o seu conjunto define.

VR1	2004	2005	2006	VR2	2004	2005	2006
7	1	3	3	4	6	1	10
7-2	0	9	12	14	21	6	12
12-1	4	0	1	14-6	5	2	3
19	5	0	5	15	5	7	6
22	15	9	14	16	6	9	4
22-1	6	1	1				

Tabela 10. VR1 e VR2 mais frequentes em estirpes do grupo B

## 5.2 Fenómeno de *switching* capsular

Os subtipos 2.2a e 2.2b são raros em meningococo do grupo B, contudo, estão frequentemente associados a fenómenos de *switching* capsular. Estas estirpes do grupo B podem resultar de estirpes C por processos de recombinação genética após aquisição de alelos de genes que codificam para a síntese de polissacáridos capsulares (Swartley *et al* 1997). No período de Outubro 2002 a Dezembro 2006, 8 (2,3%) dos meningococo do grupo B caracterizados no INSA foram do tipo 2.2a ou 2.2b. Para avaliar a possibilidade de *switching* capsular, foram caracterizadas por MLST e PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis) todas as estirpes do grupo B e C com genótipo idêntico (Tabela 11). Das 64 estirpes caracterizadas, 7 do grupo B tinham proximidade genética com as do grupo C, evidência da ocorrência de um fenómeno de *switching* capsular.

Genótipo	Nº de estirpes estudadas	Nº de estirpes B geneticamente alteradas
C:2b:P1.5,2 (Complexo clonal ST-8/Cluster A4)	46	
B:2b:P1.5,2 (Complexo clonal ST-8/Cluster A4)	4	3
C:2a:P1.5-1,10-8 (complexo clonal ST-11/ET-37)	10	
B:2a:P1.5-1,10-8 (Complexo clonal ST-11 /ET-37)	4	4
Total	64	7

Tabela 11. Genótipo das estirpes estudadas para avaliação do fenómeno de *switching* capsular.

Das 7 estirpes recombinantes, 3 foram isoladas de crianças com idades compreendidas entre 5 e 12 meses, os restantes casos ocorreram em adultos com idades entre 30 e 41 anos. Nenhum destes doentes estava vacinado com a vacina MenC. Um caso ocorreu em Janeiro de 2004 e os restantes ocorreram em 2005 (3 casos) e 2006 (3 casos). Não se observou uma distribuição geográfica particular nem se identificou qualquer relação epidemiológica entre os casos.

## 6. Letalidade

O número de óbitos por DM em Portugal apresentou uma tendência decrescente no período 2000-2006 (Tab. 12). A letalidade média por DM, entre 2000 e 2006, foi de 7.7% (d.-p.= 0.67%)<sup>4</sup>. Em 2006 foi 8.3%, um pouco superior à média (Tab 12, Fig. 17).

<sup>4</sup> Médias calculadas dividindo o total de óbitos em 2000-06 pelo total de casos no mesmo período. Os desvio-padrões são calculados ponderando o número de óbitos em cada ano pelo número de casos de doença nesse ano (Cochran 1977, Sec 2.11, Lohr 1999, Sec. 3.1).

	2000	%	2001	%	2002	%	2003	%	2004	%	2005	%	2006	%
Núm óbitos e letalidade	27	7.8	23	7.5	33	8.3	22	10.6	8	4.4	11	6.5	11	8.3
Óbitos com serogrupo identificado	5	18.5	5	21.7	20	60.6	9	40.9	5	62.5	7	63.6	4	36.4
Serogrupo B	1	20.0	4	80.0	6	30.0	6	66.7	3	60.0	5	71.4	3	75.0
Serogrupo C	4	80.0	1	20.0	12	60.0	2	22.2	1	20.0	2	28.6	1	25.0
Casos em < 5 anos	210	60.9	215	69.8	243	61.2	127	61.1	124	68.1	94	55.3	83	62.9
Óbitos em < 5 anos, letal.	18	8.6	12	5.6	20	8.2	15	11.8	4	3.2	5	5.3	6	7.2

Tabela 12. Número de óbitos e letalidade (%) por DM em 2000-06. Número de óbitos com serogrupo identificado e a distribuição percentual dos dois principais serogrupos entre estes. As duas linhas inferiores apresentam a incidência e óbitos em crianças com menos de 5 anos de idade.

Em 2006 houve 11 óbitos (letalidade de 8.3%), destes 4 tiveram identificação laboratorial (36.4%), sendo 3 pelo serogrupo B e 1 pelo C (respectivamente 75 e 25%). Em 2006 houve 83 casos de DM em <5 anos (62.9% do total), entre os quais houve 6 óbitos (letalidade de 7.2%).

No que respeita a letalidade por tipo de doença, a letalidade por septicemia foi sempre superior à letalidade por meningite em 2000-2006, tendo nesse período sido, em média, de 17.5% nos casos de septicemia e de 3.2% nos casos de meningite. Em 2006, ocorreram óbitos em 20.9% dos casos de septicemia e em 3.4% dos de meningite (Fig. 17).

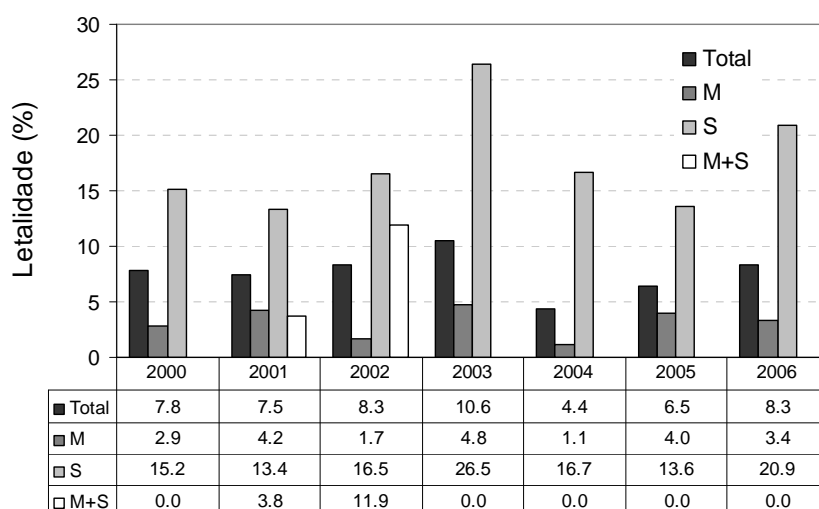


Figura 17. Letalidade (%) total e por tipo de doença meningocócica invasiva entre 2000 e 2006 (M = meningite, S= septicemia).

Ao longo do período aqui estudado, a letalidade por DM tem sido consistentemente mais elevada em adolescentes e adultos, tendo atingido o valor de 18,6% no grupo etário dos 20-24 anos. A imprecisão da estimativa da letalidade destes grupos, porém, é também superior à dos grupos mais jovens, onde a incidência de DM é muito maior (Fig. 18).

Foram calculadas taxas de letalidade por serogrupo, em cada grupo etário, dividindo o total de óbitos que se estimou estar associado a cada serogrupo, pelo número total de casos que se estimou estarem associados ao mesmo serogrupo. Uma vez que, antes de 2003, o número de óbitos com serogrupo conhecido é muito baixo, os cálculos foram efectuados com a informação disponível apenas no período 2003-2006.

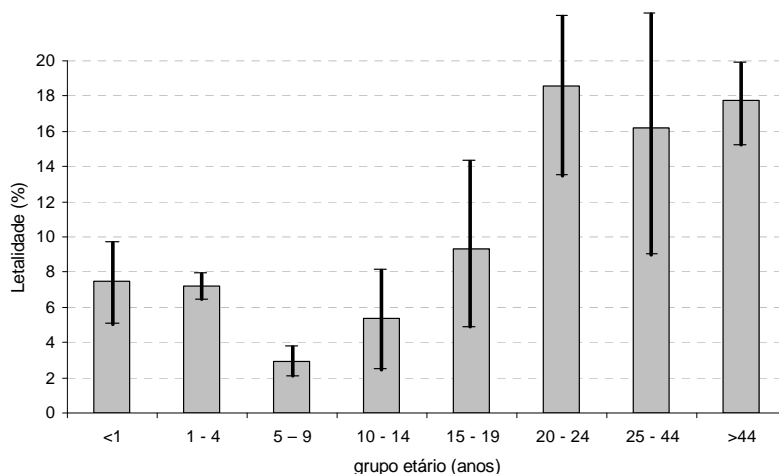


Figura 18. Letalidade anual média (%) (2000-06) associada à DM, por grupo etário, nos anos 2000-2006. As barras verticais assinalam 1 desvio-padrão para cada lado da letalidade anual média.<sup>5</sup>

Não existem diferenças significativas entre os serogrupos, quanto à forma como causam letalidade em diferentes grupos etários (Fig. 19). As taxas de letalidade são semelhantes, dentro do grupo etário dos <5 anos e dentro dos adultos (>24 anos). No grupo etário dos 15-24 anos, a taxa de letalidade por serogrupo B foi zero, enquanto a do C foi de 8.8%, mas este resultado baseia-se em apenas 2 óbitos ocorridos entre 2003 e 2006 neste grupo etário. Em ambos os serogrupos, as taxas de letalidade em menores de 5 anos (5.3 e 4.3%, respectivamente, para B e C; baseado em 21 óbitos) são aproximadamente metade das taxas de letalidade em maiores de 24 anos (10.2 e 10.9 %, respectivamente, para B e C; baseado em 7 óbitos).

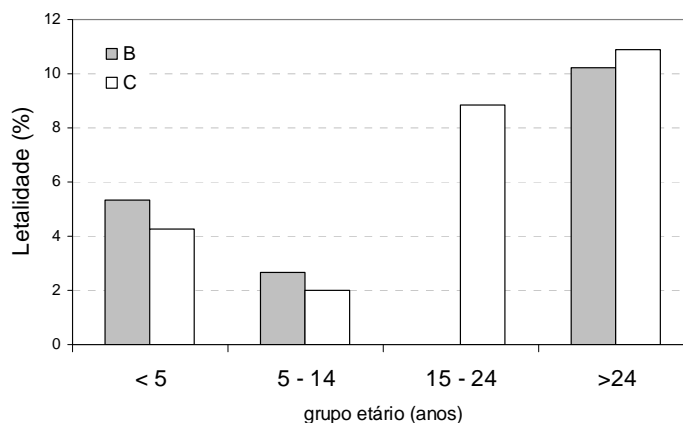


Figura 19. Taxas de letalidade dos serogrupos B e C por grupo etário (período 2003-2006).

<sup>5</sup> O estimador da taxa de letalidade anual média (óbitos/casos) é enviesado e só com amostras grandes (*i.e.* muitos anos de dados) o viés se torna negligenciável comparativamente ao desvio-padrão (Lohr 1999, sec 3.1). Com apenas 7 anos de observações, não é legítima a construção de intervalos de confiança pela habitual aproximação da distribuição normal, pelo que nos limitamos a apresentar uma medida da dispersão em torno das estimativas da taxa de cada grupo etário.

## 7. Sensibilidade dos sistemas de vigilância

A sensibilidade dos sistemas de vigilância é um importante critério de avaliação da validade dos mesmos (CDC 2004). Foi feita uma avaliação preliminar da sensibilidade do sistema de informação do programa de *Vigilância Integrada da Doença Meningocócica* com base nos dados de 2005 e 2006, uma vez que as diferentes componentes que o integram (Secção 3) aparentam ter atingido nestes anos maior estabilidade. Um dos métodos utilizados para validação e estimação da incidência é o método de captura-recaptura (Hubert B and JC Desenclos 1993, Hook and Regal 1995, IWGDMF 1995a,b; Trotter *et al* 2005). Na sua versão mais simples, o método usa duas fontes de dados para estimar o número de casos não detectados por qualquer das fontes (Tab. 13).

Fonte 2	Fonte 1	
	+	-
+	a	b
-	c	x

Tabela 13. No método captura-recaptura, os casos de doença detectados (símbolo +) por duas fontes (“captura” e “recaptura”) são emparelhados, contabilizam-se os que são simultaneamente detectados pelas duas fontes (símbolo a), e os que são detectados por apenas uma (b e c), pretendendo-se estimar os casos não detectados por qualquer das fontes (símbolo x). Sob pressuposto de independência entre as fontes, o valor de x pode ser estimado por  $x=bc/a$ . O número total de casos é estimado por  $N=(a+b+c+x)$ .

A aplicação do método pressupõe que (i) as fontes dos dados são independentes (i.e., a probabilidade da fonte 2 detectar um caso, é independente de esse caso ter ou não ter sido detectado pela fonte 1), (ii) todos os indivíduos têm igual probabilidade de serem ‘capturados’ e (iii) as duas fontes têm elevada especificidade, i.e. não há muitos falsos positivos. Os resultados devem ser encarados com reserva, pois os pressupostos (i) e (ii) são de cumprimento difícil e, em geral, não podem ser testados. Pode-se antecipar a existência de dependência entre fontes baseadas nos mesmos interlocutores, por exemplo, os clínicos têm maior probabilidade de serem dependentes entre si do que com os sistemas em que a notificação é feita por outros médicos ou técnicos, como os serviços de laboratório. Se existir dependência positiva entre as duas fontes, a estimativa final de casos será uma subestimativa

Estimou-se o grau de dependência entre as várias componentes do sistema de informação, utilizando o método de Wittes (Wittes *et al* 1974), concluindo-se que havia maior dependência positiva entre os dois sistemas de notificação clínica, DDO e SARA, do que entre o sistema DDO e o VigLab-DM, e que não havia razão para rejeitar o pressuposto de independência entre o SARA e o VigLab-DM. Por isso, aplicou-se o método considerando “captura” o VigLab-DM e “recaptura” a agregação dos dados provenientes das duas componentes de notificação clínica. O número estimado de casos de DM para 2005, aplicando a captura-recaptura, foi de 191 casos (Intervalo de confiança a 95%: [177, 206]). Uma vez que o número de casos realmente notificados em 2005 foi 170, a sensibilidade do sistema de vigilância integrado foi estimada em 89.0% (Tab. 14). Em 2006, o método captura-recaptura estima que houve 150 casos de DM (intervalo de confiança: [136, 164]), o que face aos 132 casos notificados conduz a uma estimativa de 88.0% de sensibilidade, um resultado bastante consistente com o estimado para 2005 (Tab. 14).

2005	Captura (Vig-Lab)			
		+	-	
Recaptura	+	77	66	143
(DDO ou SARA)	-	26	22	48
		103	88	191

Sensibilidade = 170/191 = 0.89  
Int Confiança a 95% para sensibilidade: [0.83, 0.96]

2006	Captura (Vig-Lab)			
		+	-	
Recaptura	+	48	72	120
(DDO ou SARA)	-	12	18	30
		60	90	150

Sensibilidade = 132/150 = 0.88  
Int Confiança a 95% para sensibilidade: [0.80, 0.97]

Tabela 14. Estimativa da incidência de DM em Portugal, em 2005 e 2006, pelo método de captura-recaptura, e respectivas estimativas da sensibilidade do sistema de vigilância.

## 8. Discussão

### 8.1 Vigilância epidemiológica

A qualidade e disponibilidade dos dados necessários à caracterização epidemiológica da DM em Portugal, melhorou bastante desde 2000. O desenvolvimento nesse ano do programa SARA-Meningites e, em 2002, do programa Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Meningocócica, permitiram melhorar a sensibilidade e especificidade do sistema de vigilância desta doença, bem como a qualidade geral dos dados. As séries temporais aqui apresentadas, para os períodos 1987-1999 e 2000-2006, correspondem a sistemas suficientemente estáveis para ser possível tirar conclusões sobre o padrão da doença ao longo do tempo.

O estudo da sensibilidade do sistema de informação Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Meningocócica, realizado para 2005 e 2006, mostrou que a sensibilidade do sistema português, estimada em, respectivamente, 89% (IC: [83-96%]) e 88% (IC: [80-97%]), é relativamente elevada. Estudos deste tipo realizados em outros países europeus indicam que a sensibilidade dos sistemas de vigilância da DM variou entre 40 e 96 % (Trotter *et al* 2005), tendo em todos os sistemas sido detectado um certo grau de subnotificação. Assim, pelo menos no que respeita aos anos mais recentes, pode-se considerar que Portugal se encontra entre os países com menor grau de subnotificação. No futuro e com a agregação de dados de vários anos, será possível estimar, pelo mesmo método, a sensibilidade do nosso sistema por região de saúde e grupo etário, a fim de determinar se as diferenças observadas nas taxas de incidência por região, depois de padronizadas para a idade, podem ser parcialmente explicadas pelas diferenças de sensibilidade e especificidade do sistema de vigilância em cada região.

Entre 2000 e 2006 registou-se uma tendência geral ascendente na proporção de casos com informação laboratorial, passando-se de 18 para 81% dos casos em 2005 e 78% em 2006 (Figs. 5, 6 e Tab. 5). Admite-se que esta tendência de aumento tenha ficado a dever-se à maior importância dada, a partir de 2002, à vigilância da DM e à introdução da componente laboratorial (VigLab-DM), aumentando a proporção de casos confirmados e o conhecimento dos serogrupos circulantes. O melhor conhecimento de doença causada pelo serogrupo C permitiu fundamentar a política de vacinação implementada em Portugal. A componente de notificação laboratorial ao INSA do programa de Vigilância Integrada, veio reforçar a importância do estudo laboratorial e contribuiu decisivamente para a elevada proporção de casos confirmados a partir de 2003, com uma grande parte dos casos estudados laboratorialmente na rede hospitalar e no INSA.

Neste relatório não se apresentam dados sobre a susceptibilidade aos antibióticos das estirpes isoladas. Contudo, os dados publicados pelo EU-IBIS sobre a resistência à penicilina e os estudos que apontam para a emergência de estirpes resistentes à rifampicina e à ciprofloxacina (Vasquez 2007) indicam a necessidade de, também em Portugal, se realizar o estudo da susceptibilidade aos antibióticos das estirpes de *Neisseria meningitidis* causadoras de doença.

## 8.2 Padrões epidemiológicos

A análise da incidência anual e do comportamento sazonal da doença meningocócica no nosso país, considerando o período anterior à introdução da vacina conjugada do serogrupo C, até ao ano epidemiológico 2001/2002, e alguns anos depois da sua introdução (Figs. 6, 8), mostra um padrão de incidência de tipo endémico, com oscilações sazonais regulares. Este padrão observou-se no mesmo período noutros países europeus onde também não ocorreram surtos epidémicos não-sazonais, nem alterações marcadas da morbidade e mortalidade por grupo etário ou região (EU-IBIS Network 2006). A tendência ascendente da incidência anual observada em Portugal de 1998 a 2002, não atingiu valores que, por si só, indiquem uma alteração do padrão epidemiológico, ao contrário do que em 2002 foi sugerido pela comunicação social, não se tendo observado outras alterações epidemiológicas que apoiassem essa hipótese, nomeadamente alteração do padrão de distribuição dos casos por grupo etário. Não se observaram também grandes alterações nas proporções relativas das formas clínicas de apresentação da doença, meningite, sépsis e meningite com sépsis, no período 2000-2006 (Fig. 14).

Por outro lado, esse período, por ter correspondido a uma fase de intensa preocupação social com a doença, promoveu a sua vigilância activa, o que resultou numa menor subnotificação, e portanto, num maior número de casos notificados.

Em outros países europeus observou-se um aumento da incidência da doença na década de noventa, acompanhada de alteração do padrão de distribuição por serogrupo, com aumento da incidência nos adolescentes e jovens, ocorrência de surtos em instituições e aumento da letalidade, alterações essas associadas ao serogrupo C que justificaram a introdução da vacina nestes países (e.g. Miller *et al* 2001, Cano *et al* 2004). Grande parte destes surtos deveram-se ao clone hiperinvasivo C:2a:P1.2,5, identificado por MLST (Multi-locus sequence typing) como complexo clonal ST-11. Este clone causara já surtos no Canadá (Whalen *et al.* 1995) e na República Checa (Krizova and Musilek 1995), sendo depois identificado no Reino Unido, Holanda e Espanha. Espanha tinha já tido o seu período hiperendémico em meados da década de 1990, com o serogrupo C, devido a um clone C2b (Berron *et al.* 1998). Em finais da década o serogrupo C do ST-11 emergiu em Espanha, levando à introdução da vacina conjugada em 2000 (Cano *et al* 2004). Em Portugal, a caracterização molecular de estirpes, iniciada em Outubro de 2002, revelou a existência de uma grande variabilidade genética entre as estirpes do grupo B e um domínio, para o serogrupo C, de dois clones invasivos, o clone C:2b:P1.5,2 do complexo clonal ST8/Cluster A4 e o clone C:2a:P1.5-1,10-8, do complexo clonal ST11/ET37

Em Portugal, apesar da tendência decrescente da incidência no período 2000-2006, a incidência observada nos anos 2004, 2005 e 2006, respectivamente 1.73, 1.61 e 1.25/100000, manteve-se ainda em valores intermédios comparativamente a outros países europeus. A Itália, a Alemanha e a França, em 2004, apresentavam taxas mais baixas do que Portugal, respectivamente 0.55, 0.73, e 1.1/100000 (EU-IBIS Network 2006), situação já observada na década de noventa ao longo da qual estes países apresentaram taxas das mais baixas da Europa (Hubert and Caugant 1997). Por sua

vez a Irlanda foi o país onde em 2004 se observou a taxa de incidência mais elevada (4.92/100000) na União Europeia (EU-IBIS Network 2006).

Na ausência de dados sobre a distribuição de casos por serogrupo nos anos anteriores a 2000, e sendo escassa a informação disponível relativa a serogrupos no período 2000-2001, torna-se difícil atribuir o aumento da incidência de 1998 a 2002 ao aumento do número de casos de um serogrupo particular. Por outro lado, a forte tendência descendente da incidência, observada de 2002 a 2006, resultou da significativa diminuição do número anual de casos do serogrupo C (Tab. 6, Fig. 7). Esta diminuição registou-se nas diferentes formas clínicas de apresentação da doença (Fig. 14) e está de acordo com reduções semelhantes registadas em outros países onde foi introduzida a vacina meningocócica do grupo C e a adesão da população à vacinação foi significativa (Queirós *et al* 2004, Trotter *et al* 2004, Cano *et al* 2004, Larrauri *et al* 2005, EU-IBIS Network 2006).

A diminuição da incidência no grupo etário dos menores de 5 anos de idade a partir de 2003 (Fig. 10), está provavelmente associada ao aumento progressivo da cobertura pela vacina conjugada do grupo C. No início de 2006, estimou-se a cobertura vacinal da coorte de 1998 (4 anos de idade em 2002) em 40-45% e a da coorte de 2004 (2 anos de idade em 2006) em níveis próximos de 70% (Fig. 3). O principal “salto” na cobertura vacinal deu-se na passagem da coorte de 2001 para a de 2002, com 60% de cobertura desta última. Estas crianças aparecem em 2003-06 com 1-4 anos de idade e, as de idade inferior neste período, têm coberturas vacinais ainda mais elevadas. No início de 2007, a cobertura vacinal foi reavaliada, estimando-se variar entre 80% (coortes de 1997 e 1998) e 90 a 95% (coortes de 2002, 2003, 2004) (Tab. 4, Fig. 4). Este notável avanço no espaço de um ano, deveu-se à vacinação pelo Programa Nacional de Vacinação (PNV), iniciada em Janeiro 2006, e à campanha dirigida a crianças de 2 a 9 anos de idade.

A diminuição da incidência, também observada entre 2002 e 2006, embora de forma menos drástica, nos outros grupos etários de crianças e jovens, no mesmo período (Fig. 10), é provavelmente explicada pelo efeito de imunidade de grupo que tem sido associado a esta vacina (Ramsay *et al* 2004).

O meningococo é transmitido aos casos primários por indivíduos colonizados e assintomáticos, sendo provável que os aumentos súbitos da incidência resultem de mudanças nos genótipos presentes na flora comensal habitual (Greiner *et al* 2002, Stephens 2007). Uma vez que o serogrupo B é, presentemente, o serogrupo mais incidente como causa de doença em Portugal, a vigilância das estirpes a ele associadas assume uma relevância especial. A informação disponível indica que, no período 2002-2006, não se observou uma alteração significativa no padrão da doença meningocócica pelo grupo B. (Tab. 6, Fig. 7).

A letalidade observada no período, com um valor médio de 7.7% esteve de acordo com o esperado em períodos não epidémicos, o mesmo se passando com a letalidade mais elevada, observada nos casos de sépsis (Noah and Henderson 2002). Ao longo do período de estudo, a letalidade por septicemia foi sempre mais elevada que a letalidade por meningite (Fig 17). A letalidade foi também mais elevada em adolescentes e adultos (> 15 anos) do que em menores de 5 anos, quer quando considerada globalmente (Fig 18), quer quando considerada por serogrupo (Fig 19).

A comparação das taxas brutas de incidência entre distritos e entre estes e a média do país, não é conclusiva, dada a estrutura etária e a dimensão da população serem diferentes entre distritos. No entanto, merece menção o facto observado de que entre distritos de grande dimensão populacional, como Lisboa e Porto, se observarem grandes diferenças na incidência (Tab. 7). É de admitir que as diferenças se possam explicar por outras razões que não a estrutura etária da população, por exemplo o grau de sub-notificação, o que indica a importância de se realizarem estudos

específicos dirigidos à estimativa da sub-notificação da doença meningocócica (Trotter *et al* 2005).

## 9. Conclusões

1. Os resultados do investimento dirigido ao diagnóstico e caracterização das estirpes de *Neisseria meningitidis* indicam que o actual Programa de Vigilância Integrada apresenta características de qualidade, nomeadamente quanto à proporção de casos estudados e confirmados, e que a sua sustentabilidade deve ser assegurada. É importante que todos os hospitais portugueses assegurem os procedimentos previstos na Circular Normativa 13/DEP de 05-09-02 da Direcção Geral de Saúde, como forma de garantir a representatividade geográfica dos dados.

2. A evidência produzida sobre a epidemiologia da doença no nosso país, em particular a doença pelo serogrupo C, fundamentou as decisões de saúde pública sobre vacinação contra a *Neisseria meningitidis* do grupo C.

3. O impacte da vacinação, já observado sobretudo nas crianças mais jovens, e o que previsivelmente se vai produzir em consequência da Campanha de Vacinação em curso em 2007, dirigida aos jovens dos 10 aos 18 anos de idade, sugere que a incidência da doença pelo serogrupo C se vai tornar residual.

4. A vigilância da doença causada pelo serogrupo B adquire importância crescente. O conhecimento da epidemiologia molecular do serogrupo B pode vir a permitir no futuro outras intervenções de saúde pública, nomeadamente através da utilização de vacinas contra estirpes virulentas do serogrupo B que se venham a tornar prevalentes na nossa comunidade e responsáveis por surtos que possam emergir.

5. Além da vacinação, outras componentes da intervenção de saúde pública podem no futuro ser avaliadas, nomeadamente a precocidade da intervenção e o uso da quimioprofilaxia antibiótica<sup>6</sup> em contactos de doentes.

6. As assimetrias regionais na incidência da doença, podem ser explicadas quer por diferenças demográficas entre regiões, quer por diferentes graus de sub-notificação clínica, e de sub-notificação laboratorial. O assunto requer investigação, para que sejam introduzidas as correcções necessárias. Um estudo de “captura-recaptura” usando os dados sobre doença meningocócica constantes nos registos hospitalares, abrangendo retrospectivamente os dados de alguns anos, poderá permitir chegar a conclusões sobre as assimetrias referidas e conduzir a recomendações específicas para as Administrações Regionais de Saúde e para os hospitais.

---

<sup>6</sup> Estas variáveis não são estudadas neste relatório dada a insuficiência de informação disponível sobre as mesmas. É de notar, no entanto, que não têm sido notificados casos secundários em contactos de doentes, sendo de admitir que isso se deva ao cumprimento do procedimento previsto nas Normas de Procedimento SARA-Meningites de administração de quimioprofilaxia aos contactos íntimos dos casos.

## Literatura citada

- ACIP. 2000. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* **49**(RR07):1-10.
- Alonso, JN. 2001. La vacunación frente a la enfermedad meningocócica. Situación actual. *Rev Esp Salud Pública* pp. 25-33.
- Ashton, FE, JA Ryan, A Borczyk, DA Caugant, L Mancino, and D Huang. 1991 Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis* serotype 2a that is associated with meningococcal group C disease in Canada. *J Clin Microbiol.* **29**(11): 2489–2493.
- Berron S, De La Fuente L, Martin E, Vazquez JA. 1998. Increasing incidence of meningococcal disease in Spain associated with a new variant of serogroup C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **17**(2):85-9.
- Boutriau D, Poolman J, Borrow R, Findlow J, Domingo JD, Puig-Barbera J, Baldo JM, Victoria Planelles, Jubert A, Colomer J, Gil A, Levie K, Kervyn AD, Weynants V, Dominguez F, Barberá R and Sotolongo F. 2007 Immunogenicity and safety of three doses of a bivalent (B:4:P1.19,15 and B:4:P1.7-2,4) meningococcal outer membrane vesicle vaccine in healthy adolescents. *clinical and vaccine immunology* **14**(1):65-73
- Cano R, A Larrauri, S Mateo, B Alcalá, *et al.* 2004. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Eurosurveillance* **9**(7):11-15
- Caugant DA. 1998. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *APMIS* **106**:505-525.
- CDC. 2004. Framework for Evaluating Public Health Surveillance Systems for Early Detection of Outbreaks Recommendations and Reports. *MMWR*, RR **53**(05):1-11.
- Cochran, WG. 1977 (3rd ed). *Sampling Techniques*. Wiley, NY
- Derrick JP, R Urwin, J Suker, IM Feavers, M Maiden. 1999. Structural and evolutionary inference from molecular variation in *Neisseria* porins. *Inf. and Immun* **67**(5):2406-2413.
- DGS. 1999. Definição de Caso de Doenças Transmissíveis de Declaração Obrigatória. *Circular Normativa* 03/DSIA de 30-03-99. Direcção Geral de Saúde, Ministério da Saúde.
- DGS. 2000. Controlo das Meningites na Comunidade SARA/Meningites. *Circular Normativa* 3/DT de 11-01-2000. Direcção Geral de Saúde, Ministério da Saúde.
- DGS. 2002a. Programa Nacional de Vacinação e articulação com as vacinas conjugadas contra o meningococo C e 7 serotipos do pneumococo. *Circular Informativa* 15/DT de 3/04/2002, Direcção Geral de Saúde, Ministério da Saúde.
- DGS. 2002b. Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Meningocócica. *Circular Normativa* 13/DEP de 05-09-02. Direcção Geral de Saúde, Ministério da Saúde.
- DGS. 2003. Vacinas conjugadas contra o meningococo C. *Circular Informativa* 03/DT de 29/01/2003, Direcção Geral de Saúde, Ministério da Saúde.
- DGS. 2005a. Programa Nacional de Vacinação 2006. *Circular Normativa* 08/DT de 21/12/2005, Direcção Geral de Saúde, Ministério da Saúde.
- DGS. 2005b. Campanha de vacinação contra a doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do serogrupo C. *Circular Normativa* 09/DT de 22/12/05, Direcção Geral de Saúde, Ministério da Saúde.
- DGS. 2006. Substituição do Anexo II da Cir. Norm nº 09/DT de 22/12/2005 - Campanha de vacinação contra a doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do serogrupo C. *Circular Normativa* 01/DT de 12/01/2006, Direcção Geral de Saúde, Ministério da Saúde.
- EU-IBIS Network. 2006. Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe 2003/2004. Health Protection Agency, London. Available from [www.euibis.org](http://www.euibis.org)
- Findlow J, S Taylor, A Aase, R Horton, R Heyderman, J Southern J, N Andrews, R Barchha, E Harrison, A Lowe, E Boxer, C Heaton, P Balmer, E Kaczmarski, P Oster, A Goringe, R Borrow, and E Miller. 2006.

- Comparison and correlation of *Neisseria meningitidis* serogroup B immunologic assay results and human antibody responses following three doses of the Norwegian meningococcal outer membrane vesicle vaccine MenBvac. *Infect Immun* **74**(8):4557–4565
- Gomes, MC; M Menezes Ferreira, AG Gonçalves, PM Valente, MG Freitas *et al.* 2001. Doença meningocócica em Portugal, epidemiologia e vacinação. *Saúde em Números* **16**(1):1-11.
- Greiner O, C Berger, PJ Day, G Meier *et al.* 2002. Rates of detection of *Neisseria meningitidis* in tonsils differ in relation to local incidence of invasive disease, *J Clin Microbiol* **40**:3917-3921.
- Heyman DL 2004 (Ed.). *Control of Communicable Diseases Manual*, 18<sup>th</sup> Edition. American Public Health Assoc, United Book Press, Baltimore.
- Hook EB and RR Regal. 1995. Capture-recapture methods in epidemiology. Methods and limitations. *Epidemiol Rev*, **17**: 243-264
- Hubert, B and DA Caugant. 1997. Recent changes in meningococcal disease in Europe. *Eurosurveillance* **2**(10), Oct 1997 (online version).
- Hubert B and JC Desenclos. 1993. Evaluation de l'exhaustivité et de la représentativité d'un système de surveillance par la méthode de capture-recapture. Application à la surveillance des infections à méningocoque en France 1989 et 1990. *Rev Epidém. Santé Publ* **41**: 241-9.
- IWGDMF International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. 1995a. Capture-recapture and multiple-record systems estimation I: History and theoretical development. *Am J Epidemiol* **142**:1047-58
- IWGDMF International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. 1995b. Capture-recapture and multiple-record systems estimation II: Applications in human diseases. *Am J Epidemiol* **142**:1059-68
- Krizova P and M Musilek. 1995. Changing epidemiology of meningococcal invasive disease in the Czech republic caused by new clone *Neisseria meningitidis* C:2a:P1.2(P1.5), ET-15/37. *Cent Eur J Public Health*. **3**(4):189-194.
- Larrauri, A, R Cano, M Garcia, and S Mateo. 2005. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* **23**:4097-4100.
- Lima, G. 2000. Alguns números sobre doença meningocócica. *Saúde em Números* **15**(3):23.
- Lohr, SL. 1999. *Sampling: Design and Analysis*. Duxbury Press
- Miller E, DM Salisbury, ME Ramsey. 2001. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine* **20**:S58-67.
- Nadel, S and S Kroll 2007. Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care *FEMS Microbiology Reviews* **31**(1): 71-83.
- Nicolas P, Boisier P, Djibo S, Taha MK, *et al.* An outbreak of serogroup X meningococcal meningitis in Níger, Africa 2006. Comunicação Oral, 9<sup>th</sup> EMGM Meeting . Rome (Italy) 30<sup>th</sup> May to 1<sup>st</sup> June 2007.
- Noah, N and B Henderson. 2002. Surveillance of bacterial meningitis in Europe 1999/2000. CDSC. European Bacterial Meningitis Surveillance Project, Feb 2002, PHLS, London. (Disponível em [http://www.phls.org.uk/facts/Mening/m\\_surveillance9900.pdf](http://www.phls.org.uk/facts/Mening/m_surveillance9900.pdf))
- Queirós L, Castro L, Ferreira MA, Gonçalves G. Adesão às Novas Vacinas Conjugadas. 2004. Vacina anti-meningocócica e antipneumocócica. *Acta Médica Portuguesa* **17**:49-53.
- Ramsay, ME, N. Andrews, E.B. Kaczmarski and E. Miller. 2001. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* **357**:195-196.
- Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, kaczmarski EB, Miller E. 2004. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England. *BMJ* **326**:365-6.
- Rosenstein, NE, BA Perkins, DS Stephens, T Popovic, and JM Hughes. 2001. Meningococcal disease. *New Eng J Med* **344**:1378-1388

- Selander RK, Caugant DA, Ochman H, Musser JM, Gilmour MN, Whittan TS. 1986. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematics. *Appl. Environ. Microb.* **51**: 873-884
- Sierra VG, Campa C, Valcárcel N M, García L, Izquierdo L, Sotolongo F, Casanueva V, Rico C O, Rodríguez C R, Terry H. 1991. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann* **14**:195–210.
- Stephens, DS. 2007. Conquering the Meningococcus. *FEMS Microbiol Rev* **31**: 3-14.
- Swartley, JS, AA Marfin, S Edupuganti, L-J Liu *et al.* 1997. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, **94**(1):271-6.
- Trotter, C, NJ Andrews, EB Kaczmarski, E Miller and M Ramsay. 2004. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* **364**:365-367.
- Trotter, C, S Samuelsson, A Perroucheau, S de Greeff *et al.* 2005. Ascertainment of meningococcal disease in Europe. *EuroSurveillance* **10**(12) :247-250.
- van Deuren, M, P Brandtzaeg, and JWM van der Meer 2000. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clinical Microbiology Reviews* **13**(1): 144-166.
- Vásquez JA, Enriquez R, Abad R, Alcalá B, Salcedo C, Arreaza L. 2007. Antibiotic resistant meningococci in Europe: Any need to act?. *FEMS Microbiol Rev* **31** (1): 15-26.
- Vermont, CL, HH. van Dijken, AJ Kuipers, CJ van Limpt, WC Keijzers, A van der Ende, R de Groot, L van Alphen, and GP van den Dobbelaer. 2003. Cross-reactivity of antibodies against PorA after vaccination with a meningococcal B outer membrane vesicle vaccine. *Infect. Immun* **71**:1650-1655.
- Vogel, U, H Claus, and M Frosch. 2000. Molecular basis for distinction of the ET-15 clone within the ET-37 complex of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol.* **38**(2): 941–942.
- Whalen CM, Hockin JC, Ryan A, Ashton F. 1995. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992. Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis*. *JAMA* **273**:390-4.
- Wittes JT, T Colton T and VW Sidel. 1974. Capture-recapture models for assessing the completeness of case ascertainment using multiple information sources. *J Chronic Dis* **27**:25-36

# **ANEXO I**

## Definição de Caso para Doenças Transmissíveis de Declaração Obrigatória

*Circular Normativa N° 3, 30 Março 1999, Direcção Geral da Saúde*  
*Circular Normativa N° 13/DEP, 5 Setembro 2002, Direcção Geral da Saúde*

### **Meningite meningocócica**

#### **Descrição clínica de caso**

Doença com início súbito de febre, cefaleias intensas, náuseas, vômitos, rigidez da nica, alterações de estado de consciência e eventualmente petéquias.

Em doentes com idade inferior a 1 ano, suspeita-se de meningite quando a febre é acompanhada por abaulamento da fontanela anterior.

#### **Critérios laboratoriais de diagnóstico**

Isolamento de *Neisseria meningitidis* de um local normalmente estéril (ex. líquido cefalorraquidiano (LCR) ou sangue).

#### **Classificação de caso**

*Suspeito*: Um caso compatível com a descrição clínica de caso.

*Provável*: Um caso compatível com a descrição clínica de caso E

- epidemiologicamente relacionado com um caso confirmado pelo laboratório E/OU
- epidemiologicamente relacionado com uma epidemia em curso E/OU
- teste de detecção do antígeno meningocócico positivo no LCR E/OU
- presença de diplococos gram-negativos intracelulares no LCR

*Confirmado*: Um caso compatível com a descrição clínica de caso E confirmado pelo laboratório.

### **Infecção meningocócica**

#### **Descrição clínica de caso**

Doença com início súbito de febre e exantema petequial ou purpúreo que pode progredir rapidamente para púrpura fulminante, choque e morte.

#### **Critérios laboratoriais de diagnóstico**

Isolamento de *Neisseria meningitidis* de um local normalmente estéril (sangue ou menos frequentemente do líquido pleural, pericárdico ou sinovial).

#### **Classificação de caso**

*Suspeito*: Um caso compatível com a descrição clínica de caso.

*Provável*: Um caso compatível com a descrição clínica de caso E epidemiologicamente relacionado com um caso confirmado.

*Confirmado*: Um caso compatível com a descrição clínica de caso E confirmado pelo laboratório.

## **ANEXO II**

DECISÃO DA COMISSÃO de 19 de Março de 2002

que estabelece definições de caso para a notificação de doenças transmissíveis à rede comunitária ao abrigo da Decisão nº 2119/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho  
(notificada com o número C(2002) 1043)  
(2002/253/CE)

DOENÇA MENINGOCÓCICA

**Descrição clínica**

Quadro clínico compatível com doença meningocócica, por exemplo meningite e/ou meningococemia que pode degenerar rapidamente em púrpura fulminante, choque e morte. São possíveis outras manifestações.

**Critérios laboratoriais para o diagnóstico**

- Isolamento de *Neisseria meningitidis* de um local normalmente estéril (por exemplo sangue ou líquido céfalo-raquidiano (LCR), ou, menos habitualmente, do líquido articular, pleural ou pericardial).
- Detecção de ácido nucleico da *N meningitidis* a partir de um local normalmente estéril.
- Detecção do antigénio da *N. meningitidis* a partir de um local normalmente estéril.
- Demonstração por microscópio de diplococos gram-negativos a partir de um local normalmente estéril.

Para um caso provável:

- Apenas um título elevado de anticorpos meningocócicos no soro convalescente.

**Classificação do caso**

Possível N.A.

Provável: Um quadro clínico compatível com doença meningocócica invasiva sem qualquer confirmação laboratorial, ou com identificação de *N. meningitidis* a partir de um local não estéril, ou com níveis elevados de anticorpos meningocócicos no soro convalescente.

Confirmado: Um caso clinicamente compatível confirmado laboratorialmente.

É de salientar que os portadores assintomáticos não deverão ser notificados.

## **ANEXO III**

Assunto: **VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA INTEGRADA DA  
DOENÇA MENINGOCÓCICA**

Nº 13/DEP  
Data: 05/09/02

Para: **Todos os profissionais de saúde dos serviços de patologia clínica dos hospitais públicos e privados e todos os médicos implicados no diagnóstico, tratamento e vigilância epidemiológica da doença meningocócica.**

Contacto na DGS: Mestre Rui Calado; Contacto no INSA: Prof.ª Laura Brum

## I – NORMA

A doença meningocócica (DM) pela importância que representa em Saúde Pública tem vindo a ser monitorizada desde há muitos anos pelo sistema de notificação de doenças de declaração obrigatória (DDO). No início (1927), apenas a meningite meningocócica era vigiada por este sistema. Em 1987, a vigilância foi alargada à sepsis e a outras formas de infecção meningocócica, tendo-se passado a utilizar a designação de doença meningocócica para o conjunto daquelas entidades.

A necessidade em conhecer rapidamente os novos casos ocorridos no País, de maneira a possibilitar uma intervenção eficaz, justificou a sua integração no sistema SARA/Meningites no ano 2000.

Na sequência das iniciativas já tomadas e no sentido de reforçar a vigilância epidemiológica da doença meningocócica, decide-se, agora, introduzir, de forma sistemática, a sua componente laboratorial.

Para além das instituições até agora envolvidas na vigilância contínua da doença meningocócica passam, de ora em diante, a estar também incluídos todos os serviços de patologia clínica de hospitais públicos e privados, que internam casos de doença meningocócica, assim como o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA).

Mantêm-se em vigor os procedimentos constantes da Circular Normativa n.º 3/DT de 11/01/2000 – *Controlo das meningites na comunidade. SARA / Meningites – e das Normas de Procedimento sobre Meningites*, publicadas pela Direcção-Geral da Saúde em 1999, bem como a sua notificação obrigatória, de acordo com a Portaria n.º 1071/98 de 31 de Dezembro.

1. São alvo da presente norma:  
Todos os casos com diagnóstico presuntivo clínico de meningite ou sepsis de provável etiologia bacteriana;
2. Em todos os casos mencionados no ponto 1 deve proceder-se à colheita de produtos biológicos (LCR e/ou sangue) o mais precocemente possível, preferencialmente antes da instituição de terapêutica antimicrobiana;
3. Os produtos biológicos colhidos (LCR, sangue total para hemocultura e sangue em tubo seco para obtenção de soro) devem ser enviados o mais rapidamente possível para o serviço de patologia clínica hospitalar onde:
  - uma alíquota de LCR e/ou soro será congelada a -20°C em tubo de crioconservação, em quantidade especificada no Anexo I da presente circular;
  - o restante LCR e/ou sangue será utilizado nos exames laboratoriais efectuados no serviço de patologia clínica hospitalar, de acordo com os procedimentos habitualmente estabelecidos;
4. A partir de uma primeira cultura positiva, os serviços de patologia clínica devem enviar, obrigatoriamente, ao INSA a estirpe congelada a -20°C, em meio de conservação em contentor apropriado por correio azul (Anexo I);

5. No caso das culturas realizadas no serviço de patologia clínica hospitalar serem negativas, os produtos, entretanto congelados, devem ser enviados ao INSA conforme indicado no Anexo I. Para o LCR, o referido envio só deve realizar-se quando se verificar pelo menos um dos critérios de infecção bacteriana, constantes do mesmo anexo;
6. Os produtos a enviar ao INSA deverão seguir as indicações de conservação e transporte explicitadas no Anexo II;
7. Os produtos a enviar ao INSA devem, obrigatoriamente, ser acompanhados do suporte de notação constante da presente circular (Anexo III) e que constitui o modelo para notificação laboratorial da doença meningocócica, bem como da respectiva requisição;
8. No caso de isolamento de *Neisseria meningitidis* o INSA deverá determinar o serogrupo, serotipo e serosubtipo;
9. Para os casos em que a cultura efectuada tenha sido negativa, o INSA procederá à pesquisa de ADN de *Neisseria meningitidis* por PCR, procedendo ainda à determinação do seu serogrupo por PCR;
10. O INSA dará conhecimento, o mais rapidamente possível, dos resultados dos exames laboratoriais efectuados aos hospitais que enviaram os produtos biológicos;
11. Os resultados dos exames serão igualmente comunicados, de imediato, pelo INSA à Divisão de Epidemiologia da DGS;
12. A Direcção-Geral de Saúde dará, de imediato, conhecimento dos resultados obtidos, às autoridades de saúde respectivas;
13. Como os resultados laboratoriais podem não ser conclusivos de doença meningocócica, é imprescindível conhecer a completa caracterização clínica dos casos. Nesta situação, os casos clinicamente compatíveis com doença meningocócica deverão ser notificados como casos de doença meningocócica;
14. As autoridades de saúde deverão informar-se, junto dos hospitais, sobre a evolução dos casos, incluindo a ocorrência de sequelas. Um mês após o diagnóstico, os casos deverão estar suficientemente estudados de modo a permitir a sua classificação pela DGS, segundo a definição de caso em vigor.  
Em caso de óbito as autoridades de saúde informarão de imediato a DGS (telefone n.º 218430603; fax: 218430620; correio electrónico: [meningites@dgsaude.min-saude.pt](mailto:meningites@dgsaude.min-saude.pt)).
15. As despesas originadas pelos procedimentos laboratoriais efectuados no INSA serão suportadas pelo hospital requisitante, público ou privado;
16. Será constituída e gerida pelo INSA, uma base de dados laboratoriais informatizada e partilhada com a DGS;
17. A DGS e o INSA assegurarão o intercâmbio imediato de informações sobre a ocorrência de novos casos;
18. A publicitação dos dados à comunicação social será da competência da DGS.

## II – AVALIAÇÃO

A avaliação será feita de forma contínua. Serão investigados todos os casos em que não se verifique equivalência entre os dados existentes na DGS (DDO) e no INSA (notificação laboratorial).

A DGS e o INSA procederão à elaboração conjunta de relatórios periódicos, incluindo a informação de retorno sobre o padrão epidemiológico nacional da doença meningocócica.

### **III – FUNDAMENTAÇÃO**

A doença meningocócica é uma doença transmissível provocada pela bactéria *Neisseria meningitidis* que tem como único reservatório conhecido o homem. A bactéria aloja-se, habitualmente, na nasofaringe, podendo, em determinados momentos ser identificada em 20% da população (portadores são).

Em Portugal, a taxa de incidência da doença meningocócica no triénio 1999-2001 variou entre 2,2 a 3 casos/100 mil e a taxa de letalidade tem-se mantido em valores abaixo dos 10%.

Com a evolução recente das técnicas laboratoriais, actualmente é possível caracterizar a *Neisseria meningitidis* por serogrupos, serotipos e serosubtipos, o que possibilitará melhorar o conhecimento do padrão epidemiológico da doença, elemento indispensável para a definição da estratégia de intervenção adequada, em especial no que se refere à vacinação e ao controlo de surtos.

O Director Geral e Alto-Comissário da Saúde



*Prof. Doutor J. Pereira Miguel*

# Vigilância Laboratorial da Doença Menin

Procedimentos laboratoriais e fluxograma de informação entre os serviços de pa

## SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA HOSPITALAR

LCR e/ou sangue colhido

### No LCR

- Congelação de 200µl de LCR a -20°C em tubo de criopreservação fornecido pelo INSA
- Realização dos exames laboratoriais de rotina:
  - exame citológico / pesquisa de antígenos bacterianos / exame directo / isolamento e identificação / determinação do serogrupo

#### Se cultura positiva

- Envio ao INSA, por correio expresso:
  - estirpe congelada (meio de TSB com 20% de glicerol) em sistema de transporte fornecido pelo INSA
  - modelo de notificação laboratorial devidamente preenchido (Anexo III)

- #### Se cultura negativa e se verificarem pelo menos um dos seguintes critérios:
- contagem de células  $\geq 50/\text{mm}^3$  (com predomínio de polimorfonucleares)
  - glucose  $< 70\text{mg/dl}$
  - proteínas  $\geq 100\text{mg/dl}$

- Envio ao INSA, por correio expresso:
  - LCR congelado em sistema de transporte fornecido pelo INSA
  - modelo de notificação laboratorial devidamente preenchido (Anexo III)

- Congelação de 500µl
- Realização dos exames:
  - hemocultura / isol

Se cultura p

- Envio ao INSA, por c
  - estirpe congelada (m de glicerol) em sistem fornecido pelo INSA
  - modelo de notificaçã devidamente preench

### INSA

- Determinação do serogrupo, serotipo e do serosubtipo
- Envio dos resultados laboratoriais aos serviços de patologia clínica hospitalares
- Informação à DGS

- Pesquisa ADN por PCR
- Determinação do serogrupo por PCR
- Envio dos resultados laboratoriais aos serviços de patologia clínica hospitalares
- Informação à DGS

- Determinação do serosubtipo
- Envio dos resultados de patologia serviços de patologia
- Informação à DGS

### INSA e DGS

- Elaboração de um relatório periódico para os serviços de patologia clínica hospitalares com informação de retorno sobre o padrão ep

## CONSERVAÇÃO E TRANSPORTE DE AMOSTRAS CLÍNICAS

### CONSERVAÇÃO

1. **LCR:**  
Conservar 200µl de LCR não centrifugado a -20° C, em tubo de crioconservação.
2. **Soro:**  
Conservar 500µl de soro a -20° C, em tubo de crioconservação.
3. **Estirpe de *Neisseria meningitidis*:**  
Congelar a estirpe a -20° C, em tubo com meio de conservação fornecido pelo INSA (TSB com 20% deglicerol).

### TRANSPORTE

O sistema para transporte de amostras congeladas fornecido pelo INSA é constituído por um contentor rígido, o qual tem no seu interior uma substância termoacumuladora que, quando congelada, atinge a temperatura de -12° C. Este sistema tem capacidade para transportar dois tubos de 10 ml ou quatro tubos de 2 ml.

Manter o sistema de transporte no congelador a -20° C.

Acondicionar as amostras congeladas (LCR, soro e/ou estirpe) no respectivo contentor, colocar numa embalagem normalizada dos correios e enviar, juntamente com o anexo III, ao INSA <sup>(\*)</sup> por serviço expresso.

**Nota:** O tempo de transporte não deverá exceder as 24 horas.

<sup>(\*)</sup> Cristina Furtado / Maria João Simões  
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge  
Centro de Bacteriologia  
Av. Padre Cruz  
1649-016 LISBOA

Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge  
Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa

CONFIDENCIAL

## Vigilância Laboratorial da Doença Meningocócica

## NOTIFICAÇÃO

Serviço/Laboratório .....

Hospital .....

A preencher pelo INSA

Nº de entrada ..... / .....

Data ..... / ..... / ..... (dd/mm/aa)

### Informação sobre o doente

Serviço de internamento ..... Sala ..... Cama .....

Data de internamento ..... / ..... / ..... (dd/mm/aa) Nº proc. clínico .....

Nome do médico assistente .....

Nome do doente ..... Nº Utente .....

Sexo

Masculino

Feminino

Data de nascimento

..... / ..... / ..... (dd/mm/aa)

Idade

..... (meses/anos)

Residência

Rua/Av. ....

Cód. postal     -     .....

Freguesia ..... Concelho .....

### Informação sobre a terapêutica

Antibioterapia anterior à colheita do produto biológico?  Sim  Não  Desc.

Se sim, qual o antibiótico prescrito? .....

### Informação sobre a amostra clínica

Produto biológico

LCR

Sangue

Data de colheita

..... / ..... / ..... (dd/mm/aa)

..... / ..... / ..... (dd/mm/aa)

**Informação sobre os exames laboratoriais****Exame citoquímico:**Contagem de elementos celulares ..... /mm<sup>3</sup>

Tipo celular predominante .....

Glucose ..... mg/dl      Proteínas ..... mg/dl

**Pesquisa de antígenos bacterianos:** Positivo para .....       Negativo       Não realizado**Exame bacteriológico directo (Gram):** Positivo (descrever) ..... Negativo**Cultura e identificação:**LCR {  Positiva para .....       Negativa       Contaminada Não realizada, porque .....sangue {  Positiva para .....       Negativa       Contaminada Não realizada, porque .....**Determinação do serogrupo:**LCR { Positivo para serogrupo     A     B     C     Outro (especificar) ..... Não grupável       Não realizadasangue { Positivo para serogrupo     A     B     C     Outro (especificar) ..... Não grupável       Não realizada**Outras informações:**

Responsável (nome legível)

Data ..... / ..... / ..... (dd/mm/aa) .....

**Por favor enviar por correio juntamente com a estirpe bacteriana isolada ou com o LCR/soro para:**Cristina Furtado / Maria João Simões  
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge  
Centro de Bacteriologia  
Av. Padre Cruz  
1649-016 LISBOA    Tel: 21 7519235/244    Fax: 21 7526400