



FIOCRUZ

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e
Medicina Investigativa**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**COLONIZAÇÃO POR *Neisseria meningitidis* ENTRE ADOLESCENTES APÓS
INTRODUÇÃO DA VACINA MENINGOCÓCICA C CONJUGADA EM
SALVADOR, BRASIL**

AMÉLIA MARIA PITHON BORGES NUNES

**Salvador – Brasil
2017**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e
Medicina Investigativa**

**COLONIZAÇÃO POR *Neisseria meningitidis* ENTRE ADOLESCENTES APÓS
INTRODUÇÃO DA VACINA MENINGOCÓCICA C CONJUGADA EM
SALVADOR, BRASIL**

AMÉLIA MARIA PITHON BORGES NUNES

Orientador: Dr. Guilherme Sousa Ribeiro
Co-orientadora: Dr^a. Leila Carvalho Campos

Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Biotecnologia em
Saúde e Medicina Investigativa para a
obtenção do grau de Mestre.

**Salvador – Brasil
2017**

" COLONIZAÇÃO POR *NEISSERIA MENINGITIDIS* ENTRE ADOLESCENTES APÓS INTRODUÇÃO DA VACINA MENIGOCÓCICA C EM SALVADOR, BRASIL."

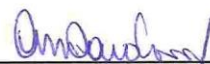
AMÉLIA MARIA PITHON BORGES NUNES

FOLHA DE APROVAÇÃO

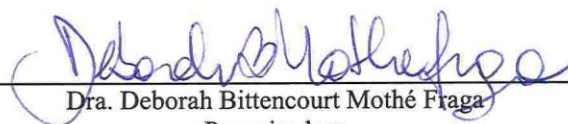
COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. Edson Duarte Moreira Júnior
Pesquisador Titular
FIOCRUZ



Dra. Cristiane Wanderley Cardoso
Pesquisadora
FIOCRUZ



Dra. Deborah Bittencourt Mothé Fraga
Pesquisadora
FIOCRUZ

FONTES DE FINANCIAMENTO

Ministério da Saúde – MS (TC335/2013)

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia – FAPESB (SUS007/2014)

A

Todas as pessoas que, direta ou indiretamente, passaram pelo sofrimento de vivenciar a Doença Meningocócica em suas vidas.

AGRADECIMENTOS

Ao Pai Celestial, por ter-me dado o Dom da vida e inteligência.

A Sérgio, meu amado marido, por tudo que ele sempre fez por mim, pelo constante companheirismo, por ter acreditado em meus sonhos e ter contribuído imensamente para que eu pudesse realizá-los.

Aos meus filhos, Alberto e Matheus, por serem a razão do meu viver, por terem sacrificado, muitas vezes sem saber, momentos preciosos das suas lindas vidas para que eu pudesse cumprir com minhas responsabilidades acadêmicas.

Aos meus pais, Walter e Maria de Fátima, por terem cuidado de mim, me educado e sempre estado do meu lado.

Aos meus avós, Raphael e Maria, que agora em memória ainda me ensinam como o sacrifício em prol do conhecimento acadêmico contribui para que sejamos pessoas melhores e mais ativas na nossa comunidade.

A toda a minha família, irmãos, cunhada, tios e primos que sempre me motivaram e compartilharam comigo a felicidade das minhas realizações.

Ao meu orientador, Guilherme Sousa Ribeiro, que me ensinou tanto do mundo da Epidemiologia, sendo um exemplo de pesquisador, pessoa determinada e comprometida com a saúde pública.

A minha querida Co-orientadora, Leila Carvalho Campos, que confiou em meu potencial e sempre esteve ao meu lado, em todos os momentos, sendo verdadeira, mostrando minhas falhas e fraquezas e me ajudando a crescer; reconhecendo meus pontos fortes e me ensinando a buscar sempre mais; demonstrando seu carinho pela equipe e pelo grupo tão novo e tão promissor.

À FIOCRUZ, em especial ao Instituto Gonçalo Moniz, que me acolheu enquanto mestranda e me ofertou todos os insumos necessários para o cumprimento das minhas atividades acadêmicas com êxito.

A toda a equipe do colegiado acadêmico da pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, por estarem sempre dispostas a responder minhas perguntas, esclarecer minhas dúvidas e me acompanhar de perto nesta caminhada.

À equipe da biblioteca do Instituto Gonçalo Moniz, a qual pude ter mais proximidade devido às inúmeras horas que passei neste setor enquanto estudava para as disciplinas do mestrado e no auxílio prestado na elaboração da minha dissertação.

À José Cássio de Moraes, pelo auxílio na concepção, desenho do estudo e pelas tantas vezes que precisamos de seu auxílio com o projeto.

A Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia, em especial às professoras Ridalva Felzemburgh, por ter me auxiliado na análise dos dados, por ter sido uma amiga nos primeiros desafios desta caminhada e por sempre se mostrar disposta a me ajudar; e Enoy Gusmão, por ter confiado em meu potencial, me encorajado em muitos momentos e compartilhado conselhos que carrego comigo e procuro seguir com muito carinho e gratidão. Ao Grupo Meningo, nas pessoas de Ana Rafaela, Ítalo, Viviane, Ellen e Lara, que dividiram comigo esse tão precioso tempo de aprendizado, alegrias, frustrações e conquistas.

Ao meu caro amigo Igor Paploski, que muitas vezes, apesar de sua vida corrida e cheia de atividades de pesquisa do seu doutorado, sentou ao meu lado e com toda a humildade de coração me ensinou as bases da Bioestatística que foram primordiais para o desenvolvimento das análises da minha dissertação. À Renan da Anunciação, pelo apoio no desenvolvimento do questionário do estudo e constante suporte técnico.

Aos meus colegas de mestrado, por compartilharem comigo a alegria e apreensão do começo, frustrações e dificuldades do processo e realizações, conquistas e sucessos do término desta caminhada.

Às Instituições e órgãos públicos que possibilitaram a oportunidade de realização desta pesquisa: Ministério da Saúde, Fundação de Amparo à Pesquisa da Bahia, Secretarias de Educação do Estado da Bahia e do Município de Salvador, escolas públicas estaduais e municipais de Salvador, nas pessoas dos seus diretores e servidores.

Aos alunos das escolas e pais dos mesmos que doaram seu tempo e compartilharam informações preciosas sobre suas vidas.

Algo só é impossível até que alguém duvide e resolva provar ao contrário.

Albert Einstein

NUNES, Amélia Maria Pithon Borges. Colonização por *Neisseria meningitidis* entre adolescentes após introdução da vacina meningocócica C conjugada em Salvador, Brasil. 89 f. il. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2017.

RESUMO

INTRODUÇÃO: *Neisseria meningitidis* é uma bactéria que coloniza habitualmente a mucosa do trato respiratório superior sem causar qualquer sintoma (estado de portador sadio). Eventualmente, ela pode invadir a mucosa faríngea e causar uma doença fatal. A colonização pelo meningococo depende da idade, sendo que os adolescentes e jovens adultos têm a maior prevalência. Por esta razão, eles são considerados como os maiores transmissores deste microrganismo. **OBJETIVOS:** Estimar a prevalência de portadores sadios de *N. meningitidis* em adolescentes de 11 a 19 anos de idade a após introdução da vacina meningocócica C conjugada em Salvador e investigar fatores associados com o estado de portador. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo de corte transversal que incluiu uma amostra aleatória de 1.200 estudantes, entre 11 e 19 anos de idade, de escolas públicas em Salvador, Bahia. Entre setembro e dezembro de 2014 foi realizada coleta de *swabs* orofaríngeos e *N. meningitidis* foi identificada por métodos clássicos e por Reação de Cadeia de Polimerase. **RESULTADOS:** A prevalência de portadores de *N. meningitidis* foi de 4,9% (Intervalo de Confiança 95%, 3,6 – 6,1). Dos 59 participantes colonizados, 36 (61%) eram portadores de cepas não-grupáveis enquanto sete (11,8%) eram colonizados pelo genogrupo B, cinco (8,5%) pelo genogrupo Y, quatro (6,7%) por E, três pelo genogrupo Z (5,1%), e dois (3,4%) de cada pelos genogrupos C e W. Não houve diferença na prevalência por grupo etário. A prevalência de colonizados por *N. meningitidis* foi 2,02 (IC 95%, 0,99 – 4,12, $p=0,05$) vezes maior em adolescentes que informaram que apenas um cômodo em suas residências era usado para dormir em comparação com aqueles que relataram dois ou mais cômodos usados para dormir. Quanto à exposição passiva ao tabagismo, adolescentes que informaram que apenas a mãe era tabagista no domicílio tiveram prevalência 2,48 (IC 95%, 1,6 – 5,29, $p=0,01$) vezes maior do que adolescentes que informaram não serem expostos ao tabagismo em seus domicílios. Frequência a festas/“shows” também foi associada à colonização pelo meningococo, sendo que a frequência a essas atividades por cinco ou mais vezes no mês resultou em uma prevalência de colonização 2,61 (IC 95%, 1,38 – 4,92, $p=0,02$) vezes maior do que adolescentes que relataram frequentar festas/“shows” apenas uma vez no mês. **CONCLUSÕES:** Os resultados deste estudo mostram que a prevalência de portadores sadios de *N. meningitidis* em adolescentes em Salvador, Bahia, é baixa e potencialmente influenciada pela baixa prevalência de *N. meningitidis* genogrupo C em função das campanhas de imunização contra este genogrupo realizadas em 2010. A contínua vigilância epidemiológica da doença meningocócica, aliada a estudos de prevalência de colonização por *N. meningitidis*, são importantes para identificar mudanças na dinâmica do meningococo, principalmente na emergência de doenças causadas por outros genogrupos que não o genogrupo C.

Palavras-chave: *Neisseria meningitidis*, Adolescentes, Epidemiologia, Colonização, Prevalência.

NUNES, Amélia Maria Pithon Borges Meningococcal Carriage among Adolescents after Introduction of the Meningococcal C Conjugate Vaccine in Salvador, Brazil. 89 f. il. Dissertation (Master in Biotechnology in Health and Investigative Medicine) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND: *Neisseria meningitidis* is a bacterium that often colonizes the upper respiratory tract in humans, causing no harm (asymptomatic carriage state). Eventually, *N. meningitidis* can invade the pharyngeal mucosa and cause a fatal disease. The prevalence of meningococcal carriage is age dependent, being adolescents and young adults the most prevalent groups. For this reason, they are considered as the source of transmission of this microorganism. **AIMS:** To estimate the prevalence of meningococcal carriage among adolescents 11 to 19 years of age after mass meningococcal C conjugate vaccination in Salvador, Brazil, and investigate if factors are associated with *N. meningitidis* carriage among adolescents. **MATERIALS AND METHODS:** In spring 2014, we performed a cross-sectional study with 1,200 public school students aged 11–19 years-old. Oropharyngeal swabs were collected to identify *N. meningitidis* by classical methods and Polymerase Chain Reaction. **RESULTS:** The overall prevalence of *N. meningitidis* were 4,9% (95% CI, 3.6 – 6.1). Of the 59 colonized participants, 36 (61.0%) carried non-groupable strains, while seven carried genogroup B (11.9%); five, genogroup Y (8.5%); four, genogroup E (6.8%); three, genogroup Z (5.1%); two, genogroup C (3.4%); and two, genogroup W (3.4%). There was no difference in colonization by age. Factors associated with carriage were having only one, shared, bedroom in the household (PR, 2.02; 95% CI, 0.99–4.12, $p=0.05$); the mother being the only smoker in the home (PR, 2.48; 95% CI, 1.16–5.29; $p=0.01$); and going to pubs/parties more than 5 times/month (PR, 2.61; 95% CI, 1.38–4.92; $p=0.02$). **CONCLUSIONS AND STUDY CONTRIBUTIONS:** Our findings show that *N. meningitidis* carriage rate in adolescents from Salvador, Bahia, is low and potentially influenced by the low prevalence of *N. meningitidis* genogroup C. However, continued epidemiological surveillance for meningococcal disease and carriage studies are important to identify changes in the meningococcal dynamics, including the emergence of diseases due to a non-C serogroup.

Keywords: *Neisseria meningitidis*, Adolescents, Epidemiology, Carriage, Prevalence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Estrutura celular da <i>N. meningitidis</i> . Adaptado de ROSENSTEIN et al., 2001.....	18
Gráfico 1	Ocorrência de doença meningocócica na Bahia, por sorogrupo, no período de 2007 a 2015.....	23
Figura 2	Transmissão de <i>N. meningitidis</i> na população. Adaptado de TROTTER; MAIDEN, 2009.....	25
Quadro 1	Esquema quimioprofilático indicado para a doença meningocócica. Adaptado de Brasil, 2014b.....	28
Figura 3	Papel dos adolescentes na epidemiologia da doença meningocócica, comparado a outros microrganismos causadores de doença invasiva. Adaptado de Vetter et al., 2016.....	33
Quadro 2	Exemplos de estudos de colonização por <i>N. meningitidis</i> realizados no mundo.....	35
Figura 4	Fluxograma das etapas do estudo.....	38
Quadro 3	Relação dos oligonucleotídeos empregados na técnica de Multiplex PCR para a detecção dos sorogrupos de <i>N. meningitidis</i> e o tamanho dos respectivos amplicons.....	43
Figura 5	Distribuição espacial das escolas com amostras positivas para <i>N. meningitidis</i>	46
Gráfico 2	Distribuição dos genogrupos de <i>N. meningitidis</i> identificados de acordo com a faixa etária dos adolescentes.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Casos, óbitos, incidência e letalidade da doença meningocócica, de acordo com a faixa etária na Bahia, período de 2015 – 2016 ...	24
Tabela 2	Características sócio demográficas dos participantes do estudo de portadores de <i>N. meningitidis</i> , em Salvador, Brasil, 2014.....	45
Tabela 3	Prevalência e fatores associados com o estado de portador de <i>N. meningitidis</i> em Salvador, Brasil, 2014.....	49

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BA	Bahia
cnl	“capsule null”
DM	Doença Meningocócica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ELISA	Ensaio de imunoabsorção Enzimática
IC	Intervalo de Confiança
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MABs	Anticorpos monoclonais
MCC	Vacina meningocócica C conjugada
ml	Mililitros
MLST	“ <i>Multilocus Sequence Typing</i> ”
OMPs	Proteínas de membrana externa
Opa	“ <i>opacity proteins</i> ”
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PVM	Projeto de Vacina da Meningite
RmpM	“ <i>reduction modifiable protein M</i> ”
SDS-PAGE	dodecil sulfato de sódio
ST	“ <i>sequence type</i> ”
STGG	“ <i>Skim Milk</i> ”, triptona, glicose, glicerina
SUS	Sistema Único de Saúde

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VCNT	Vancomicina, colistina, nistatina e trimetoprim

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	OBJETIVOS.....	16
1.1.1	Objetivo geral.....	16
1.1.2	Objetivos específicos.....	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	<i>Neisseria meningitidis</i>	17
2.2	DOENÇA MENINGOCÓCICA.....	19
2.2.1	Epidemiologia da Doença Meningocócica.....	19
2.2.2	Transmissão.....	25
2.2.3	Diagnóstico e Tratamento.....	26
2.2.4	Prevenção e controle.....	27
2.2.4.1	Quimioprofilaxia em contactantes	27
2.2.4.2	Vacinas.....	28
2.3	O ESTADO DE PORTADOR DE <i>N. meningitidis</i> E FATORES ASSOCIADOS	32
3	MATERIAL E MÉTODOS	36
3.1	POPULAÇÃO E TAMANHO DA AMOSTRA.....	36
3.2	COLETA DAS AMOSTRAS E DADOS	37
3.2.1	Coleta dos Dados.....	37
3.2.2	Coleta das Amostras	38
3.3	IDENTIFICAÇÃO MICROBIOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DOS SOROGRUPOS DE <i>N. meningitidis</i>	40
3.3.1	Extração do DNA	40
3.3.2	Reação de Multiplex PCR	40
3.3.3	Separação Eletroforética.....	41
3.4	ANÁLISE DOS DADOS	41
3.5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	41
4	RESULTADOS	44
4.1	POPULAÇÃO.....	44
4.2	DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DAS ESCOLAS PARTICIPANTES DE ACORDO COM A PRESENÇA DE PORTADORES DE <i>N. meningitidis</i>	46
4.3	SOROGRUPOS E FATORES ASSOCIADOS À COLONIZAÇÃO	47

5	DISCUSSÃO.....	50
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
	REFERÊNCIAS	57
	ANEXO 1.....	66
	ANEXO 2.....	68
	ANEXO 3.....	72
	ANEXO 4.....	76
	ANEXO 5.....	79

1. INTRODUÇÃO

Neisseria meningitidis é uma bactéria classificada como diplococo Gram-negativo que coloniza a orofaringe humana, geralmente de forma assintomática (CAUGANT, 1998). Este microrganismo não é capaz de viver fora do organismo humano e é transmitido de pessoa a pessoa através de gotículas de saliva por contato direto (DE VOE, 1982). A prevalência do estado de portador é dependente da idade do indivíduo, sendo baixa nos primeiros anos de vida, aumentando durante a adolescência, alcançando seu pico na faixa etária dos 20 aos 24 anos (10% a 35% de colonização de indivíduos nesta faixa etária) e diminuindo até 7,8% em indivíduos com 50 anos de idade (CARTWRIGHT et al., 1987; BLACKWELL; WEIR, 1990; CLAUS et al., 2005; CHRISTENSEN et al., 2010). Estudos que avaliam o tempo de duração do estado de portador do meningococo relatam que este pode ser crônico, durando vários meses; intermitente, com a ocorrência de períodos intercalados de não portador e portador em um mesmo indivíduo; e transitório, com apenas uma ocorrência do estado de portador em um determinado indivíduo e este não se repetindo (GLITZA et al., 2008).

Alguns fatores podem favorecer a colonização da orofaringe humana sem que haja invasão pela bactéria e consequente doença sistêmica, como por exemplo, a efetiva proteção imune do indivíduo contra o microrganismo e baixa patogenicidade da cepa infectante (STEPHENS, 1999; CAUGANT; TZANAKAKI; KRIZ, 2007). Fatores inerentes ao ambiente também podem influenciar o estado de portador, por exemplo, exposição à fumaça de cigarros, condições de vulnerabilidade social e frequência a ambientes com aglomeração de pessoas (CAUGANT et al., 1992; MACLENNAN et al., 2006).

Eventualmente, *N. meningitidis* pode ultrapassar as barreiras da mucosa orofaríngea e alcançar a corrente sanguínea, causando a doença meningocócica (DM), uma condição grave que pode levar a morte em menos de 24 horas ou deixar sequelas potencialmente incapacitantes (TZENG; STEPHENS, 2000). A cada ano, 0,5 a 1,2 milhões de pessoas são afetadas com a DM e 50.000 a 135.000 destes indivíduos morrem (ROUPHAEL; STEPHENS, 2012). A maioria dos casos de DM é devido a

seis dos 12 sorogrupos capsulares (A, B, C, X, W e Y), considerados hipervirulentos (CHANG; TZENG; STEPHENS, 2012).

A incidência da DM é cíclica, variando geográfica e temporalmente. (HALPERIN et al., 2012). Na América Latina, a incidência da DM varia de <0,1 a 2,0 casos por 100.000 habitantes (SAFADI et al., 2015), enquanto no Brasil a incidência anual de DM antes de 2010 era de 1,5 a 2,0 casos por 100.000 habitantes (WEIDLICH et al., 2008).

Entre os anos de 2007 e 2009, ocorreu um aumento significativo no número de casos de DM no estado da Bahia, com um total de 194 casos registrados e letalidade de 48%. Estes casos foram causados pelo meningococo sorogrupo C (CARDOSO et al., 2012). Em resposta ao ocorrido, a Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde do Salvador iniciou campanha de vacinação em massa com a vacina meningocócica C conjugada em 2010, tendo como público alvo os grupos etários mais acometidos com a doença (menores de 5 anos e de 10 a 24 anos). A campanha se mostrou altamente efetiva ao conseguir controlar a epidemia (CARDOSO et al., 2012). Ao final deste mesmo ano, o Ministério da Saúde Brasileiro introduziu a vacina meningocócica C conjugada (MCC) para as crianças menores de 2 anos de idade, como parte do Programa de Imunização Nacional (SAFADI; MCINTOSH, 2011). Atualmente, a incidência da DM no Brasil é de <1,0 caso por 100.000 habitantes (BRASIL, 2016b).

Os fatores que desencadeiam a doença invasiva são pouco conhecidos, mas foi demonstrado que o desenvolvimento da DM é maior em não portadores pela sua incapacidade de manter uma relação de comensalismo com a cepa infectante (CAUGANT; TZANAKAKI; KRIZ, 2007). Por outro lado, a vacinação contra o meningococo interrompe o estado de portador, reduzindo a transmissão desta bactéria. Além disso, a vacinação induz a imunidade de rebanho, que se entende como o efeito protetor indireto na população de não vacinados alcançado pela alta cobertura vacinal em uma dada população (TROTTER et al., 2008; TROTTER; MAIDEN, 2009; POLLARD et al., 2013).

Os estudos com portadores de *N. meningitidis*, tanto no período pré quanto no período pós vacinal, proporcionam informações importantes não só sobre a epidemiologia da bactéria, mas também sobre os fatores associados ao estado de portador, o modo de transmissão do meningococo entre indivíduos e as cepas relacionadas com a colonização. Essas informações podem ser úteis nos programas de imunização, através da identificação das faixas etárias com maior prevalência de portadores saudáveis em uma dada população e as cepas presentes nesta população.

O conhecimento de sorogrupos emergentes na comunidade favorece a detecção de possíveis surtos e auxilia na resposta imediata a essas ocorrências, como na introdução de vacinas específicas para determinados sorogrupos, bem como para servir de alerta para determinadas hábitos comportamentais que venham a aumentar as chances de exposição ao microrganismo.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo geral

Estudar a colonização da orofaringe por *Neisseria meningitidis* em escolares de Salvador.

1.1.2. Objetivos específicos

1. Estimar a prevalência de colonização por *N. meningitidis* em escolares de 11 a 19 anos de Salvador, Bahia, após introdução da vacina meningocócica C conjugada em 2010.
2. Identificar os sorogrupos de *N. meningitidis* presentes na orofaringe da população estudada.
3. Investigar fatores demográficos, sociais e comportamentais associados à colonização por *N. meningitidis* nos escolares incluídos no estudo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. *Neisseria meningitidis*

A bactéria *Neisseria meningitidis*, ou meningococo, é uma β -proteobactéria aeróbica, oxidase positiva, diplococo Gram-negativo, membro da família Neisseriaceae, que apresenta morfologia com lados adjacentes convexos, similar a “rim” ou “grão-de-café” (MURRAY PR, 2007). É uma bactéria imóvel, fastidiosa, com baixa sobrevivência quando fora do seu habitat, que é a orofaringe humana (ROUPHAEL; STEPHENS, 2012). Quanto ao seu metabolismo, pode ser diferenciada das demais bactérias através da utilização de carboidratos (glicose e maltose) por via oxidativa, produzindo pouco ácido (ROUPHAEL; STEPHENS, 2012).

O meningococo pode ou não ser revestido por uma cápsula de natureza polissacarídica, seu principal fator de patogenicidade. A cápsula auxilia na transmissão bacteriana, colonização e defesa frente ao sistema imunológico do hospedeiro, evitando a dissecação bacteriana, morte por fagocitose e opsonização (Figura 1) (STEPHENS, 2007). As variações antigênicas dos polissacarídeos da cápsula possibilitam a classificação bacteriana em 12 sorogrupos distintos: A, B, C, E, H, I, K, L, W, X, Y, Z (HARRISON et al., 2013), sendo seis desses (A, B, C, X, W e Y) os mais virulentos, estando associados com maior frequência à doença meningocócica (TZENG; STEPHENS, 2000; AGNEMEMEL et al., 2016).

A caracterização dos sorogrupos é realizada por diversas metodologias, dentre elas: soro-aglutinação, coaglutinação (KOBELT; SCHAAD, 1986) ou empregando anticorpos monoclonais (MAbs) em técnicas de *ELISA* (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*) (ABDILLAHI; POOLMAN, 1988) ou *dot-blotting* (JANDA; KNAPP, 2003). Abordagens de biologia molecular, como a *Reação de Cadeia da Polimerase* (PCR) têm sido amplamente utilizadas para a determinação dos sorogrupos principalmente a partir de material clínico com resultado negativo em testes convencionais (TAHA, M. K., 2000; TAHA, 2002).

As cepas não encapsuladas raramente causam doença e são mais competentes para colonizar o trato respiratório, enquanto as cepas encontradas no sangue e líquido, na maioria das vezes, são cepas encapsuladas (CAUGANT, 2008). A expressão da cápsula é regulada durante a patogênese, sendo essa suprimida no processo de adesão bacteriana ao epitélio da mucosa orofaríngea e colonização (STEPHENS; GREENWOOD; BRANDTZAEG, 2007).

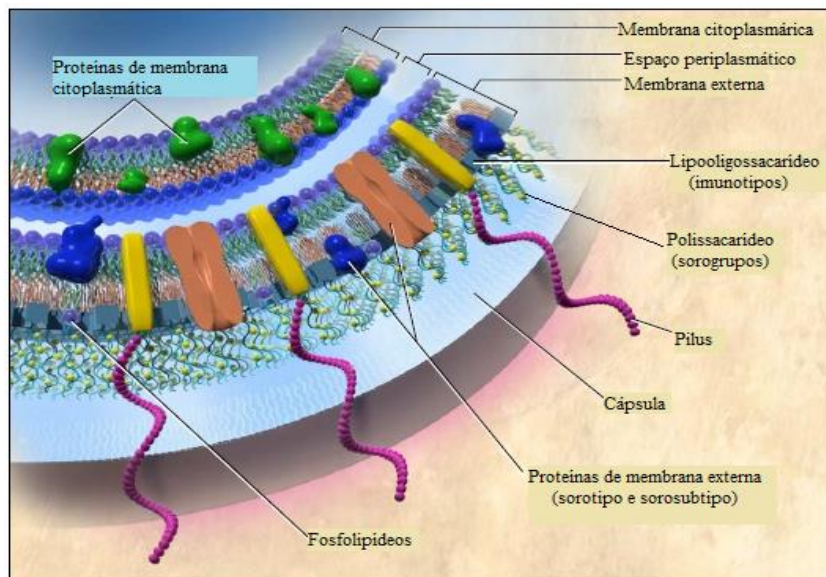


Figura 1: Estrutura celular da *N. meningitidis*. Adaptado de ROSENSTEIN et al., 2001.

N. meningitidis possui duas membranas celulares, uma interna citoplasmática e outra externa (Figura 1). As classes de proteínas de membrana externa (OMPs) (1 a 5) são identificadas de acordo com seu peso molecular e por seu comportamento em gel de poli-acrilamida contendo dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE) (TSAI; FRASCH; MOCCA, 1981). OMPs de classe 1 a 3 são porinas, sendo as de classe 1 denominadas PorA e as de classe 2 e 3 de PorB; a proteína de classe 4 é chamada de proteína RmpM (*reduction modifiable protein M*). As OMPs de classe 5 são constituídas pelas proteínas Opa (*opacity proteins*). Todos os meningococos possuem várias OMPs de classe 1, 4 e 5 e somente uma das OMPs de classe 2 ou de classe 3 (ROSENSTEIN et al., 2001). A presença de determinadas OMPs e lipooligossacarídeos auxiliam na classificação da

cepa: através das variações estruturais das proteínas externas de membrana PorB e PorA, são identificados os sorotipos e sorosubtipos bacterianos, respectivamente. A classificação quanto ao imunotipo é feita pela estrutura dos lipooligossacarídeos presentes nesta mesma membrana (ROUPHAEL; STEPHENS, 2012).

2.2. DOENÇA MENINGOCÓCICA

A doença meningocócica é de muita importância para a saúde pública por ser uma infecção de rápido desenvolvimento e potencialmente fatal. Esta doença pode, ainda, causar sequelas irreversíveis em sobreviventes, como perda da audição, problemas neurológicos e até amputação de membros (STEPHENS; GREENWOOD; BRANDTZAEG, 2007; SAFADI et al., 2013b).

Em 1887, o microrganismo *N. meningitidis* foi isolado do líquido cefalorraquidiano (LCR) de um paciente acometido de meningite, sendo, desde então, reconhecido como um dos agentes etiológicos desta doença (BRATCHER; BENNETT; MAIDEN, 2012). A infecção invasiva geralmente resulta em meningococemia, meningite ou ambos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012). A multiplicação da bactéria no sangue aumenta a liberação de endotoxinas, podendo levar a choque séptico com falência múltipla dos órgãos (STEPHENS; GREENWOOD; BRANDTZAEG, 2007).

2.2.1. Epidemiologia da Doença Meningocócica

Os primeiros surtos reportados de DM ocorreram no século XIX, com as primeiras notificações na Suíça (1805) e Estados Unidos (1807) (BRATCHER; BENNETT; MAIDEN, 2012). Em 1907, a DM foi reportada no continente africano, fato que deu origem à observação de muitos surtos no Cinturão Africano da Meningite (CAUGANT, 1998; BRATCHER; BENNETT; MAIDEN, 2012), região subsaariana que engloba 26 países do continente africano, se estendendo do Senegal até o oeste da Etiópia (THORSTEINSDOTTIR; SAENZ, 2012).

A maioria dos casos de DM é sazonal, ocorrendo nos meses de janeiro e fevereiro na América do Norte, Europa e China. Nos países do cinturão da meningite, a maior ocorrência desta enfermidade se concentra nos meses de fevereiro a março, período das secas. Na América do Sul, Oceania e África do Sul, a incidência da DM atinge o máximo entre junho e julho (inverno nesta região) (PAIREAU et al., 2016). Condições de vulnerabilidade socioeconômicas e fatores comportamentais, como aglomerações e aquartelamento, também estão associados à ocorrência da DM no mundo ((KRIZ; BOBAK; KRIZ, 2000; STUART; MIDDLETON; GUNNELL, 2002).

Além da ocorrência da DM ter um componente sazonal, também é influenciada por medidas adotadas pelos governos, como estudos da doença nas comunidades, vacinação da população mais acometida com a doença e medidas educativas sobre fatores associados à doença (SAFADI et al., 2015). A obtenção dos dados sobre a doença meningocócica é dependente da efetividade dos sistemas de vigilância de cada país, a exemplo de identificação de casos suspeitos, notificação imediata aos órgãos de vigilância epidemiológica e encaminhamento para hospitais de referência para confirmação (ou não) do caso. Medidas assistenciais, como identificação do microrganismo através de testes laboratoriais e medidas quimioterápicas também são empregadas (WHO, 2003).

A incidência da DM varia entre 0,3 a 3 casos em 100.000 indivíduos por ano na Europa, América do Norte e Austrália (DWILOW; FANELLA, 2015). Em situações de surtos ou epidemias, a incidência desta doença pode se elevar muito, como já registrado no Cinturão Africano da Meningite, chegando a 1.000 casos em 100.000 indivíduos (STEPHENS; GREENWOOD; BRANDTZAEG, 2007; BRATCHER; BENNETT; MAIDEN, 2012). A DM no mundo pode ocorrer em todas as idades, desde crianças menores de um ano até idosos, sendo o grupo de menores de 5 anos o de maior incidência. Entretanto, durante as epidemias e surtos de DM por cepas emergentes observa-se desvio da faixa etária de maior incidência da doença para adolescentes e adultos jovens (SAFADI; CINTRA, 2010).

Na América Latina, a incidência da DM varia de < 0,1 casos por 100.000 indivíduos por ano a 2 casos por 100.000 (SAFADI et al., 2013a). Em comparação a outros países da América Latina, os países do Cone Sul apresentam taxas elevadas de

ocorrência da doença, o que pode ser explicado por esses países terem um sistema de vigilância melhor estruturado do que os demais países deste continente e infraestrutura laboratorial que os possibilitem realizar testes moleculares diagnósticos apropriados para a detecção da doença, tornando seus dados epidemiológicos mais confiáveis (SACCHI et al., 2011).

Quanto aos sorogrupos que mais causam doenças no mundo, os sorogrupos B e C são os de maior frequência, sendo os mais frequentemente encontrados nas Américas do Norte, Central e do Sul, na Europa, Ásia, Austrália e Nova Zelândia (HALPERIN et al., 2012). Na África, percebe-se a ocorrência da DM com diferentes padrões. No norte da África, nota-se a existência de surtos isolados, em sua maioria pelo sorogrupo B (NAKHLA et al., 2005). Na região do Saara e subsaariana (Cinturão Africano da Meningite) havia a ocorrência de epidemias e vários surtos provenientes do sorogrupo A até 2009, seguido do sorogrupo W. A partir de 2010, a introdução da vacina conjugada MenA (MenAfriVac™) pelo Projeto de Vacina da Meningite (PVM) em diversos países do Cinturão Africano da Meningite possibilitou a diminuição da incidência da doença nesta área pelo sorogrupo A (SOW et al., 2011). Atualmente observa-se a emergência do sorogrupo X como principal causador da DM nesta região (AGNEMEMEL et al., 2016).

Informações sobre a epidemiologia da DM no continente asiático são incompletas. Ainda assim, alguns estudos demonstram que a carga desta enfermidade e prevalência dos sorogrupos é heterogênea devido a variações climáticas na região, diferenças sócio demográficas, acesso aos cuidados de saúde, diferenças econômicas e religiosas. Muitos países do continente asiático têm como religião o islamismo e a frequência ao Hajj, peregrinação religiosa anual para a cidade de Mecca, Arábia Saudita, está diretamente associada a surtos de DM, com predominância dos sorogrupos A, B, C, W e Y. (VYSE et al., 2011).

No Brasil, os primeiros casos notificados de DM ocorreram na cidade de São Paulo, em 1906, em imigrantes provenientes da Ilha de Madeira, Portugal. No início da década de 1920 e final da década de 1940 foram registradas as primeiras epidemias nesta mesma capital, pelo sorogrupo A e presume-se que uma das causas para seu desencadeamento tenha sido a situação precária de vida da população devido a

repercussões do pós Primeira Guerra Mundial, o que também foi observado no pós Segunda Guerra Mundial (DE MORAES, 2005).

A década de 1970 foi marcada pela ocorrência de duas ondas epidêmicas de DM provocadas pelos sorogrupos C (1971) e A (1974), tendo como epicentro a cidade de São Paulo e sendo controladas por medidas de vacinação com vacinas polissacarídicas A e C (SAFADI; BARROS, 2006). Na década de 1980, observou-se o aumento da ocorrência de DM pelo sorogrupo B, ultrapassando os casos pelo sorogrupo C e quase não houve casos do sorogrupo A (DE LEMOS et al., 2007). Em 1996, a incidência desta doença no Brasil chegou a 4,5 casos por 100.000 indivíduos devido a surtos ocorridos em grandes cidades, como São Paulo e Rio de Janeiro (HARRISON; TROTTER; RAMSAY, 2009).

Nesta última década, houve um aumento de casos de DM, tendo como ápice o ano de 2010 (Gráfico 1). Entre os anos de 2007 e 2009 ocorreram na Bahia 194 casos de DM, com taxa de letalidade de 48%. Esses surtos foram causados pelo sorogrupo C (CARDOSO et al., 2012). Em outubro de 2009, ocorreu um surto de DM em Trancoso, Bahia, com nove casos e seis óbitos, todos causados pelo sorogrupo C (ST-103) (GORLA et al., 2012). Um estudo realizado posteriormente sugeriu que, possivelmente, uma festa na zona rural da cidade pode ter sido um fator facilitador da disseminação do meningococo na população, uma vez que oito dos nove casos compareceram a este evento. Quatro dos oito casos que frequentaram a festa também relataram serem usuários de drogas ilícitas ou terem usado cocaína na festa (GORLA et al., 2012).

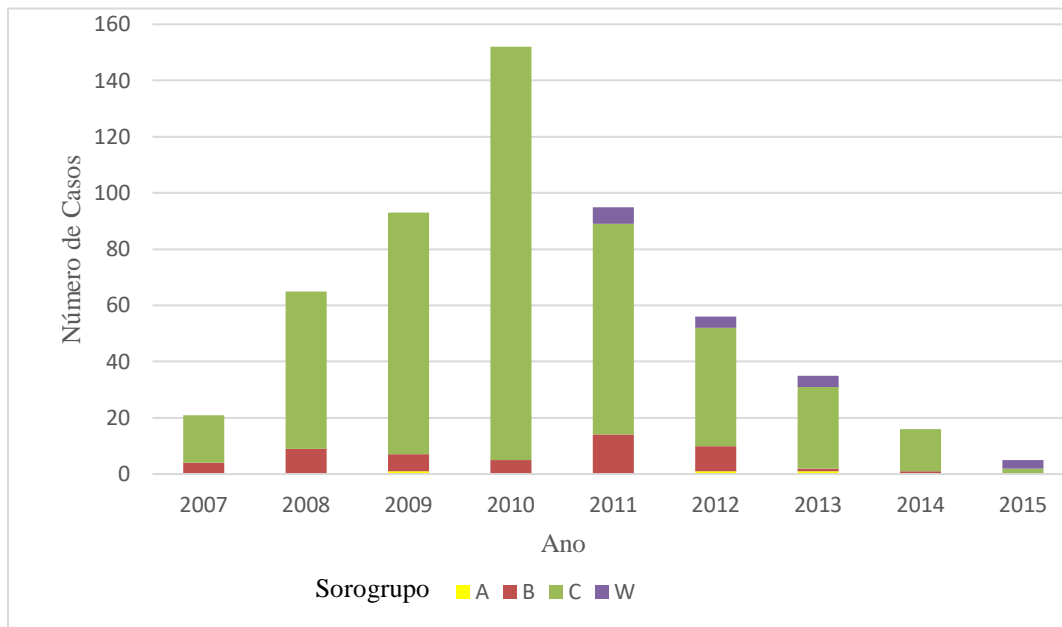


Gráfico 1: Ocorrência de Doença meningocócica na Bahia, por sorogrupo, no período de 2007 a 2015. Fonte: SINAN/TABNET.

De acordo com dados da situação epidemiológica sobre a DM na Bahia em 2016, até 03 de dezembro deste ano, foram confirmados 36 casos e 7 óbitos (Tabela 1). Quando comparado aos anos de 2014 e 2015, observa-se que o número de casos de DM em 2015 (37 casos) é 2,6 vezes maior que o número de casos em 2014 (14) e que o número de óbitos em 2015 (7) é 2,3 vezes maior que o número de óbitos em 2014 (3), no mesmo período. Já em 2016, o número de casos de DM (36) foi próximo ao do ano anterior (37) assim como número de óbitos (7) foi similar ao de 2015. Os grupos mais acometidos pela doença em 2016 foram aqueles com 10 a 14 anos (7 casos), 40 a 44 anos (5 casos), 01 a 4 anos (4 casos) e 05 a 09 anos (4 casos). É importante salientar que houve identificação de dois casos por sorogrupo B e 3 para sorogrupo Y na Bahia, sendo um caso do sorogrupo Y em Salvador (BAHIA, 2016).

Tabela 1. Casos, óbitos, incidência e letalidade da doença Meningocócica de acordo com a faixa etária, na Bahia, no período de 2014-2016.

FAIXA ETÁRIA	2014				2015				2016			
	CASO	INCID.	ÓBITO	LET.	CASO	INCID.	ÓBITO	LET.	CASO	INCID.	ÓBITO	LET.
< 1 ano	0	0,0	0	0,0	3	1,1	0	-	2	0,7	2	100,0
1 a 4 anos	1	0,1	0	0,0	3	0,3	1	33,3	4	0,4	1	25,0
5 a 9 anos	0	0,0	0	0,0	2	0,1	0	-	4	0,3	-	-
10 a 14 anos	3	0,2	1	33,3	7	0,5	0	-	7	0,5	1	14,3
15 a 19 anos	0	0,0	0	0,0	5	0,4	0	-	2	0,1	-	-
20 - 24 anos	1	0,1	0	0,0	2	0,1	0	-	3	0,2	-	-
25 - 29 anos	2	0,1	0	0,0	3	0,2	1	33,3	2	0,1	-	-
30 - 34 anos	2	0,2	1	50,0	2	0,2	1	50,0	3	0,2	2	66,7
35 - 39 anos	0	0,0	0	0,0	3	0,3	1	33,3	3	0,3	-	-
40 - 44 anos	3	0,3	1	33,3	0	0,0	0	-	5	0,6	1	20,0
45 - 49 anos	2	0,3	0	0,0	2	0,3	1	50,0	0	0,0	-	-
≥ 50 anos	0	0,0	0	0,0	5	0,2	2	40,0	1	0,04	-	-
TOTAL	14	0,1	3	21,4	37	0,3	7	14,3	36	0,2	7	19,4

Legenda: Incid. = incidência; Let. = letalidade

*Dados parciais até a Semana Epidemiológica 48 (03/12/2016), Secretaria de Saúde do Estado da Bahia.

2.2.2. Transmissão

N. meningitidis é transmitida de pessoa a pessoa por gotículas de secreção respiratória ou de garganta através do contato com pessoas doentes ou portadores assintomáticos (CAUGANT et al., 1994; STEPHENS, 1999). Uma vez exposto ao microrganismo, o indivíduo pode ou não desenvolver a doença (Figura 2) (TROTTER; MAIDEN, 2009). O período de incubação do meningococo é de 1 a 14 dias, em média, de 3 a 4 dias (TZENG; STEPHENS, 2000). Importantes estruturas bacterianas como a cápsula polissacarídica, estruturas de adesão celular (*pilli*, proteínas de membrana externa) e endotoxinas, podem favorecer sua fixação no endotélio da orofaringe, facilitando sua penetração na corrente sanguínea ou a ultrapassagem das barreiras hematoencefálicas até alcançar o LCR. Uma vez presente na corrente sanguínea e LCR ocorre uma replicação bacteriana intensa, desencadeando um processo inflamatório disseminado, que pode evoluir para inflamação focal, coagulopatia disseminada e até choque séptico (STEPHENS; GREENWOOD; BRANDTZAEG, 2007).

A patogenicidade da *N. meningitidis* em causar DM é definida pelas propriedades de virulência das diferentes cepas do meningococo, das características do portador, da dinâmica de exposição ao microrganismo e da susceptibilidade imunológica do indivíduo (TZENG; STEPHENS, 2000).

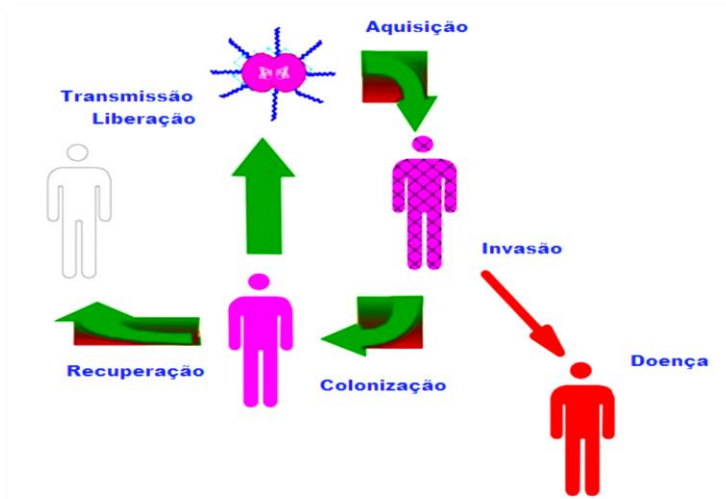


Figura 2: Transmissão de *N. meningitidis* na população. Adaptado de TROTTER; MAIDEN, 2009.

2.2.3. Diagnóstico e Tratamento

Um dos maiores desafios para o tratamento da DM é o rápido diagnóstico clínico, momento em que se estabelece o caso como suspeito (BRATCHER; BENNETT; MAIDEN, 2012). Os primeiros sinais e sintomas são: cefaleia intensa, febre, rigidez da nuca, abaulamento da fontanela em menores de um ano e manchas pelo corpo (petéquias e equimoses, nos casos de meningococemia), às vezes acompanhada por náusea, vômitos, fotofobia e estado mental alterado (ROSENSTEIN et al., 2001). Os pacientes podem ou não apresentar todas essas características para ser considerado como um caso suspeito. O diagnóstico laboratorial se faz após o diagnóstico clínico. É coletada amostra do LCR e sangue para bacterioscopia, cultura e látex. Se houver confirmação do meningococo em um destes dois fluidos corpóreos, o caso suspeito passa a ser classificado como caso confirmado. Tanto os casos suspeitos quanto os confirmados são de notificação obrigatória para o sistema de vigilância epidemiológica (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Atualmente, com o advento de técnicas de biologia molecular, como a PCR, é possível a identificação de DNA bacteriano em amostras onde antes o cultivo bacteriano tinha sua sensibilidade diminuída pelo uso prévio de antibioticoterapia. Além disso, o emprego de técnicas moleculares auxilia no rápido diagnóstico, contribuindo para a eficácia do tratamento e no combate a surtos e epidemias, assim como na identificação molecular de cepas recombinantes (VUONG et al., 2016).

No tratamento da DM, a antibioticoterapia deve ser instituída tão logo seja realizada a punção lombar e a coleta de sangue para cultura. A assistência imediata e a reposição de líquidos devem ser associadas ao uso de antibióticos. Em crianças, é recomendado o cálculo da dosagem do antibiótico de acordo com o peso e variando de 4 a 12 horas de administração do tratamento, de acordo com a droga de escolha, que pode ser a penicilina, ampicilina ou ceftriaxona. Em adultos, é recomendado o uso de ceftriaxona, 2g, a cada 12 horas, por 7 dias, no caso das cepas apresentarem baixa susceptibilidade a penicilina (VAN DE BEEK et al., 2016). As drogas de escolha e

dosagens podem ser modificadas de acordo com instruções da Organização Mundial de Saúde e do Ministério da Saúde (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

2.2.4. Prevenção e controle

Os objetivos da prevenção e controle da DM são: prevenir casos secundários entre os contactantes de casos suspeitos da DM e prevenir a ocorrência de casos em menores de 1 ano de idade. Para alcançar esses objetivos, duas medidas são adotadas: a quimioprofilaxia em contactantes e a vacinação (BRASIL, 2014).

2.2.4.1 Quimioprofilaxia em contactantes

O risco de familiares de um paciente desenvolver doença invasiva é cerca de 500 a 800 vezes maior que na população em geral (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2009). Apesar de não conferir efeito protetor absoluto e prolongado, a quimioprofilaxia em contatos próximos - os moradores do mesmo domicílio, indivíduos que compartilham o mesmo dormitório, comunicantes de creches e escolas; e ainda, pessoas diretamente expostas às secreções do paciente de casos suspeitos de DM, inclusive gestantes tem-se mostrado eficaz na prevenção de casos secundários.

O antibiótico de escolha para a quimioprofilaxia era a rifampicina, que era administrada em dose adequada e simultaneamente a todos os contatos próximos, preferencialmente em até 48 horas da exposição à fonte de infecção (doente), considerando o prazo de transmissibilidade e o período de incubação da doença. Alternadamente, outros antibióticos podem ser usados para a quimioprofilaxia (Quadro 1). A recomendação para uso preferencial e/ou restrito da rifampicina, além do tratamento da tuberculose no país, visa evitar a seleção de cepas resistentes de meningococos (BRASIL, 2014).

Quadro 1 – Esquema quimioprolático indicado para a doença meningocócica. Adaptado de Brasil, 2014.

Droga	Idade	Dose	Intervalo	Duração
Rifampicina	<1 mês	5 mg/kg/dose	12 / 12 horas	2 dias
	Crianças ≥ 1 mês e adultos	10 mg/kg/dose (máximo de 600 mg)	12 / 12 horas	
Ceftriaxona	<12 anos	125 mg; intramuscular	Dose única	
	≥ 12 anos	250 mg; intramuscular		
Ciprofloxacina	>18 anos	500 mg; uso oral	Dose única	

2.2.4.2 Vacinas

Pelo fato da doença meningocócica ter características de rápida evolução, gravidade, letalidade e possuir potencial caráter epidêmico, as vacinas são consideradas a melhor estratégia desenvolvida pela saúde pública para prevenir sua ocorrência (GRANOFF; HARRISON; BORROW, 2008).

Diversas abordagens para se constituir uma vacina eficaz contra a DM foram utilizadas desde o início do século XIX, mas somente na década de 1960 foi demonstrado que a susceptibilidade à doença invasiva estava associada a baixos níveis de anticorpos bactericidas plasmáticos para uma dada cepa. Também se observou a correlação entre a incidência da doença meningocócica e a proporção da atividade bactericida plasmática no organismo por faixa etária (GOLDSCHNEIDER; GOTSCHLICH; ARTENSTEIN, 1969a). Desde então, polissacarídeos capsulares formaram as bases das vacinas licenciadas para cada sorogrupo, à exceção do sorogrupo B porque a similaridade da estrutura antigênica polissacarídica capsular desse sorogrupo com o tecido neuronal embrionário humano inviabilizava sua utilização como componente vacinal, por não causar imunogenicidade e pelo risco de provocar reação autoimune (ZLOTNICK et al., 2015).

As vacinas polissacarídicas induzem resposta imunogênica de curto prazo, entre 3 a 5 anos de duração, pois não ativam uma resposta imunitária dependente de células T e são, por conseguinte, pouco imunogênicas em crianças menores de 2 anos de idade (STEPHENS; GREENWOOD; BRANDTZAEG, 2007). Embora estas vacinas não sejam geralmente usadas para programas de imunização de rotina, são oferecidas a grupos específicos que estão em risco de doença meningocócica, bem como foram largamente usadas para controlar surtos localizados e epidemias de MenA no cinturão de meningite da África subsaariana (VIPOND; CARE; FEAVERS, 2012). As vacinas polissacarídicas meningocócicas licenciadas estão disponíveis desde 1970 e foram formuladas como monovalentes (sorogrupos A e C) (VAN DE BEEK et al., 2016), bivalentes (sorogrupos A e C), trivalentes (sorogrupos A, C e W) e quadrivalentes (sorogrupos A, C, Y e W) (POLLARD; PERRETT; BEVERLEY, 2009).

A vacina meningocócica conjugada com sorogrupo C (MCC) foi a primeira vacina meningocócica polissacarídica conjugada a ser desenvolvida, licenciada e introduzida em programas de saúde. O toxóide do tétano e a toxina diftérica mutante atóxica CRM₁₉₇ têm sido utilizados como proteínas carreadoras que mudam a natureza da resposta imune de células T-independente para células T-dependente, desencadeando uma resposta primária significativa entre menores de 1 ano e uma forte resposta anamnésica na re-exposição, induzindo à produção de níveis elevados de anticorpos, maior atividade bactericida sérica e a formação de populações de linfócitos B de memória (SAFADI; BARROS, 2006; POLLARD; PERRETT; BEVERLEY, 2009). Além de promoverem resposta imunogênica dos indivíduos, a vacina MCC reduz a colonização nasofaríngea do meningococo, promovendo a diminuição da transmissão da bactéria na comunidade (BILUKHA; ROSENSTEIN, 2005). O Reino Unido foi o primeiro país a introduzir a vacinação MCC em 1999, incorporando-a no calendário infantil de imunização de rotina aos 2, 3 e 4 meses de idade. Além disto, neste mesmo ano, foi realizada uma extensa campanha de reforço em dose única para crianças de 1 a 18 anos (MILLER; SALISBURY; RAMSAY, 2001).

Com a introdução da Vacina MCC em diversos países da Europa, no Canadá e na Austrália, percebeu-se uma drástica diminuição da incidência da DM causada pelo sorogrupo C, representando o sucesso no controle desta doença no período pós

vacinação (MILLER; SALISBURY; RAMSAY, 2001; GRANOFF; HARRISON; BORROW, 2008; TROTTER; MAIDEN, 2009). Atualmente, vacinas meningocócicas conjugadas para outros sorogrupos foram licenciadas não somente como monovalentes (MenA e MenC), como combinadas com *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e quadrivalentes (MenACWY) (VETTER et al., 2016).

Uma das mais importantes lições aprendidas com a introdução da vacina MCC foi não só conferir proteção direta à população imunizada, mas também beneficiar indivíduos não vacinados (TROTTER; MAIDEN, 2009). A transmissão da doença pode ser interrompida quando uma grande proporção da população é imune. Quanto mais indivíduos em uma determinada população apresentarem imunidade, menor a probabilidade de uma pessoa suscetível entrar em contato com um indivíduo portador da bactéria. Este conceito é conhecido como imunidade de rebanho (COHN et al., 2010). A imunidade de rebanho é de grande importância em campanhas de vacinação, pois fornece proteção indireta, com reduções nas taxas de doença em indivíduos não imunizados. No entanto, a imunidade de rebanho só pode ocorrer se os programas de vacinação atingirem uma cobertura em larga escala de uma população (SAFADI; BEREZIN; OSELKA, 2012).

No período de 2007 a 2009 foram identificados surtos da doença meningocócica na Bahia, com maior notificação de casos e letalidade em Salvador. Em decorrência desta situação, a Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, em parceria com a Secretaria Municipal da Saúde de Salvador, iniciou uma campanha de em massa com a vacina meningocócica C conjugada (MCC) em 2010, em Salvador, para as faixas etárias mais acometidas pela doença (menores de 5 anos e jovens de 10 a 24 anos). A campanha se mostrou efetiva com a diminuição do número de casos (CARDOSO et al., 2012). Mais de 611.673 doses da MCC foram administradas, alcançando uma cobertura vacinal de 92% das crianças menores de 5 anos de idade, 80,4% de jovens entre 10 e 14 anos, 67,4% daqueles entre 15 e 19 anos e 41% dos adultos entre 20 e 24 anos (CARDOSO et al., 2015).

No segundo semestre de 2010, o Ministério da Saúde do Brasil incluiu a vacina conjugada contra *N. meningitidis* C no Programa Nacional de Imunização para crianças

menores de 2 anos de idade, em três doses (3 e 5 meses de idade e um reforço entre 12 e 15 meses). A cobertura vacinal para as duas primeiras doses foi de aproximadamente 85% no final de 2011, alcançando 90% em 2012 e 95% em 2013. De modo geral, depois desta medida ocorreu uma diminuição, no Brasil, de 50% da incidência de DM na população menor que 2 anos de idade no período de 2011 a 2012 (SAFADI; BEREZIN; ARLANT, 2014).

Apesar dos avanços na formulação de vacinas que fossem eficazes contra diversos sorogrupos causadores da doença meningocócica, o desafio para a obtenção de um candidato vacinal contra o sorogrupo B persistiu até o final do século XX, pois polissacarídeos capsulares deste sorogrupo se assemelham a moléculas do sistema neuronal humano, podendo causar reação autoimune (CRUM-CIANFLONE; SULLIVAN, 2016). A primeira vacina MenB com base em proteínas contém vesículas de membrana externa (OMVs) e demonstrou ser eficaz contra cepas que continham as OMVs. A habilidade protetiva da OMV reside principalmente no antígeno *PorA*, uma proteína de membrana com estrutura β -barril e protusão em *loops* produzidas por sequências variáveis que constituem os principais epítomos e que são a causa principal da especificidade da vacina (HOLST et al., 2009). Ensaios clínicos realizados em Cuba, América do Sul e Noruega demonstraram a especificidade da resposta imune destas vacinas. No entanto, a proteção foi restrita à determinada cepa da vacina, observando-se apenas uma proteção cruzada limitada entre indivíduos mais velhos (TAPPERO et al., 1999). Outras proteínas de membrana externa, que não a *PorA* foram estudadas para a identificação de possíveis candidatos de composição de vacinas para o sorogrupo B (FINDLOW, 2016).

Atualmente duas vacinas de proteínas para MenB estão licenciadas, graças à biologia molecular, que possibilitou o estudo do genoma completo para o sorogrupo B e a identificação de proteínas de membrana que induzem a resposta imune. A primeira e única aprovada na Europa até a presente data é a vacina recombinante de proteínas de superfície e identificadas pela vacinologia reversa: a vacina de componentes múltiplos 4CMenB (Bexsero, Novartis) que é composta de três antígenos proteicos subcapsulares (proteína ligadora do fator H – fHbp, adesina de superfície *Neisseria*

(NadA) e proteína ligadora de heparina (NHBA), junto com uma vesícula de membrana externa (GILL, 2013; GRANOFF, 2013). Outra vacina bivalente com base em antígeno de superfície, a rLP2086 (Trumenba, Pfizer), foi licenciada nos Estados Unidos da América para sua utilização em adolescentes. Ainda não foram realizados estudos que associem as vacinas para o sorogrupo B com a diminuição do estado de portador sadio e transmissão do meningococo (VETTER et al., 2016).

2.3. O ESTADO DE PORTADOR DE *N. meningitidis* E FATORES ASSOCIADOS

Em 1890, foi reconhecido que o meningococo também podia ser encontrado em portadores sadios (BRATCHER; BENNETT; MAIDEN, 2012). O estado de portador sadio se caracteriza pela colonização do trato respiratório superior de um indivíduo pelo meningococo, sem apresentar características patológicas no hospedeiro (CAUGANT; MAIDEN, 2009).

O estado de portador assintomático não é permanente, podendo uma mesma pessoa ser colonizada diversas vezes ao longo da sua vida. Em média, a colonização por *N. meningitidis* dura de dias a meses, a depender das características da cepa que o coloniza e um mesmo indivíduo pode, em raros casos observados, ser colonizado por diferentes cepas simultaneamente (ANDERSEN et al., 1998; CAUGANT; TZANAKAKI; KRIZ, 2007; GLITZA et al., 2008).

Estudos demonstram que o fator idade está diretamente relacionado com a prevalência de colonização pelo meningococo em portadores sadios. De modo geral, a prevalência é menor em menores de 5 anos (4,5%), aumentando na adolescência e alcançando seu ápice no início da fase adulta, entre 20 a 24 anos (10% a 35% de indivíduos colonizados nesta faixa etária) e diminuindo a valores inferiores a 10% em indivíduos acima de 50 anos (CARTWRIGHT et al., 1987; CAUGANT et al., 1994; CHRISTENSEN et al., 2010). A prevalência em portadores sadios também pode aumentar em situações de confinamento, como em presídios, quartéis militares e residências universitárias, onde há maior contato entre pessoas (SORIANO-

GABARRO et al., 2011). O sexo masculino também foi associado com o estado de portador do meningococo em um estudo populacional (CAUGANT et al., 1994).

Por causa da alta prevalência de portadores saudáveis do meningococo entre adolescentes e adultos jovens, estes têm um papel importante na epidemiologia da doença meningocócica. Ao contrário do que acontece em relação a outras bactérias causadoras de doença invasiva, tais como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b, os adolescentes e adultos jovens são considerados os reservatórios e principais transmissores de *N. meningitidis* para outros grupos etários (Figura 3) (VETTER et al., 2016). O aumento do risco de serem portadores e, eventualmente, desenvolverem a DM, se dá por questões comportamentais que podem aumentar contatos interpessoais e, assim, facilitar a transmissão da *N. meningitidis*, como beijo, frequência a festas e “shows”, residir em dormitórios universitários e exposição ao tabagismo (MACLENNAN et al., 2006; HARRISON et al., 2008).

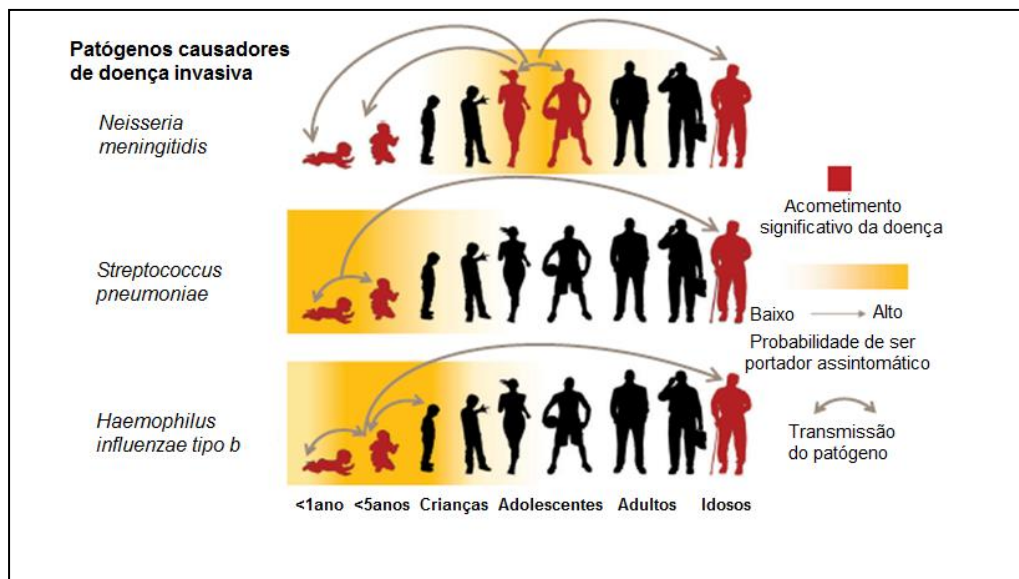


Figura 3: Papel dos adolescentes na epidemiologia da doença meningocócica, comparado a outros microrganismos causadores de doença invasiva. Adaptado de Vetter, V. et al., 2016.

Estudos de prevalência em portadores sadios do meningococo são realizados em todo o mundo, mas ainda são insuficientes para melhor determinar fatores associados à transmissão da bactéria e relacionar o estado de portador sadio com a ocorrência da doença meningocócica. Alguns estudos realizados em países industrializados sugerem que, na ausência de epidemias, cerca de 10% da população saudável será colonizada pelo meningococo, em algum momento de suas vidas (CARTWRIGHT et al., 1987; STEPHENS, 1999; CLAUS et al., 2005). Além disto, o estado de portador induz a uma resposta imune que é cepa-específica (GOLDSCHNEIDER; GOTSCHLICH; ARTENSTEIN, 1969b; JORDENS et al., 2004).

A prevalência de portadores sadios difere em regiões no mundo. Nos Estados Unidos, um estudo realizado em 2006 encontrou uma prevalência de colonização de 3,2% em jovens de 13 a 21 anos (HARRISON et al., 2015), enquanto que no México, em 2004, a prevalência foi de 1,6% na população de 15 a 19 anos (ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al., 2009). Na América do Sul percebe-se maiores prevalências em comparação com a América do Norte, sendo de 6,8% na Colômbia em 2012 (15 a 21 anos) (MORENO et al., 2015), 9,9% em São Paulo, Brasil, neste mesmo ano (11 a 19 anos) (DE MORAES et al., 2015) e 4% no Chile (18 a 24 anos) (RODRIGUEZ et al., 2014). Na Inglaterra, a prevalência encontrada em portadores foi de 13,9%, (CLEARY et al., 2016) enquanto que, em todo o Reino Unido, a prevalência é de 7% (JEPPESEN et al., 2015). Valores na Europa estão em torno de 10% (Espanha – 9,7% e Turquia – 6,6%) (DOMÍNGUEZ et al., 2002; GAZI et al., 2004). Vários motivos podem explicar a diferença das prevalências entre os países, como diferenças nas políticas de imunização e grupos etários estudados, diversidades das cepas e período da coleta dos dados. Apesar de muito importantes para o conhecimento da prevalência da colonização pelo meningococo no mundo e da dinâmica da colonização, os estudos realizados são muito heterogêneos e a comparação entre os dados obtidos é uma tarefa difícil (Quadro 2).

Quadro 2 – Exemplos de estudos de portador por *N. meningitidis* realizados no mundo.

País	Ano	Faixa etária estudada	Tamanho da amostra	Situação vacinal do grupo estudado	Tipo de vacina	Tipo do estudo	Prevalência (%)	Referência
Noruega	1991	0-70 + anos	1.500	NI	NI	Corte transversal	9,6	CAUGANT et al., 1994
Espanha	1998-1999	0-14 anos	1.406	Vacinados	AC	Corte transversal	5,34	DOMÍNGUEZ et al., 2002
Uganda	2000	2-19 anos	750	Vacinados	ACYW	Ensaio clínico	2,0	CAUGANT et al., 2006
Turquia	2001-2002	7-14 anos	1.128	NI	NI	Corte transversal	6,2	GAZI et al., 2004
México	2004-2005	0 1-19 anos	2.310	NI ¹	NI	Corte transversal	1,6	ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al., 2009
Estados Unidos	2006-2007	Estudantes do ensino médio	3.311	Vacinados e não-vacinados	ACYW	Caso-controle	3,21	HARRISON et al., 2015
Coréia	2009	1º. Ano da faculdade	158	NI	NI	Longitudinal	11,8	DUREY et al., 2012
Inglaterra	2011	8-12 + anos	469	Vacinados	C	Corte transversal	13,9	CLEARY et al., 2016
Reino Unido	2011-2012	10-25 anos	1.040	Vacinados	C	Longitudinal	4,1-24,5	JEPPESEN et al., 2015
Colômbia	2012	15-21 anos	1.459	NI	NI	Corte transversal	6,85	MORENO et al., 2015
Chile	2012	18-24 anos	500	NI	NI	Corte transversal	4	RODRIGUEZ et al., 2014
Brasil	2012	11-19 anos	1.200	Não-vacinados	-	Corte transversal	9,9	DE MORAES et al., 2015

¹ Não informado no estudo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é parte do projeto intitulado “Prevalência de portadores da *N. meningitidis* em escolares de 11 a 19 anos de idade residentes em Salvador”, que tem como objetivo geral estimar a prevalência de portadores saudáveis da *N. meningitidis* em 1200 escolares de 11 a 19 anos de idade matriculados em escolas públicas estaduais e/ou municipais de Salvador e residentes em Salvador. O estudo contempla os objetivos secundários 1 e 4 do projeto geral, que são: descrever as taxas de colonização da orofaringe posterior de escolares saudáveis por cepas genogrupáveis e não genogrupáveis da *N. meningitidis* e analisar a prevalência da colonização por *N. meningitidis* de acordo com as seguintes variáveis: ter recebido ou não a vacina conjugada contra meningococo C, hábitos de fumar, beber ou frequentar ambientes aglomerados, número de pessoas que residem na mesma casa, número de pessoas que dormem no mesmo quarto, antecedente de síndrome gripal (últimos 15 dias), uso de antibióticos.

3.1. POPULAÇÃO E TAMANHO DA AMOSTRA

Foi conduzido um estudo de corte transversal na cidade de Salvador, Bahia. O período da coleta das amostras e dos dados epidemiológicos foi de setembro a dezembro de 2014. Os participantes deste estudo foram alunos matriculados no corrente ano letivo em escolas públicas municipais e estaduais desta cidade.

Como critérios de seleção para o estudo, o aluno precisaria: 1) estar matriculado em uma das escolas da rede pública de ensino, municipal ou estadual, selecionadas na cidade de Salvador, 2) residir neste mesmo município, 3) pertencer à faixa etária de 11 a 19 anos e 4) obter a concordância por escrito dos pais na participação do adolescente no estudo, quando este era menor de idade, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Jovens maiores de 18 anos deveriam assinar o TCLE. Além disto, todos os estudantes que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Assentimento.

Os estudantes que apresentavam sinais e sintomas de qualquer doença infecciosa transmissível (como tosse, febre e espirros) ou da existência da impossibilidade de contato

com o indivíduo selecionado e seu responsável legal após três tentativas foram excluídos do estudo.

O processo de seleção da amostra de escolares para o estudo foi probabilístico, por conglomerado, em dois estágios (Figura 4). No primeiro estágio da amostragem, das 660 escolas municipais e estaduais em funcionamento em Salvador no ano de 2014, conforme dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Educação de Salvador e pela Secretaria Estadual de Educação do Estado da Bahia, foi calculado o tamanho amostral de 150 (114 + 30%, prevendo possíveis perdas) escolas para o estudo. As 150 escolas foram selecionadas de forma aleatória, com probabilidade de seleção ponderada pela proporção de alunos de 11 a 19 anos em cada uma das escolas da cidade. Das escolas selecionadas, 134 forneceram as listas com os nomes dos alunos e foram incluídas no estudo, perfazendo um total de 4.494 turmas. A amostra necessária para o estudo foi estimada em 245 turmas, com base em uma estimativa hipotética de prevalência de colonização por *N. meningitidis* de 9,9% - mesma prevalência obtida em um estudo realizado com escolares de Campinas (DE MORAES et al., 2015), com precisão de +/- 2% para uma confiança de 95% e com uso de uma correção para o efeito do desenho de amostragem por cluster $DEFF=2$.

No segundo estágio, foram selecionados aleatoriamente 2.450 alunos (por turno, por série e por turmas, dez em cada turma, de forma aleatória e randomizada, utilizando-se programa computacional gerador de números aleatórios, a fim de alcançar o dobro de alunos necessário para o estudo de 5 cinco por turma), pois esperava-se que cerca de metade dos selecionados recusassem participar do estudo.

3.2. COLETA DAS AMOSTRAS E DADOS

3.2.1. Coleta dos Dados

Os participantes foram entrevistados para coleta de dados demográficos (como sexo, idade e cor da pele), sociais (como número de pessoas na residência, quantidade de cômodos usados para dormir por residência e escolaridade da mãe ou responsável) e comportamentais, sendo estes possíveis fatores associados à colonização pelo meningococo (Anexo 1). As informações foram armazenadas em um banco de dados eletrônico através do sistema REDCap (*Research Electronic Data Capture*) (PAUL et al., 2009).

3.2.2. Coleta das Amostras

A coleta das amostras foi realizada com a aplicação de um *swab* na parte posterior da orofaringe dos participantes. O material foi semeado diretamente em meio de Thayer-Martin modificado com VCNT (vancomicina, colistina, nistatina e trimetoprim) (Oxoid, Inglaterra) e devidamente etiquetado de acordo com o código de identificação do participante. Após o plaqueamento, o *swab* foi introduzido em tubos plásticos (capacidade de 4,0 - 5,0 ml) bem vedados, com tampa de rosca, contendo 1,0 ml de meio de transporte STGG (*Skim Milk*, triptona, glicose, glicerina) (O'BRIEN et al., 2001), tendo sua haste cortada com uma tesoura e a ponta contendo a parte do algodão deixada no meio de transporte. O tubo de transporte foi identificado com o código de identificação do participante através de etiqueta adesiva e mantido em caixa térmica (4-8°C) com gelo reciclável, acondicionado adequadamente segundo as normas de biossegurança. As placas e os tubos em meio de transporte foram encaminhados para o Instituto Gonçalo Moniz no período máximo de 4 horas. No laboratório, os tubos de STGG foram acondicionados a -70°C para futura análise e as placas incubadas a 37°C em estufa com 5% de CO₂.

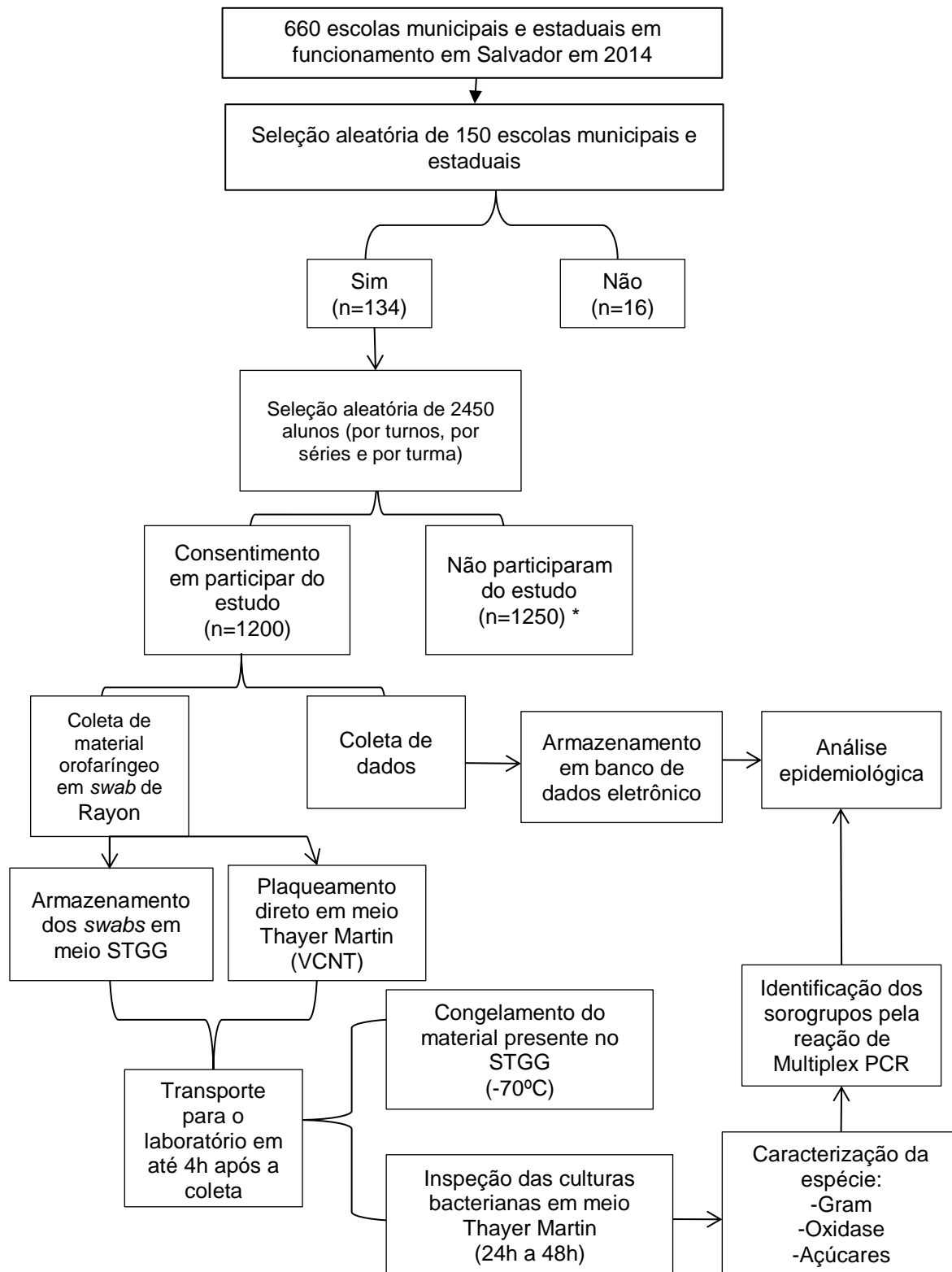


Figura 4. Fluxograma das etapas do estudo.

*Alunos não participaram do estudo por ausência no dia da convocação, ou por recusa dos mesmos ou de seu responsável, pela faixa etária não contemplada ou por ter alcançado o tamanho da amostra necessário.

3.3. IDENTIFICAÇÃO MICROBIOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DOS SOROGRUPOS DE *N. meningitidis*

As colônias crescidas no meio de Thayer-Martin que apresentavam características de *N. meningitidis* foram avaliadas microscopicamente através da lâmina corada pelo método de Gram. Após subcultivo em ágar sangue, todos os diplococos Gram negativos foram submetidos ao teste da oxidase e prova dos açúcares (Cysteine Triplice Agar) (Difco, E. U. A.) (WHO, 2011).

A caracterização dos sorogrupos de *N. meningitidis* foi realizada através da Reação de Multiplex PCR, empregando-se oligonucleotídeos específicos para a detecção dos sorogrupos A, B, C, W e Y (TAHA, M.-K., 2000). A identificação dos sorogrupos E e Z foi realizada através do sequenciamento do genoma total, realizada no Laboratório de Meningite, do Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, EUA, sob a coordenação da Dra. Xin Wang. No Quadro 1 são apresentadas as sequências dos oligonucleotídeos empregados na técnica de PCR e o tamanho dos fragmentos amplificados.

3.3.1. Extração do DNA

A extração do DNA das cepas de *N. meningitidis* foi realizada empregando-se o QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen), seguindo o protocolo preconizado pelo fabricante.

3.3.2. Reação de Multiplex PCR

Para cada reação de Multiplex PCR foram utilizados os seguintes componentes: 12,5µl de GoTaq®G2 Hot Start Green MasterMix (Promega); 0,5µl (concentração final de 0,4 µM) de cada conjunto de primer direto e reverso (Quadro 1); 0,5 µl do DNA molde e água deionizada esterilizada em quantidade suficiente para completar 25 µL (volume final da reação). Em paralelo, para cada reação, utilizou-se um volume total de 25 µL sem adição do DNA molde, como controle negativo. Foram utilizadas cepas padrão de *N. meningitidis* para os controles positivos.

As reações foram realizadas em termociclador Gene Amp® PCR System 9700 (AppliedBiosystems®, USA), com os seguintes ciclos: **a)** 1 ciclo de 94°C por 3 minutos, 55°C

por 30 segundos e 72°C por 20 segundos; **b**) 35 ciclos de 92°C por 40 segundos, 55°C por 30 segundos e 72°C por 20 segundos e **c**) um período de extensão final a 72°C por 10 minutos.

3.3.3. Separação Eletroforética

Um volume de 10 µL do produto amplificado foi utilizado para a realização da eletroforese em gel de agarose (Sigma) a 2%, preparado em tampão TAE 1X (Invitrogen) e acrescido de 10 µl de Sybr Safe (Invitrogen), sob voltagem constante de 100 volts em tampão TAE durante 1:30–2hs. Os tamanhos dos produtos de PCR foram determinados através da análise comparativa utilizando-se como padrão de peso molecular o DNA *Ladder*” (*New England*, EUA) de 50 pb (pares de bases). O gel foi visualizado em transiluminador de luz ultravioleta (UV) (Bio-RadLaboratories, Califórnia, USA).

3.4. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram, validados e analisados usando o sistema de análise estatística STATA v12 (College Station, Texas). A prevalência de portadores de *N. meningitidis* foi calculada no total, por sexo, idade, cor/raça, nível educacional dos participantes e possíveis fatores associados. Variáveis quantitativas foram analisadas usando a média, o desvio padrão, a mediana e os quartis, quando apropriado. As razões de prevalência foram calculadas com os respectivos intervalos de confiança (95%). Análise bivariada foi realizada para determinar possíveis associações com o estado de portador, estabelecendo-se o nível de significância em $p \leq 0,05$, calculado pelo Chi-quadrado.

3.5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Salvador, BA (CAAE #16099713.1.0000.0040). Antes das coletas dos dados e do material de orofaringe, os termos de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2) foram assinados pelos responsáveis dos participantes menores de 18 anos e pelos participantes maiores de 18 anos (Anexo 3).

O termo de assentimento (Anexo 4) foi assinado pelos menores de 18 anos que concordaram em participar da pesquisa.

Quadro 3 – Relação dos oligonucleotídeos empregados na técnica de Multiplex PCR para a detecção dos sorogrupos de *N. meningitidis* e o tamanho dos respectivos amplicons.

Sorogrupo	Designação	Sequência Direta (3' – 5')	Designação	Sequência Reversa (3' – 5')	Tamanho do Amplicon (pb)*
A	orf2 F	CGC AAT AGG TGT ATA TAT TCT TCC	orf2 R	CGT AAT AGT TTC GTA TGC CTT CTT	400
B	siaDB F	GGA TCA TTT CAG TGT TTT CCA CCA	siaDB R	GCA TGC TGG AGG AAT AAG CAT TAA	450
C	siaDC F	TCA AAT GCG TTT GCG AAT AGA AGG T	siaDC R	CAA TCA CGA TTT GCC CAA TTG AC	250
W	siaDW F	CAG AAA GTG AGG GAT TTC CAT A	siaDW R	CAC AAC CAT TTT CAT TAT AGT TAC TGT	120
Y	siaDY F	CTC AAA GCG AAG GCT TTG GTT A	siaDY R	CTG AAG CGT TTT CAT TAT AAT TGC TAA	120

*pb = pares de base

4. RESULTADOS

4.1. POPULAÇÃO

Amostras de orofaringe foram coletadas de um total de 1.200 participantes de 134 escolas públicas (municipais e estaduais) de Salvador. Os participantes distribuíram-se entre os três grupos etários: 415 (11-13 anos); 382 (14-16 anos) e 403 (17-19 anos), sendo a maioria do sexo feminino (61,8%). De acordo com a cor/raça autorreferida, 610 (50,8%) dos indivíduos se consideravam pardos, 424 (35,3%) pretos, 88 (7,3%) brancos e 78 (6,5%) se autorreferiram de outra cor/raça. O último ano do Fundamental I (6º ano) e o Fundamental II (7º ao 9º ano) foram os mais frequentes (60,0%) entre os estudantes. Quanto ao nível educacional da mãe, os participantes informaram que 54,3% das mães possuíam ao menos o ensino médio (completo ou incompleto). O número médio de residentes que dormiam no mesmo quarto do entrevistado foi de 1,7 (IIQ 1,5-2,0). Com relação à situação vacinal dos participantes, 732 participantes informaram oralmente terem sido vacinados contra meningite. Destes, 162 (22,2%) afirmaram terem tomado a vacina meningocócica C conjugada. A Tabela 2 mostra as características sócio demográficas dos estudantes que aceitaram participar do estudo.

Tabela 2. Características sócio demográficas dos participantes do estudo de portadores de *N. meningitidis*, Salvador, Brasil, 2014.

Características	N (%) ou mediana (IIQ)
Sexo feminino	741 (61,8)
Grupo etário, anos	
11 - 13	415 (34,6)
14 - 16	382 (31,9)
17 - 19	403 (33,6)
Cor de pele autorreferida	
Branca	88 (7,3)
Preta	424 (35,3)
Parda	610 (50,8)
Outras	78 (6,5)
Escolaridade, em anos de estudo	
1-5	74 (6,2)
6-9	720 (60,0)
10-12	406 (33,8)
Nível educacional da mãe ^{1,2}	
Menor que o ensino médio	353 (39,2)
Ensino médio (completo ou incompleto)	489 (54,3)
Maior que o ensino médio	59 (6,6)
Número de residentes por cômodos ²	1,7 (1,5 – 2,0)
Vacinação por MenC referida ²	162 (22,2)

¹ Para os participantes os quais a mãe era ausente do domicílio (ou não era a responsável legal), informações sobre nível educacional era coletado do responsável imediato.

² Informações sobre nível educacional da mãe, número de residentes por cômodo e vacinação por MenC foram disponíveis para 901, 1.194 e 732 participantes, respectivamente.

4.2. DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DAS ESCOLAS PARTICIPANTES DE ACORDO COM A PRESENÇA DE PORTADORES DE *N. meningitidis*

A Figura 5 representa a localização espacial das escolas participantes do estudo, distribuídas aleatoriamente ao longo do município. De um total de 134 escolas, 48 (36%) continha participantes colonizados pelo meningococo. Das 48 escolas, 35 apresentavam somente um participante colonizado pelo meningococo; nove escolas possuíam dois participantes positivos para colonização por *N. meningitidis* em cada uma, sendo que em quatro destas, os alunos se encontravam na mesma série e classe. Duas escolas possuíam três participantes colonizados pelo meningococo, sendo que em uma delas eles estavam na mesma série e classe e na outra escola, dois alunos colonizados estavam na mesma série e classe e um em série diferente.

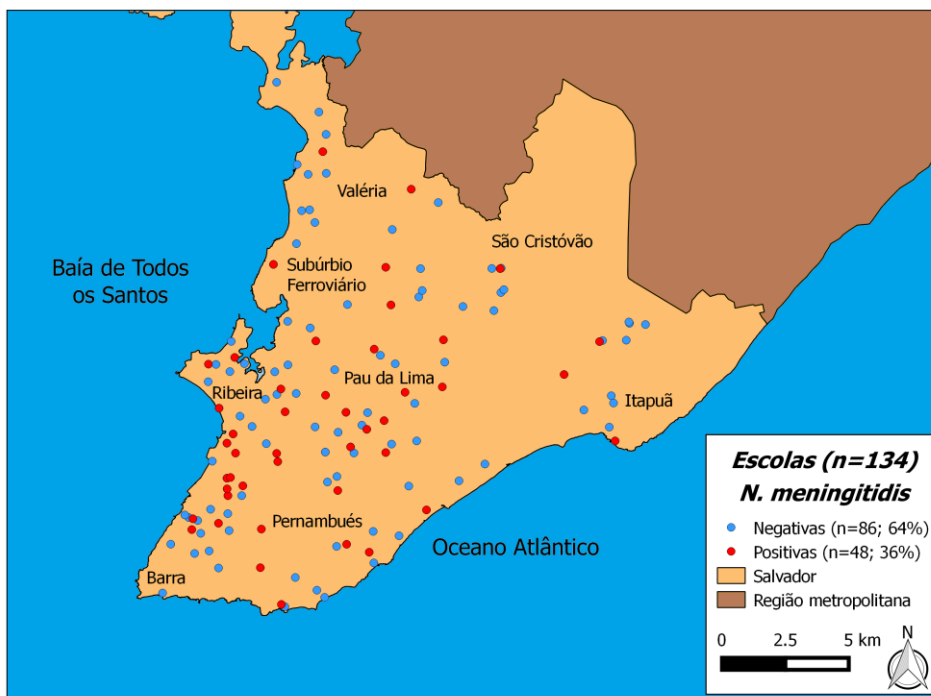


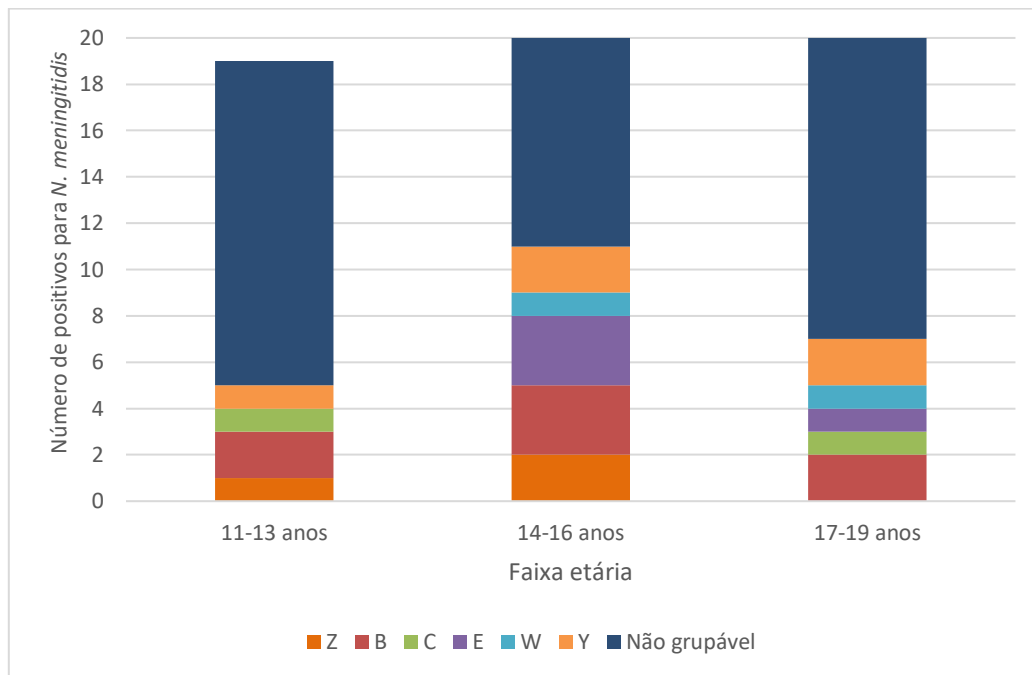
Figura 5. Distribuição espacial das escolas com amostras positivas para *N. meningitidis*.

4.3. SOROGRUPOS E FATORES ASSOCIADOS À COLONIZAÇÃO

Entre os 1.200 participantes, 59 estavam colonizados por *N. meningitidis*, com prevalência total de portadores de 4,9% (95% IC 3,6% – 6,1%) e a prevalência de colonização para o sorogrupo C foi de 0,17%. Dos 59 participantes colonizados, 36 (61%) eram portadores de *N. meningitidis* não-grupável, enquanto sete (11,8%) estavam colonizados pelo sorogrupo B, cinco (8,5%) pelo sorogrupo Y, quatro (6,7%) pelo E, três pelo sorogrupo Z (5,1%), e dois (3,4%) de cada pelos sorogrupos C e W. Não houve diferença na prevalência de colonização de acordo com o grupo etário dos adolescentes (Gráfico 2).

Dos 59 participantes colonizados por *N. meningitidis*, seis informaram terem tomado a vacina meningocócica C conjugada, sendo que apenas dois comprovaram esta informação de forma documental. Dos seis vacinados, três (50%), estavam colonizados por cepas não-grupáveis, dois (33,3%) pelo genogrupo Y e um (16,7%) pelo genogrupo Z. Os dois indivíduos com vacinação comprovada estavam colonizados por cepas não-grupáveis.

Gráfico 2: Distribuição dos genogrupos de *N. meningitidis* identificados de acordo com a faixa etária dos adolescentes



A prevalência de colonização por *N. meningitidis* foi 2,02 (IC 95%, 0,99 – 4,12, $p=0,052$) vezes maior em adolescentes que informaram terem apenas um cômodo em suas residências usado para dormir, em comparação com aqueles que relataram dois ou mais cômodos usados para dormir. Quanto à exposição passiva ao tabagismo, aqueles que informaram ter a mãe como única fonte de exposição tiveram a prevalência de colonização 2,48 (IC 95%, 1,16– 5,29, $p=0,017$) vezes maior do que os adolescentes que não eram expostos ao tabagismo passivo em seus domicílios. A frequência a festas e “shows” também foi associada à colonização pelo meningococo, sendo que a frequência desta atividade por cinco ou mais vezes no mês resultou em uma prevalência de colonização 2,61 (IC 95%, 1,38 – 4,92, $p=0,002$) vezes maior do que para os adolescentes que relataram frequentar festas e “shows” <1 vez ao mês (Tabela 3).

Tabela 3. Prevalência e fatores associados com o estado de portador de *N. meningitidis* em Salvador, Brasil, 2014.

Características	Número de participantes	Portadores de <i>N. meningitidis</i> , N (%)	Razão de prevalência (IC 95%)	Valor de p
Grupo etário, anos				
11 - 13	415	19 (4,57)	1,00	
14 - 16	382	20 (5,53)	1,14 (0,62-2,10)	0,667
17 - 19	403	20 (4,96)	1,08 (0,59-2,00)	0,796
Sexo				
Feminino	741	40 (5,39)	1,00	
Masculino	459	19 (4,13)	0,76 (0,45-1,30)	0,327
Cor de pele autorreferida				
Branca	88	6 (6,81)	1,00	
Preta	424	14 (3,30)	0,48 (0,19-1,22)	0,121
Parda	610	33 (5,40)	0,79 (0,34-1,83)	0,590
Outras	78	6 (7,69)	1,12 (0,37-3,35)	0,828
Escolaridade, em anos				
1 - 5	74	3 (4,05)	1,00	
6 - 9	720	37 (5,13)	1,26 (0,40-4,01)	0,684
10 - 12	406	19 (4,68)	1,15 (0,35-3,80)	0,812
Nível educacional da mãe*				
Menor que o ensino médio	353	22 (6,23)	1,00	
Ensino médio ou mais	548	20 (3,65)	0,58 (0,32-1,05)	0,072
Número de moradores por residência				
1 - 3	423	21 (4,96)	1,00	
4 - 6	677	34 (5,02)	1,01 (0,59-1,72)	0,966
≥7	99	4 (4,04)	0,81 (0,28-2,31)	0,698
Número de residentes por cômodo				
<2	601	24 (4,00)	1,00	
2 - 2,9	464	27 (5,81)	1,45 (0,85-2,49)	0,166
≥3	135	8 (5,92)	1,48 (0,68-3,23)	0,319
Número de cômodos usados para dormir				
Somente um	86	8 (9,30)	2,02 (0,99-4,12)	0,052
Dois ou mais	1108	51 (4,94)	1,00	
Referiu vacinação por MenC				
Sim	162	6 (3,70)	1,00	
Não	570	35 (6,14)	1,65 (0,70-3,87)	0,234
Exposição à fumaça de cigarro				
Não	947	43 (4,54)	1,00	
Somente pai fuma	60	2 (3,33)	0,73 (0,18-2,96)	0,660
Somente mãe fuma	62	7 (11,29)	2,48 (1,16-5,29)	0,017
Somente irmão/irmã fuma	19	2 (10,52)	2,31 (0,60-8,88)	0,220
Mais que 1 fumante na casa	32	2 (6,25)	1,37 (0,35-5,43)	0,649
Frequência a festas/"shows"				
<1 por mês	628	24 (3,82)	1,00	
1 a 4 vezes por mês	427	21 (4,91)	1,28 (0,72-2,28)	0,387
≥5 vezes por mês	140	14 (10,00)	2,61 (1,38-4,92)	0,002
Sintomas de gripe nas últimas duas semanas				
Não	682	37 (5,42)	1,00	
Sim	517	22 (4,25)	0,78 (0,46-1,31)	0,353
Uso de antibióticos nas últimas duas semanas				
Não	1140	57 (5,00)	1,00	
Sim	55	2 (3,63)	0,72 (0,18-2,90)	0,648

* Para os participantes os quais a mãe era ausente do domicílio (ou não era a responsável legal), informações sobre nível educacional era coletado do responsável imediato.

5. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que a prevalência total de portadores de *N. meningitidis*, após campanha vacinal para crianças, adolescentes e adultos jovens foi de 4,9% na população de adolescentes e que para o genogrupo C, foi de 0,17%. A prevalência de colonização por *N. meningitidis* entre adolescentes em Salvador foi mais baixa do que a aquela observada (9,9%) em um estudo similar realizado em Campinas, SP, após a introdução da vacina meningocócica C conjugada no programa nacional de imunização, mas onde, ao contrário de Salvador, não houve vacinação para adolescentes e adultos jovens (DE MORAES et al., 2015).

De modo geral, existem poucos estudos sobre a prevalência e os fatores associados com o estado de portador de *N. meningitidis* na América Latina. Além disto, esses estudos têm sido realizados em período anterior à introdução de alguma vacina meningocócica como medida de controle da DM (MORENO et al., 2015; DIAZ et al., 2016). Na Colômbia, em um estudo realizado entre agosto e outubro de 2012, com estudantes de escolas secundárias e universitários de 15 a 21 anos de idade, a prevalência de portadores de *N. meningitidis* foi de 6,9%,(MORENO et al., 2015). No Chile, um estudo similar observou uma prevalência geral de 6,5% entre crianças e adolescentes de 10-19 anos de idade (DIAZ et al., 2016). Por outro lado, os estudos realizados na Europa e África mostram taxas maiores de prevalência, em torno de 10-35% (SORIANO-GABARRO et al., 2011; DIALLO et al., 2016).

A avaliação do estado de portador de uma determinada população no período pré e pós vacinal é fundamental para a compreensão da epidemiologia e da transmissão de *N. meningitidis*, bem como para analisar a extensão e o potencial das estratégias de vacinação para induzir uma imunidade de rebanho (SAFADI et al., 2015). Neste aspecto, não podemos deixar de destacar o trabalho de Maiden e colaboradores no Reino Unido, onde foram realizados dois estudos de corte transversal para comparar a prevalência de colonização pelo meningococo do sorogrupo C em adolescentes entre as idades de 15 a 17 anos. O primeiro estudo compreendendo 14.064 estudantes, foi realizada em 1999, durante a introdução da vacina meningocócica conjugada C. O segundo estudo foi realizado um ano após a introdução desta vacina, incluindo 16.583 estudantes. Essas investigações mostraram uma

redução significativa do estado de portador para a população de estudo, de 0,45% para 0,15% (MAIDEN; STUART; GROUP, 2002). Esses achados incentivaram a inclusão dos adolescentes no programa de imunização no Reino Unido.

No nosso estudo, a prevalência relativamente baixa de *N. meningitidis* em portadores sadios encontrada pode ter sido influenciada pela campanha vacinal de 2010 contra a bactéria *N. meningitidis* do sorogrupo C realizada na faixa de 10-24 anos de idade, em Salvador (CARDOSO et al., 2012). O fato de terem sido identificadas somente 3,4% cepas do genogrupo C de *N. meningitidis* entre os isolados e da prevalência deste genogrupo ter sido de 0,17% entre os participantes suporta esta hipótese. Além disto, as diretrizes de imunização adotadas pelo Programa Nacional de Imunização podem ter também contribuído para a prevenção da transmissão e colonização pelo microrganismo em pessoas não vacinadas através da imunidade de rebanho (TROTTER; MAIDEN, 2009). Recentemente, o Ministério da Saúde anunciou a ampliação da vacina contra meningite C para os adolescentes com o objetivo de reforçar a eficácia da vacina meningocócica C, uma vez que, com o passar dos anos, pode haver diminuição da proteção após a imunização, que acontece na infância. A vacinação será ampliada para adolescentes (sexo feminino e masculino) de 9 a 13 anos, gradativamente, entre 2017 e 2020. Em 2017, serão incluídos adolescentes de 12 a 13 anos e, a cada ano, será acrescida nova faixa etária em ordem decrescente (BRASIL, 2016a).

Com relação aos fatores de risco, a literatura mostra que o estado de portador de *N. meningitidis* é um fenômeno que depende da idade, aumentando de 4,5% em menores de um ano para 23,7% em adolescentes de 19 anos e diminuindo para 7,8% em adultos acima de 50 anos de idade (CHRISTENSEN et al., 2010). Entretanto, em nosso estudo não foi encontrada nenhuma associação entre a prevalência de portadores e a idade dos participantes. O mesmo resultado foi reportado no estudo de Campinas (DE MORAES et al., 2015). Deste modo, estudos com um número maior de participantes, bem como a inclusão de outras faixas etárias deveriam ser conduzidos no futuro para evidenciar a existência ou não de associação entre grupos etários e a colonização assintomática pelo meningococo em nossa região.

Da mesma forma, o sexo masculino tem sido associado positivamente com o estado de portador de *N. meningitidis* (CAUGANT et al., 1994). Esta associação não foi encontrada

no nosso estudo, assim como em outros relatos da América Latina (DE MORAES et al., 2015; MORENO et al., 2015). É importante lembrar, no entanto, que a maioria dos adolescentes que participaram do nosso estudo era formada por estudantes do sexo feminino (61,8%).

A maioria dos colonizados por *N. meningitidis* era portadora de cepas não grupáveis (61%), seguida de cepas do genogrupo B (11,8%). Esses achados estão de acordo com outros estudos que mostram que a maioria dos isolados de *N. meningitidis* em portadores sadios é não grupável (BIJLSMA et al., 2014; DE MORAES et al., 2015). A impossibilidade de caracterização do grupo capsular do meningococo está, em geral, relacionada com a ausência da cápsula (CAUGANT; TZANAKAKI; KRIZ, 2007) e existem duas razões possíveis para isto: a deleção completa do *locus* capsular e desta maneira os meningococos são chamados de “capsule null” (cni) ou em função da regulação da expressão da cápsula tanto temporariamente quanto permanentemente através dos diferentes mecanismos genéticos (HAMMERSCHMIDT et al., 1996; CLAUS et al., 2002).

A perda da expressão da cápsula polissacarídica aumenta a capacidade do meningococo de colonizar a nasofaringe humana. Além disto, a colonização por cepas não-grupáveis pode ser benéfica para o hospedeiro, induzindo a uma resposta imunológica cruzada contra antígenos não capsulares de superfície do meningococo (CARTWRIGHT, 1995)

É importante ainda ressaltar que apesar das cepas não-grupáveis de *N. meningitidis* não serem uma causa frequente de doença invasiva, em casos raros, elas podem ser isoladas de indivíduos com DM, particularmente em pacientes imunossuprimidos (FINDLOW et al., 2007). Além disto, em função da plasticidade genômica do meningococo e da constante transferência horizontal de genes, cepas não-grupáveis de *N. meningitidis* podem eventualmente se tornarem virulentas através da recombinação genética (BEDDEK et al., 2009).

Outro aspecto a ser salientado consiste no fato de que a maioria dos grupos capsulares relacionados à doença invasiva (B, C, W e Y) (YAZDANKHAH; CAUGANT, 2004) foi encontrada na população em estudo. Com relação ao genogrupo B, o fato de ter sido o mais prevalente entre as cepas grupáveis aponta a necessidade de contínua vigilância dos

genogrupos circulantes a fim de se detectar possíveis mudanças na incidência da DM no futuro. O genogrupo B tem sido o segundo maior causador de DM no Brasil desde 2007 (IBARZ-PAVON et al., 2012). Em portadores, este genogrupo também tem sido um dos mais frequentemente encontrados, como apontam os estudos realizados no Chile e em outros países (CLIMENT et al., 2010; JOUNIO et al., 2012; DIAZ et al., 2016).

Quanto ao genogrupo W, é importante destacar que apesar da prevalência de colonização ter sido baixa (0,17%), a partir de 2003, o número de casos de doença endêmica causada por esse genogrupo tem aumentado em vários países do mundo, como, África do Sul, Brasil e subsequentemente em outros países da América do Sul, onde as taxas de letalidade tem alcançado 28% (VON GOTTBURG et al., 2008; ABAD et al., 2014). Na Inglaterra, casos de DM pelo sorogrupo W têm aumentado rapidamente depois de 2009, totalizando 24% de todos os casos de DM neste país entre 2014 e 2015 em comparação com 5% dos casos atribuídos a este sorogrupo entre 2012 e 2013. Consequentemente, houve a introdução emergencial no programa nacional de vacinação do adolescente da vacina conjugada MenACWY em agosto de 2015 (CAMPBELL; LADHANI, 2016). Além disto, um estudo recente realizado na Inglaterra demonstrou que amostras de soro de crianças imunizadas com a vacina para o meningococo sorogrupo B (MenB) apresentaram anticorpos contra cepas hipervirulentas de *N. meningitidis* do sorogrupo W circulantes naquele país (LADHANI et al., 2016).

A análise bivariada mostrou que fumantes passivos e frequência a festas/"shows" estão associados com o estado de portador assintomático do meningococo entre adolescentes. A frequência a festas/"shows" foi associada à colonização pelo meningococo (YAZDANKHAH; CAUGANT, 2004) provavelmente porque nesses ambientes a música alta e a aglomeração induz os indivíduos a falarem mais perto e mais alto, aumentando a possibilidade de transmissão bacteriana (ORR et al., 2003). Apesar de alguns estudos encontrarem associação entre a colonização pelo meningococo e ser fumante ativo (STUART et al., 1989; BLACKWELL et al., 1992), o mesmo não foi evidenciado no nosso trabalho. Neste aspecto, merece destaque o fato de que o número de fumantes ativos ter sido muito pequeno, limitando o poder de detecção de associação. Por outro lado, uma associação positiva foi encontrada entre colonizados por *N. meningitidis* que reportaram ter um (a) irmão

(ã) ou somente a mãe como fumantes em suas residências, sendo este último estatisticamente significativo. Este fato pode ser explicado pela fumaça do cigarro prejudicar a atividade ciliar da nasofaringe, aumentando a susceptibilidade de infecção bacteriana e, conseqüentemente facilitando a colonização por *N. meningitidis* (BAGAITKAR; DEMUTH; SCOTT, 2008). Adicionalmente, as mães tendem a ficar mais tempo com seus filhos durante a infância e adolescência e o ato de fumar da mãe pode contribuir para a colonização pelo meningococo, uma vez que o tabagismo passivo também contribui para a modificação do epitélio da nasofaringe (STUART et al., 1989).

Apesar de não ser estatisticamente significativa, vale destacar duas associações encontradas no estudo: número de cômodos usados para dormir por residência e nível educacional da mãe. Como observado em estudos anteriores, o compartilhamento de quarto para dormir pode aumentar a possibilidade de colonização pelo meningococo pelo fato dos indivíduos tenderem a ficar mais perto uns dos outros do que o usual, facilitando a transmissão de *N. meningitidis* (CAUGANT et al., 1992; RODRIGUEZ et al., 2014; DE MORAES et al., 2015). A colonização foi 42% menor entre os participantes que informaram que suas mães tinham ao menos o ensino médio completo quando comparados com aqueles que informaram terem suas mães educação inferior ao ensino médio, associação esta também evidenciada em outros estudos (YAZDANKHAH; CAUGANT, 2004; DE MORAES et al., 2015).

Este estudo possui limitações. O fato de não existir, na população estudada, informações sobre a colonização pelo meningococo no período pré campanha vacinal em 2010 não possibilitou a comparação entre prevalências de colonização, o que poderia ter auxiliado quanto a conclusões quanto o impacto da vacina meningocócica conjugada C nos portadores sadios da população estudada. Além disto, a maioria dos participantes não comprovou terem sido vacinados pela MCC através da apresentação de suas carteiras de vacinação, como requisitado pela equipe de pesquisa, o que prejudicou a análise dos dados quanto à influência da vacinação na prevalência de portadores sadios do meningococo.

Outra questão consiste no fato de que, em função da logística, apenas os estudantes de escolas públicas de Salvador foram incluídos neste estudo, não sendo contemplados alunos da rede particular de ensino. Como os alunos de escolas públicas geralmente possuem um nível socioeconômico inferior aos das escolas particulares, a prevalência de *N. meningitidis*

em portadores sadios pode ter sido superestimada, uma vez que o nível sócio-econômico baixo está normalmente associado com uma maior colonização pelo meningococo (CLEARY et al., 2016).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para finalizar, este estudo mostrou que adolescentes de 11-19 anos de escolas públicas de Salvador apresentam uma baixa prevalência de colonização por *N. meningitidis* e, mais particularmente, por cepas do genogrupo C. Este estudo foi realizado em 2014, ou seja, 4 anos após a introdução da vacinação contra o sorogrupo C do meningococo ocorrida nesta cidade. É possível que entre aqueles indivíduos vacinados, ainda exista a presença de altos títulos de anticorpos bactericidas circulantes (ISHOLA et al., 2012; POLLARD et al., 2013) e, uma das características da vacina meningocócica conjugada do sorogrupo C consiste na interrupção do estado de portador, evitando a aquisição de novas cepas e na indução da imunidade de rebanho (FINDLOW; BORROW, 2016). À exemplo do Reino Unido, a introdução da vacina meningocócica conjugada contra o sorogrupo C no calendário de imunização de adolescentes contribuirá para a manutenção da proteção desta população e demais grupos etários mais susceptíveis à doença meningocócica. (DE WHALLEY et al., 2013). Um estudo de soroprevalência na população vacinada de Salvador poderia oferecer informações úteis, como acompanhamento dos níveis dos títulos de anticorpos para estabelecer melhor período para reforço vacinal. A manutenção de baixos níveis de colonização pelo genogrupo C é importante para o controle da sua re-emergência deste na população.

Contínua vigilância é necessária para a identificação de possíveis mudanças na dinâmica de colonização por *N. meningitidis* e a emergência de determinados grupos capsulares, como os genogrupos B e W, situações estas que reforçam a necessidade de um monitoramento contínuo das cepas circulantes em nossa população, para analisar a necessidade da substituição por novas vacinas no calendário vacinal, como MenB e MenACYW.

REFERÊNCIAS

- ABAD, R. et al. Serogroup W meningococcal disease: Global spread and current affect on the Southern cone in Latin America. **Epidemiol. Infect.**, v. 142, n. 12, p. 2461-2470, 2014.
- ABDILLAHI, H.; POOLMAN, J. T. *Neisseria meningitidis* group B serosubtyping using monoclonal antibodies in whole-cell Elisa. **Microb. Pathog.**, v. 4, n. 1, p. 27-32, 1988.
- AGNEMEMEL, A. et al. *Neisseria meningitidis* serogroup X in Sub-Saharan Africa. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 22, n. 4, p. 698-702, 2016.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Meningococcal infections. In: PICKERING, L. K., et al. (ed.). **Red book: 2009 report of the committee on infectious diseases**. 28th Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009. cap., p. 455-463
- _____. Summaries of infectious diseases. In: PICKERING, L. K., et al. (ed.). **Red book: 2012 report of the committee on infectious diseases**. 29th Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. cap., p. 500-509
- ANDERSEN, J. et al. Dynamics of the meningococcal carrier state and characteristics of the carrier strains: A longitudinal study within three cohorts of military recruits. **Epidemiol. Infect.**, v. 121, n. 1, p. 85-94, 1998.
- BAGAITKAR, J.; DEMUTH, D. R.; SCOTT, D. A. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. **Tob. Induc. Dis.**, v. 4, n. 12, 2008.
- BAHIA. SECRETARIA DE SAÚDE. Situação epidemiológica das meningites na Bahia /2016. **Bol. Epidemiol.,o CIVEDI/SESAB**, n. 4, p. 1-2, 2016.
- BEDDEK, A. J. et al. Evidence for capsule switching between carried and disease-causing *Neisseria meningitidis* strains. **Infect. Immun.**, v. 77, n. 7, p. 2989-2994, 2009.
- BIJLSMA, M. W. et al. A decade of herd protection after introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccination. **Clin. Infect. Dis.**, v. 59, n. 9, p. 1216-1221, 2014.
- BILUKHA, O. O.; ROSENSTEIN, N. Prevention and control of meningococcal disease. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5407a1.htm>>. Acesso em: 11 jun. 2016.
- BLACKWELL, C. C. et al. Factors affecting carriage of *Neisseria meningitidis* among greek military recruits. **Epidemiol. Infect.**, v. 108, n. 3, p. 441-448, 1992.
- BLACKWELL, C. C.; WEIR, D. M. Meningococcal disease - high virulence and low transmission. **Lancet**, v. 336, n. 8706, p. 53-53, 1990.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Doença meningocócica. In: SAÚDE, M. d. (ed.). **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. cap. 1, p. 41-54

BRASIL. Ministério da Saúde. Na Bahia, 280,3 mil meninos serão vacinados contra HPV a partir de 2017 Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/25960-na-bahia-280-3-mil-meninos-serao-vacinados-contrahpv-a-partir-de-2017>>. Acesso em: 15 out. 2016.

_____. Sistema de informação de agravos e notificação Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Meningite/DIC_DADOS_Meningite_v5.pdf>. Acesso em: 10 out. 2016.

BRATCHER, H. B.; BENNETT, J. S.; MAIDEN, M. C. Evolutionary and genomic insights into meningococcal biology. **Future Microbiol.**, v. 7, n. 7, p. 873-885, 2012.

CAMPBELL, H.; LADHANI, S. The importance of surveillance: Group W meningococcal disease outbreak response and control in England. **Int. Health**, v. 8, n. 6, p. 369-371, 2016.

CARDOSO, C. W. et al. Impact of vaccination during an epidemic of serogroup C meningococcal disease in Salvador, Brazil. **Vaccine**, v. 30, n. 37, p. 5541-5546, 2012.

CARDOSO, C. W. et al. Effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine in Salvador, Brazil: A case-control study. **PLoS One**, v. 10, n. 4, p. e0123734, 2015.

CARTWRIGHT, K. A. **Meningococcal carriage and disease**. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons, 1995.

CARTWRIGHT, K. A. et al. The Stonehouse survey: Nasopharyngeal carriage of meningococci and *Neisseria lactamica*. **Epidemiol. Infect.**, v. 99, n. 3, p. 591-601, 1987.

CAUGANT, D. A. Genetics and evolution of *Neisseria meningitidis*: Importance for the epidemiology of meningococcal disease. **Infect. Genet. Evol.**, v. 8, n. 5, p. 558-565, 2008.

CAUGANT, D. A. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. **Apmis**, v. 106, n. 5, p. 505-525, 1998.

CAUGANT, D. A. et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. **J. Clin. Microbiol.**, v. 32, n. 2, p. 323-330, 1994.

CAUGANT, D. A. et al. Transmission of *Neisseria meningitidis* among asymptomatic military recruits and antibody analysis. **Epidemiol. Infect.**, v. 109, n. 2, p. 241-253, 1992.

CAUGANT, D. A.; MAIDEN, M. C. Meningococcal carriage and disease--population biology and evolution. **Vaccine**, v. 27 Suppl 2, p. B64-70, 2009.

CAUGANT, D. A.; TZANAKAKI, G.; KRIZ, P. Lessons from meningococcal carriage studies. **FEMS Microbiol. Rev.**, v. 31, n. 1, p. 52-63, 2007.

CHANG, Q.; TZENG, Y. L.; STEPHENS, D. S. Meningococcal disease: Changes in epidemiology and prevention. **Clin. Epidemiol.**, v. 4, p. 237-245, 2012.

CHRISTENSEN, H. et al. Meningococcal carriage by age: A systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect. Dis.**, v. 10, n. 12, p. 853-861, 2010.

CLAUS, H. et al. Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. **J. Infect. Dis.**, v. 191, n. 8, p. 1263-1271, 2005.

CLAUS, H. et al. Many carried meningococci lack the genes required for capsule synthesis and transport. **Microbiology**, n. 148, p. 1813-1819, 2002.

CLEARY, P. R. et al. Variations in *Neisseria meningitidis* carriage by socioeconomic status: A cross-sectional study. **J. Publ. Health**, v. 38, n. 1, p. 61-70, 2016.

CLIMENT, Y. et al. Clonal distribution of disease-associated and healthy carrier isolates of *Neisseria meningitidis* between 1983 and 2005 in Cuba. **J. Clin. Microbiol.**, v. 48, n. 3, p. 802-810, 2010.

COHN, A. C. et al. Changes in neisseria meningitidis disease epidemiology in the United States, 1998-2007: Implications for prevention of meningococcal disease. **Clin. Infect. Dis.**, v. 50, n. 2, p. 184-191, 2010.

CRUM-CIANFLONE, N.; SULLIVAN, E. Meningococcal vaccinations. **Infect. Dis. Ther.**, v. 5, n. 2, p. 89-112, 2016.

DE LEMOS, A. P. et al. Clonal distribution of invasive *Neisseria meningitidis* serogroup C strains circulating from 1976 to 2005 in greater Sao Paulo, Brazil. **J. Clin. Microbiol.**, v. 45, n. 4, p. 1266-1273, 2007.

DE MORAES, J. C. et al. Prevalence, risk factors and molecular characteristics of meningococcal carriage among Brazilian adolescents. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 34, n. 11, p. 1197-1202, 2015.

DE MORAES, J. C. B., R.B. A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: Características epidemiológicas. **Cad. Saúde Públ.**, v. 21, n. 5, p. 1458-1471, 2005.

DE VOE, I. The meningococcus and mechanism of pathogenicity. **Microbiol. Rev.**, v. 2, n. 46, p. 162-190, 1982.

DE WHALLEY, P. C. et al. Long-term seroprotection after an adolescent booster meningococcal serogroup C vaccination. **Arch. Dis. Childh.**, v. 98, n. 9, p. 686-691, 2013.

DIALLO, K. et al. Pharyngeal carriage of *Neisseria* species in the African meningitis belt. **J. Infect.**, v. 72, n. 6, p. 667-677, 2016.

DIAZ, J. et al. Prevalence of meningococcal carriage in children and adolescents aged 10-19 years in Chile in 2013. **J. Infect. Publ. Health**, v. 9, n. 4, p. 506-515, 2016.

DOMÍNGUEZ, A. et al. Prevalence of *Neisseria meningitidis* carriers in the school population of Catalonia, Spain. **Epidemiol. Infect.**, v. 127, n. 3, p., 2002.

DWILOW, R.; FANELLA, S. Invasive meningococcal disease in the 21st century-an update for the clinician. **Curr. Neurol. Neurosci. Rep.**, v. 15, n. 3, p. 2, 2015.

ESPINOSA DE LOS MONTEROS, L. E. et al. Prevalence of *Neisseria meningitidis* carriers in children under five years of age and teenagers in certain populations of Mexico city. **Salud Publ. Mex.**, v. 51, n. 2, p. 114-118, 2009.

FINDLOW, H.; BORROW, R. What would be the best schedule for prevention of meningococcal disease in all ages? The UK experience. **Paediatr. Drugs**, v. 18, n. 2, p. 83-87, 2016.

FINDLOW, H. et al. Three cases of invasive meningococcal disease caused by a capsule null locus strain circulating among healthy carriers in Burkina Faso. **J. Infect. Dis.**, v. 195, n. 7, p. 1071-1077, 2007.

FINDLOW, J. Vaccines for the prevention of meningococcal capsular group B disease: What have we recently learned? **Hum. Vaccin. Immunother**, v. 12, n. 1, p. 235-238, 2016.

GAZI, H. et al. Oropharyngeal carriage and penicillin resistance of *Neisseria meningitidis* in primary school children in Manisa, Turkey. **Ann Acad. Med. Singapore**, v., n. 33, p. 758-762, 2004.

GILL, C. J. Novel assessment of a novel meningitis B vaccine. **Lancet Infect. Dis.**, v. 13, n. 5, p. 381-382, 2013.

GLITZA, I. C. et al. Longitudinal study of meningococcal carrier rates in teenagers. **Int. J. Hyg. Environ. Health**, v. 211, n. 3-4, p. 263-272, 2008.

GOLDSCHNEIDER, I.; GOTSCHLICH, E. C.; ARTENSTEIN, M. S. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. **J. Exp. Med.**, v. 129, n. 6, p. 1307-1326, 1969a.

_____. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. **J. Exp. Med.**, v. 129, n. 6, p. 1327-1348, 1969b.

GORLA, M. C. et al. Phenotypic and molecular characterization of serogroup C *Neisseria meningitidis* associated with an outbreak in Bahia, Brazil. **Enferm. Infec. Microbiol. Clin.**, v. 30, n. 2, p. 56-59, 2012.

GRANOFF, D. M. Commentary: European medicines agency recommends approval of a broadly protective vaccine against serogroup B meningococcal disease. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 32, n. 4, p. 372-373, 2013.

GRANOFF, D. M.; HARRISON, L. H.; BORROW, R. Meningococcal vaccines. **Vaccines**. PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. Philadelphia: Saunders/ Elsevier: 399-434 p. 2008.

HALPERIN, S. A. et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. **Vaccine**, v. 30 Suppl 2, n., p. B26-36, 2012.

HAMMERSCHMIDT, S. et al. Capsule phase variation in *Neisseria meningitidis* serogroup B by slipped-strand mispairing in the polysialyltransferase gene (Siad): Correlation with bacterial invasion and the outbreak of meningococcal disease. **Molecular Microbiology**, v. 20, n. 6, p. 1211-1220, 1996.

HARRISON, L. H. et al. Risk factors for meningococcal disease in students in grades 9-12. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 27, n. 3, p. 193-199, 2008.

- HARRISON, L. H. et al. Meningococcal carriage among Georgia and Maryland high school students. **J. Infect. Dis.**, v. 211, n. 11, p. 1761-1768, 2015.
- HARRISON, L. H.; TROTTER, C. L.; RAMSAY, M. E. Global epidemiology of meningococcal disease. **Vaccine**, v. 27 Suppl 2, n., p. B51-63, 2009.
- HARRISON, O. B. et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 19, n. 4, p. 566-573, 2013.
- HOLST, J. et al. Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis*. **Vaccine**, v. 27 Suppl 2, n., p. B3-12, 2009.
- IBARZ-PAVON, A. B. et al. Laboratory-based surveillance of *Neisseria meningitidis* isolates from disease cases in Latin American and Caribbean countries, SIREVA II 2006-2010. **PLoS One**, v. 7, n. 8, p. e44102, 2012.
- ISHOLA, D. A., JR. et al. Prevalence of serum bactericidal antibody to serogroup C *Neisseria meningitidis* in England a decade after vaccine introduction. **Clin. Vaccine Immunol.**, v. 19, n. 8, p. 1126-1130, 2012.
- JANDA, W.; KNAPP, J. Gram-negative bacteria: *Neisseria* and *Moraxella catarrhalis*. In: MURRAY PR, B. E., Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (ed.). **Manual of clinical microbiology**. 8 th edition Washington, D.C: ASM Press, 2003. cap., p. 585-608
- JEPPESEN, C. A. et al. Meningococcal carriage in adolescents in the United Kingdom to inform timing of an adolescent vaccination strategy. **J. Infect.**, v. 71, n. 1, p. 43-52, 2015.
- JORDENS, J. Z. et al. Development of immunity to serogroup B meningococci during carriage of *Neisseria meningitidis* in a cohort of university students. **Infect. Immun.**, v. 72, n. 11, p. 6503-6510, 2004.
- JOUNIO, U. et al. Genotypic and phenotypic characterization of carriage and invasive disease isolates of *Neisseria meningitidis* in Finland. **J. Clin. Microbiol.**, v. 50, n. 2, p. 264-273, 2012.
- KOBELT, R.; SCHAAD, U. B. Prospective evaluation of coagglutination and latex agglutination in the diagnosis of bacterial meningitis in childhood. **Schweiz Med. Wochenschr**, v. 116, n. 14, p. 431-440, 1986.
- KRIZ, P.; BOBAK, M.; KRIZ, B. Parental smoking, socioeconomic factors, and risk of invasive meningococcal disease in children: A population based case-control study. **Archives of Disease in Childhood**, v. 83, n. 2, p. 117-121, 2000.
- LADHANI, S. N. et al. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 22, n. 2, p. 309-311, 2016.
- MACLENNAN, J. et al. Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 12, n. 6, p. 950-957, 2006.
- MAIDEN, M. C.; STUART, J. M.; GROUP, U. K. M. C. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. **Lancet**, v. 359, n. 9320, p. 1829-1831, 2002.

- MILLER, E.; SALISBURY, D.; RAMSAY, M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: A success story. **Vaccine**, v. 20 Suppl 1, n., p. S58-67, 2001.
- MORENO, J. et al. Characterization of carriage isolates of *Neisseria meningitidis* in the adolescents and young adults population of Bogota (Colombia). **PLoS One**, v. 10, n. 8, p. e0135497, 2015.
- MURRAY PR, B. E., JORGENSEN JH, LANDRY ML, PFALLER MA. Neisseria. In: PRESS, A. (ed.). **Manual of clinical microbiology**. Washington, D.C., 2007. cap., p. 601–620.
- NAKHLA, I. et al. The changing epidemiology of meningococcal meningitis after introduction of bivalent A/C polysaccharide vaccine into school-based vaccination programs in Egypt. **Vaccine**, v. 23, n. 25, p. 3288-3293, 2005.
- O'BRIEN, K. L. et al. Evaluation of a medium (STGG) for transport and optimal recovery of *Streptococcus pneumoniae* from nasopharyngeal secretions collected during field studies. **J. Clin. Microbiol.**, v. 39, n. 3, p. 1021-1024, 2001.
- ORR, H. J. et al. Saliva and meningococcal transmission. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 9, n. 10, p. 1314-1315, 2003.
- PAIREAU, J. et al. Seasonal dynamics of bacterial meningitis: A time-series analysis. **The Lancet Global Health**, v. 4, n. 6, p. e370-e377, 2016.
- PAUL, A. H. et al. Research electronic data capture (redcap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support: .J. Biomed Inform. (42)2: 377-381 p. 2009.
- POLLARD, A. J. et al. Adolescents need a booster of serogroup C meningococcal vaccine to protect them and maintain population control of the disease. **Arch. Dis. Child.**, v. 98, n. 4, p. 248-251, 2013.
- POLLARD, A. J.; PERRETT, K. P.; BEVERLEY, P. C. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 9, n. 3, p. 213-220, 2009.
- RODRIGUEZ, P. et al. Meningococcal carriage prevalence in university students, 18-24 years of age in Santiago, Chile. **Vaccine**, v. 32, n. 43, p. 5677-5680, 2014.
- ROSENSTEIN, N. E. et al. Meningococcal disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 18, p. 1378-1388, 2001.
- ROUPHAEL, N. G.; STEPHENS, D. S. *Neisseria meningitidis*: Biology, microbiology, and epidemiology. **Methods Mol. Biol.**, v. 799, n., p. 1-20, 2012.
- SACCHI, C. T. et al. Incorporation of real-time PCR into routine public health surveillance of culture negative bacterial meningitis in Sao Paulo, Brazil. **PLoS One**, v. 6, n. 6, p. e20675, 2011.
- SAFADI, M. A.; BARROS, A. P. Meningococcal conjugate vaccines: Efficacy and new combinations. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 82, n. 3 Suppl, p. S35-44, 2006.

- SAFADI, M. A.; BEREZIN, E. N.; OSELKA, G. W. A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 88, n. 3, p. 195-202, 2012.
- SAFADI, M. A.; CINTRA, O. A. Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: Current situation and opportunities for prevention. **Neurol. Res.**, v. 32, n. 3, p. 263-271, 2010.
- SAFADI, M. A. et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and recommendations for a new case definition from the global meningococcal initiative. **Expert. Rev. Vaccines**, v. 12, n. 8, p. 903-915, 2013a.
- SAFADI, M. A. et al. The epidemiology of meningococcal disease in Latin America 1945-2010: An unpredictable and changing landscape. **Epidemiol. Infect.**, v. 141, n. 3, p. 447-458, 2013b.
- SAFADI, M. A.; MCINTOSH, E. D. Epidemiology and prevention of meningococcal disease: A critical appraisal of vaccine policies. **Expert. Rev. Vaccines**, v. 10, n. 12, p. 1717-1730, 2011.
- SAFADI, M. A. et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated global meningococcal initiative (GMI) recommendations. **Vaccine**, v. 33, n. 48, p. 6529-6536, 2015.
- SAFADI, M. A. P.; BEREZIN, E. N.; ARLANT, L. H. F. Meningococcal disease: Epidemiology and early effects of immunization programs. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 3, n. 2, p. 91-93, 2014.
- SORIANO-GABARRO, M. et al. Carriage of *Neisseria meningitidis* in Europe: A review of studies undertaken in the region. **Expert Rev. Anti. Infect. Ther.**, v. 9, n. 9, p. 761-774, 2011.
- SOW, S. O. et al. Immunogenicity and safety of a meningococcal conjugate vaccine in Africans. **N Engl. J. Med.**, v. 364, n. 24, p. 2293-2304, 2011.
- STEPHENS, D. S. Conquering the meningococcus. **FEMS Microbiol. Rev.**, v. 31, n. 1, p. 3-14, 2007.
- STEPHENS, D. S. Uncloaking the meningococcus: Dynamics of carriage and disease. **The Lancet**, v. 353, n. 9157, p. 941-942, 1999.
- STEPHENS, D. S.; GREENWOOD, B.; BRANDTZAEG, P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. **The Lancet**, v. 369, n. 9580, p. 2196-2210, 2007.
- STUART, J. M.; MIDDLETON, N.; GUNNELL, D. J. Socioeconomic inequality and meningococcal disease. **Commun. Dis. Public Health**, v. 5, n. 4, p. 327-328, 2002.
- STUART, J. M. et al. Effect of smoking on meningococcal carriage. **Lancet**, v. 2, n. 8665, p. 723-725, 1989.
- TAHA, M.-K. Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. **J. Clin. Microbiol.**, v. 38, n. 2, p. 855-857, 2000.
- TAHA, M. K. Molecular detection and characterization of *Neisseria meningitidis*. **Expert Rev. Mol. Diagn.**, v. 2, n. 2, p. 143-150, 2002.

_____. Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. **J. Clin. Microbiol.**, v. 38, n. 2, p. 855-857, 2000.

TAPPERO, J. W. et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: A randomized controlled trial in Chile. **JAMA**, v. 281, n. 16, p. 1520-1527, 1999.

THORSTEINSDOTTIR, H.; SAENZ, T. W. History of science. Tackling meningitis in Africa. **Science**, v. 338, n. 6114, p. 1546-1547, 2012.

TROTTER, C. L.; MAIDEN, M. C. Meningococcal vaccines and herd immunity: Lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. **Expert Rev. Vaccines**, v. 8, n. 7, p. 851-861, 2009.

TROTTER, C. L. et al. Optimising the use of conjugate vaccines to prevent disease caused by *Haemophilus influenzae* type B, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. **Vaccine**, v. 26, n. 35, p. 4434-4445, 2008.

TSAI, C. M.; FRASCH, C. E.; MOCCA, L. F. Five structural classes of major outer membrane proteins in *Neisseria meningitidis*. **Journal of Bacteriology**, v. 146, n. 1, p. 69-78, 1981.

TZENG, Y. L.; STEPHENS, D. S. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. **Microbes Infect.**, v. 2, n. 6, p. 687-700, 2000.

VAN DE BEEK, D. et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, n. 1, p. 44-53, 2016.

VETTER, V. et al. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: Targeting transmission & disease. **Expert Rev. Vaccines**, v. 15, n. 5, p. 641-658, 2016.

VIPOND, C.; CARE, R.; FEAVERS, I. M. History of meningococcal vaccines and their serological correlates of protection. **Vaccine**, v. 30 Suppl 2, n., p. B10-17, 2012.

VON GOTTBURG, A. et al. Emergence of endemic serogroup W135 meningococcal disease associated with a high mortality rate in South Africa. **Clin. Infect. Dis.**, v. 46, n. 3, p. 377-386, 2008.

VUONG, J. et al. Development of real-time PCR methods for the detection of bacterial meningitis pathogens without DNA extraction. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. e0147765, 2016.

VYSE, A. et al. Meningococcal disease in Asia: An under-recognized public health burden. **Epidemiol. Infect.**, v. 139, n. 7, p. 967-985, 2011.

WEIDLICH, L. et al. High prevalence of *Neisseria meningitidis* hypervirulent lineages and emergence of W 135:P1.5,2:St-11 clone in Southern Brazil. **J. Infect.**, v. 57, n. 4, p. 324-331, 2008.

WHO. **Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae***. 2nd ed, 2011

WHO, W. H. O. **Control of epidemic meningococcal disease. Who practical guidelines**. . 2nd edition, 2003.

YAZDANKHAH, S. P.; CAUGANT, D. A. *Neisseria meningitidis*: An overview of the carriage state. **J. Med. Microbiol.**, v. 53, n. Pt 9, p. 821-832, 2004.

ZLOTNICK, G. W. et al. The discovery and development of a novel vaccine to protect against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. **Hum. Vaccin. Immunother**, v. 11, n. 1, p. 5-13, 2015.

ANEXO 1

Prevalência de portadores da *Neisseria meningitidis* em escolares de 11 a 19 anos de idade residentes em Salvador

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - FIOCRUZ

Diretoria de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia

Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia

Nome do aluno _____

Data de nascimento ___/___/___ Sexo () Masculino () Feminino

Residência:

Rua/Av/Al _____, Número _____

Complemento: _____ CEP _____ - _____ Município: Salvador

Telefone de contato: fixo: _____ celular: _____

Escola:

Série _____ Classe _____ Período _____

Data da coleta ___/___/___ hora ___:___

Data da entrada na FIOCRUZ ___/___/___ hora ___:___

Observação:

Tempo de residência em Salvador em anos _____

Escolaridade da mãe ou responsável pela criança:

Anos de estudo completado pela mãe ou responsável pela criança _____

Nível Concluído: () Nenhum () fundamental () médio ou técnico () Universitário

Quantas pessoas vivem em sua casa _____

Quantos cômodos são usados para dormir _____

Teve algum contato recente com um caso de Meningite () Sim () Não

Foi vacinado contra meningite: () Não () Sim

Se Sim em que data ___/___/___ () ignora a data

Com que vacina: () Polissacarídea () Conjugada () ignora
Informação () Documentada () Oral

Em sua casa alguém fuma () Sim () Não

Se sim Quem (múltiplas respostas)

() Você, () Pai () Mãe () Irmão/ã () outro parente

Se você fuma quantos cigarros por dia _____

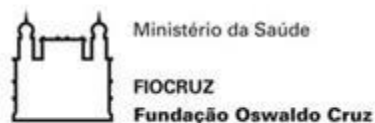
Você costuma frequentar festa/ balada () Sim () Não

Com quem frequência mensal _____

Teve síndrome gripal nos últimos 15 dias? N___ S___

Tomou antibiótico nos últimos 15 dias? N___ S___ Qual?_____

ANEXO 2



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prevalência de portadores da *Neisseriameningitidis* em escolares matriculados em escolas públicas de Salvador com 11 a 19 anos de idade

Prezado (a) Sr. (a) responsável pelo jovem _____

Para ser lido por todos os estudantes e responsáveis: As informações que se seguem descrevem o estudo de pesquisa e o seu papel e do estudante como participante. O entrevistador responderá a quaisquer perguntas que você tiver sobre este questionário ou sobre o estudo de pesquisa. Por favor, ouça com atenção e não hesite em fazer qualquer pergunta sobre a informação que está sendo fornecida.

A meningite causada pelo meningococo é uma doença grave, que se transmite de pessoa a pessoa, por meio de contato direto com portadores (saudáveis ou doentes). O portador saudável é uma pessoa colonizada (infectada) pela bactéria e que não apresenta nenhum sintoma e na maioria das vezes nunca apresentará, mas pode transmiti-la na comunidade. No Brasil, não conhecemos o número de portadores da bactéria nas vias aéreas, mas sabemos que durante surtos o percentual de pessoas colonizadas aumenta substancialmente e, quanto maior o número de portadores, maior é o risco da disseminação da bactéria que causa meningite. Este estado de portador pode durar alguns meses e se usarmos antibiótico, a bactéria pode retornar quando acaba o efeito do mesmo. Nós desconhecemos o papel dos adolescentes na transmissão da doença no Brasil, assim como desconhecemos o percentual de colonização entre os adolescentes. Este conhecimento poderá contribuir para mudanças na política de vacinação, com ampliação da faixa etária alvo da vacinação. Por esse motivo, o Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – FIOCRUZ, a Secretaria de Saúde do Estado da Bahia e a Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia propuseram realizar uma investigação sobre a taxa de portadores de

meningococo entre os indivíduos de 11 a 19 anos matriculados nas escolas públicas de Salvador e residentes nesta cidade.

Procedimentos a serem seguidos: A coleta de material da orofaringe (garganta) será realizada por profissionais de saúde treinados, é bastante simples e rápida. Para isto, o profissional vai passar um algodão para coletar a secreção da garganta do seu filho(a). Ocasionalmente, algumas pessoas podem sentir um pouco de náusea (enjôo) no momento da coleta da amostra de secreção da orofaringe (garganta).

Os pais e/ou responsável legal que concordarem com a participação de seu filho (a) deverão ler e assinar este termo de consentimento livre e esclarecido e responder a um questionário simples sobre o histórico vacinal, antecedente recente de doenças respiratórias, uso de antibióticos, hábitos que podem contribuir para aumentar a taxa de portadores e número de pessoas que habitam a mesma casa e dormem no mesmo quarto.

O objetivo desta pesquisa é de interesse para a saúde coletiva e não implica em mudança de conduta individual, não havendo indicação de se vacinar ou revacinar uma pessoa saudável previamente vacinada e nem mesmo administrar antibiótico mesmo que ela seja portadora da bactéria. Os resultados podem auxiliar as autoridades de saúde pública na decisão por mudanças nas condutas de bloqueio de surtos ou ampliação da faixa etária que utilizará a vacina.

Não existe nenhum custo para participar do estudo e seu filho(a) não terá nenhum tipo de benefício imediato, mas ao participar deste estudo estará ajudando a outras pessoas, pois os resultados podem mudar as condutas de vacinação. A participação é completamente voluntária.

Confidencialidade: Suas respostas durante a entrevista serão confidenciais. Apenas você, os investigadores do grupo de pesquisa e o Comitê de Ética em Pesquisa terão acesso a estas informações. Você e o seu filho(a) não serão identificados em nenhum relatório ou publicação resultante da pesquisa.

Participação Voluntária: A participação nesta pesquisa é voluntária. Você pode recusar que o seu filho(a) participe ou interromper a participação em qualquer momento. Também, a equipe de estudo pode optar por encerrar a participação do estudante durante ou no fim da pesquisa. Neste caso, você será avisado. Durante a entrevista, se houver alguma pergunta que você ache que não é própria e não queira responder, você tem o direito de não respondê-la. A recusa em participar de todo ou de parte desta pesquisa não afetará o rendimento e/ou as atividades do estudante na escola. Não existe nenhum custo para participar do estudo e você e o seu filho (a) não terão nenhum tipo de benefício imediato, mas ao participar deste estudo estará ajudando outras pessoas, pois os resultados podem

mudar as condutas de vacinação. Sua participação é completamente voluntária. Você receberá uma cópia deste termo de consentimento.

Grupo de Contato: Se no futuro você tiver qualquer questão sobre a participação do seu filho(a) ou sobre seus direitos na pesquisa, por favor, entre em contato com a Dra. Leila Campos, Pesquisadora do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão 121, Brotas, Salvador, telefone (71) 3176-2350, ou com o Comitê de Ética em Pesquisas, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão 121, Brotas, Salvador, telefone (71) 3176-2285, e-mail: cep@bahia.fiocruz.br.

Autorização para Banco de Amostras Biológicas: Caso você autorize, o material da orofaringe que sobrar deste estudo após a realização dos exames, será armazenado em um banco de amostras biológicas na Fiocruz até a finalização do projeto, quando serão descartadas através de autoclavagem. Este material guardado na Fiocruz poderá ser também utilizado, no futuro, em outros projetos de pesquisa que ajudarão a compreender melhor a meningite bacteriana ou no desenvolvimento de novos testes diagnósticos e vacinas. Nenhum material será utilizado sem a autorização prévia do Comitê de Ética em Pesquisa da Fiocruz e a sua identidade e do seu filho(a) serão mantidas em sigilo.

Sobre a autorização para banco de amostras biológicas:

Eu autorizo que o material da orofaringe que sobrar deste estudo seja incluído no banco de amostras biológicas da Fiocruz.

Eu não autorizo, o material da orofaringe que sobrar deste estudo deverá ser jogado fora.

Sobre a autorização para utilização da amostra biológica em projetos de pesquisas futuras:

Eu autorizo que o material da orofaringe guardado na FIOCRUZ seja utilizado, no futuro, em outros projetos de pesquisa.

Eu não autorizo que o material da orofaringe guardado na FIOCRUZ seja utilizado, no futuro, em outros projetos de pesquisa.

Consentimento:

Pelo presente Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a participação do meu filho(a) neste projeto de pesquisa, pois fui informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, desconfortos e benefícios todos acima descritos.

Consentimento: Eu ouvi e entendi este termo de consentimento. Minhas perguntas foram respondidas. Eu, voluntariamente, concordo que o estudante do qual sou responsável legal participe deste estudo:

Investigador responsável pela entrevista

Telefone _____ e data ____/____/____

Impressão Digital dos Pais ou Responsável

Assinatura dos Pais ou Responsável Legal Data Hora

Assinatura do Investigador Data Hora

ANEXO 3



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prevalência de portadores da *Neisseriameningitidis* em escolares matriculados em escolas públicas de Salvador com 11 a 19 anos de idade

Prezado jovem (maior de 18 anos) _____

Para ser lido por todos os estudantes e responsáveis: As informações que se seguem descrevem o estudo de pesquisa e do seu papel como participante. O entrevistador responderá a quaisquer perguntas que você tiver sobre este questionário ou sobre o estudo de pesquisa. Por favor, ouça com atenção e não hesite em fazer qualquer pergunta sobre a informação que está sendo fornecida.

A meningite causada pelo meningococo é uma doença grave, que se transmite de pessoa a pessoa, por meio de contato direto com portadores (saudáveis ou doentes). O portador saudável é uma pessoa colonizada (infectada) pela bactéria e que não apresenta nenhum sintoma na maioria das vezes nunca apresentará, mas pode transmiti-la na comunidade. No Brasil, não conhecemos o número de portadores da bactéria nas vias aéreas, mas sabemos que durante surtos o percentual de pessoas colonizadas aumenta substancialmente e, quanto maior o número de portadores, maior é o risco da disseminação da bactéria que causa meningite. Este estado de portador pode durar alguns meses e se usarmos antibiótico a bactéria pode retornar quando acaba o efeito do mesmo. Nós desconhecemos o papel dos adolescentes na transmissão da doença no Brasil, assim como desconhecemos o percentual de colonização entre os adolescentes. Este conhecimento poderá contribuir para mudanças na política de vacinação, com ampliação da faixa etária alvo da vacinação. Por esse motivo, o Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – FIOCRUZ, a Secretaria de Saúde do Estado da Bahia e a Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia propuseram realizar uma investigação sobre a taxa de portadores de

meningococo entre os indivíduos de 11 a 19 anos matriculados nas escolas públicas de Salvador e residentes nesta cidade.

Procedimentos a serem seguidos: A coleta de material da orofaringe (garganta) será realizada por profissionais de saúde treinados, é bastante simples e rápida. Para isto, o profissional vai passar um algodão para coletar a secreção da sua garganta. Ocasionalmente, algumas pessoas podem sentir um pouco de náusea (enjôo) no momento da coleta da amostra de secreção da orofaringe (garganta).

Se você concordar em participar deste estudo, você irá também responder a um questionário simples sobre o histórico vacinal, antecedente recente de doenças respiratórias, uso de antibióticos, hábitos que podem contribuir para aumentar a taxa de portadores e número de pessoas que habitam a mesma casa e dormem no mesmo quarto.

O objetivo desta pesquisa é de interesse para a saúde coletiva e não implica em mudança de conduta individual, não havendo indicação de se vacinar ou revacinar uma pessoa saudável previamente vacinada e nem mesmo administrar antibiótico mesmo que ela seja portadora da bactéria. Os resultados podem auxiliar as autoridades de saúde pública na decisão por mudanças nas condutas de bloqueio de surtos ou ampliação da faixa etária que utilizará a vacina.

Confidencialidade: Suas respostas durante a entrevista serão confidenciais. Apenas você, os investigadores do grupo de pesquisa e o Comitê de Ética em Pesquisa terão acesso a estas informações. Você não será identificado em nenhum relatório ou publicação resultante da pesquisa.

Participação Voluntária: A participação nesta pesquisa é voluntária. Você pode recusar ou interromper a participação em qualquer momento. Também, a equipe de estudo pode optar por encerrar sua participação durante ou no fim da pesquisa. Neste caso, você será avisado. Durante a entrevista, se houver alguma pergunta que você ache que não é própria e não queira responder, você tem o direito de não respondê-la. A recusa em participar de todo ou de parte desta pesquisa não afetará o seu rendimento e/ou suas atividades na escola. Não existe nenhum custo para participar do estudo e você não terá nenhum tipo de benefício imediato, mas ao participar deste estudo estará ajudando outras pessoas, pois os resultados podem mudar as condutas de vacinação. Sua participação é completamente voluntária. Você receberá uma cópia deste termo de consentimento.

Grupo de Contato: Se no futuro você tiver qualquer questão sobre sua participação ou sobre seus direitos como participante na pesquisa, por favor, entre em contato com a Dra. Leila Campos, Pesquisadora do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão 121, Brotas, Salvador, telefone (71) 3176-2350, ou com o Comitê de Ética em

Pesquisas, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão 121, Brotas, Salvador, telefone (71) 3176-2285, e-mail: cep@bahia.fiocruz.br.

Autorização para Banco de Amostras Biológicas: Caso você autorize, o material da orofaringe que sobrar deste estudo após a realização dos exames, será armazenado em um banco de amostras biológicas na Fiocruz até a finalização do projeto, quando serão descartadas através de autoclavação. Este material guardado na Fiocruz poderá ser também utilizado, no futuro, em outros projetos de pesquisa que ajudarão a compreender melhor a meningite bacteriana ou no desenvolvimento de novos testes diagnósticos e vacinas. Nenhum material será utilizado sem a autorização prévia do Comitê de Ética em Pesquisa da Fiocruz e a sua identidade será mantida em sigilo.

Sobre a autorização para banco de amostras biológicas:

() Eu autorizo que o material da orofaringe que sobrar deste estudo seja incluído no banco de amostras biológicas da Fiocruz.

() Eu não autorizo, o material da orofaringe que sobrar deste estudo deverá ser jogado fora.

Sobre a autorização para utilização da amostra biológica em projetos de pesquisas futuras:

() Eu autorizo que o material da orofaringe guardado na FIOCRUZ seja utilizado, no futuro, em outros projetos de pesquisa.

() Eu não autorizo que o material da orofaringe guardado na FIOCRUZ seja utilizado, no futuro, em outros projetos de pesquisa.

Consentimento:

Pelo presente Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, declaro que aceito participar deste projeto de pesquisa, pois fui informado de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, desconfortos e benefícios todos acima descritos.

Investigador responsável pela entrevista

Telefone _____ e data ___/___/___

Se você compreendeu tudo e quer participar, por favor assine na linha abaixo

Assinatura _____ data ____/____/____

Nome por extenso

ANEXO 4



TERMO

DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prevalência de portadores da *Neisseriameningitidis* em escolares matriculados em escolas públicas de Salvador com 11 a 19 anos de idade

Para ser lido por todos os estudantes e responsáveis: As informações que se seguem descrevem o estudo de pesquisa e do seu papel como participante. O entrevistador responderá a quaisquer perguntas que você tiver sobre este questionário ou sobre o estudo de pesquisa. Por favor, ouça com atenção e não hesite em fazer qualquer pergunta sobre a informação que está sendo fornecida.

Prezado jovem (menor de 18 anos) _____

A meningite causada pelo meningococo é uma doença grave, que se transmite de pessoa a pessoa, por meio de contato direto com portadores (saudáveis ou doentes). O portador saudável é uma pessoa colonizada (infectada) pela bactéria e que não apresenta nenhum sintoma na maioria das vezes nunca apresentará, mas pode transmiti-la na comunidade. No Brasil, não conhecemos o número de portadores da bactéria nas vias aéreas, mas sabemos que durante surtos o percentual de pessoas colonizadas aumenta substancialmente e, quanto maior o número de portadores, maior é o risco da disseminação da bactéria que causa meningite. Este estado de portador pode durar alguns meses e se usarmos antibiótico a bactéria pode retornar quando acaba o efeito do mesmo. Nós desconhecemos o papel dos adolescentes na transmissão da doença no Brasil, assim como desconhecemos o percentual de colonização entre os adolescentes. Este conhecimento poderá contribuir para mudanças na política de vacinação, com ampliação da faixa etária alvo da vacinação. Por esse motivo, o Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – FIOCRUZ, a Secretaria de Saúde do Estado da Bahia e a Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia propuseram realizar uma investigação sobre a taxa de portadores de

meningococo entre os indivíduos de 11 a 19 anos matriculados nas escolas públicas de Salvador e residentes nesta cidade.

Procedimentos a serem seguidos: A coleta de material da orofaringe (garganta) será realizada por profissionais de saúde treinados, é bastante simples e rápida. Para isto, o profissional vai passar um algodão para coletar a secreção da sua garganta. Ocasionalmente, algumas pessoas podem sentir um pouco de náusea (enjôo) no momento da coleta da amostra de secreção da orofaringe (garganta).

Se você e os seus pais e/ou responsável legal concordarem com a sua participação neste estudo, eles deverão, também, responder a um questionário simples sobre o histórico vacinal, antecedente recente de doenças respiratórias, uso de antibióticos, hábitos que podem contribuir para aumentar a taxa de portadores e número de pessoas que habitam a mesma casa e dormem no mesmo quarto.

O objetivo desta pesquisa é de interesse para a saúde coletiva e não implica em mudança de conduta individual, não havendo indicação de se vacinar ou revacinar uma pessoa saudável previamente vacinada e nem mesmo administrar antibiótico mesmo que ela seja portadora da bactéria. Os resultados podem auxiliar as autoridades de saúde pública na decisão por mudanças nas condutas de bloqueio de surtos ou ampliação da faixa etária que utilizará a vacina.

Não existe nenhum custo para participar do estudo e você não terá nenhum tipo de benefício imediato, mas ao participar deste estudo estará ajudando a outras pessoas, pois os resultados podem mudar as condutas de vacinação. Sua participação é completamente voluntária.

Grupo de Contato: Se no futuro você tiver qualquer questão sobre sua participação ou sobre seus direitos como participante na pesquisa, por favor, entre em contato com a Dra. Leila Campos, Pesquisadora do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão 121, Brotas, Salvador, telefone (71) 3176-2350, ou com o Comitê de Ética em Pesquisas, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Rua Waldemar Falcão 121, Brotas, Salvador, telefone (71) 3176-2285, e-mail: cep@bahia.fiocruz.br.

Autorização para Banco de Amostras Biológicas: Caso você autorize, o material da orofaringe que sobrar deste estudo após a realização dos exames, será armazenado em um banco de amostras biológicas na Fiocruz até a finalização do projeto, quando serão descartadas através de autoclavação. Este material guardado na Fiocruz poderá ser também utilizado, no futuro, em outros projetos de pesquisa que ajudarão a compreender melhor a meningite bacteriana ou no desenvolvimento de novos testes diagnósticos e vacinas. Nenhum material será utilizado sem a autorização prévia do Comitê de Ética em Pesquisa da Fiocruz e a sua identidade será mantida em sigilo.

Sobre a autorização para banco de amostras biológicas:

() Eu autorizo que o material da orofaringe que sobrar deste estudo seja incluído no banco de amostras biológicas da Fiocruz.

() Eu não autorizo, o material da orofaringe que sobrar deste estudo deverá ser jogado fora.

Sobre a autorização para utilização da amostra biológica em projetos de pesquisas futuras:

() Eu autorizo que o material da orofaringe guardado na FIOCRUZ seja utilizado, no futuro, em outros projetos de pesquisa.

() Eu não autorizo que o material da orofaringe guardado na FIOCRUZ seja utilizado, no futuro, em outros projetos de pesquisa.

Consentimento:

Pelo presente Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, declaro aceito participar deste projeto de pesquisa, pois fui informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, desconfortos e benefícios todos acima descritos.

Investigador responsável pela entrevista

Telefone _____ e data __/__/____

Se você compreendeu tudo e quer participar, por favor assine na linha abaixo

Assinatura _____ data __/__/____

Nome por extenso

ANEXO 5

