

\_título:

# Doença invasiva meningocócica em Portugal

## Vigilância epidemiológica integrada, 2003-2020

\_subtítulo:

### Rede de Laboratórios *VigLab* – Doença Meningocócica

\_edição:

\_INSA, IP

\_Autores:

Maria João Simões, Célia Bettencourt  
Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*, INSA

Teresa Fernandes  
Divisão de Epidemiologia e Estatística, DGS

\_local / data:

\_Lisboa  
\_Junho 2022



Instituto Nacional de Saúde  
Doutor Ricardo Jorge



**Catálogo na publicação:**

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, e outro  
Doença meningocócica invasiva em Portugal: vigilância epidemiológica integrada, 2003-2020: Rede de Laboratórios VigLab-Doença Meningocócica/ Instituto Nacional de Saúde  
Doutor Ricardo Jorge, Direção-Geral da Saúde. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2022. - 61 p. : il

ISBN: 978-989-8794-89-5 (online)

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2022

---

**Título:** Doença meningocócica invasiva em Portugal: vigilância epidemiológica integrada, 2003-2020 : Rede de Laboratórios VigLab-Doença Meningocócica

**Autores:** Maria João Simões, Célia Bettencourt

Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*, Departamento de Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Teresa Fernandes

Divisão de Epidemiologia e Estatística, Direção de Serviços de Informação e Análise, Direção-Geral da Saúde

**Acompanhamento:** Maria da Graça Freitas, Direção-Geral da Saúde

Jorge Machado, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

**Colaboradores:** Paulo Gonçalves, João Vieira Martins, Marina Ramos, Maria João Albuquerque, Ana Leça Pereira, José Gonçalo Marques

**Editor:** Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, IP)

**Coleção:** Relatórios científicos e técnicos

**Coordenação técnica editorial:** Elvira Silvestre

**Composição gráfica:** Francisco Tellechea

Lisboa, junho de 2022

Relatório elaborado em abril de 2022

---

Reprodução autorizada desde que a fonte seja citada, exceto para fins comerciais.



→ Instituto Nacional de Saúde  
Doutor Ricardo Jorge

\_Av. Padre Cruz 1649-016 Lisboa  
t: 217 519 200 @: info@insa.min-saude.pt

\_título:

# Doença invasiva meningocócica em Portugal

## Vigilância epidemiológica integrada, 2003-2020

\_subtítulo:

Rede de Laboratórios *VigLab* – Doença Meningocócica

\_edição:  
\_INSA, IP

\_Autores:

**Maria João Simões, Célia Bettencourt**  
Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*, INSA

**Teresa Fernandes**  
Divisão de Epidemiologia e Estatística, DGS

\_local / data:  
\_Lisboa  
\_Junho 2022



# Índice

Agradecimentos .....	5
Índice de figuras .....	6
Índice de tabelas .....	7
Siglas e acrónimos .....	8
Resumo/ <i>Abstract</i> .....	9
<b>1. Introdução</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Metodologia</b> .....	<b>15</b>
2.1 Definição de caso para efeitos de vigilância .....	17
2.2 Vigilância epidemiológica integrada .....	17
2.3 Métodos laboratoriais .....	18
2.4 Análise de dados .....	19
<b>3. Resultados</b> .....	<b>21</b>
3.1 Distribuição anual de casos de DIM .....	23
3.2 Taxa de incidência global e por grupo etário .....	24
3.3 Taxa de Incidência por serogrupo e por grupo etário .....	26
3.3.1 Serogrupo B (MenB) .....	28
3.3.2 Serogrupo Y (MenY) .....	29
3.3.3 Serogrupo W (MenW) .....	29
3.3.4 Serogrupo C (MenC) .....	30
3.4 Caracterização dos genótipos de estirpes invasivas de <i>Neisseria meningitidis</i> .....	32
3.4.1 Serogrupo B .....	32
3.4.2 Serogrupo Y .....	35
3.4.4 Serogrupo W .....	36
3.4.4 Serogrupo C .....	37
3.5 Estimativa da cobertura de estirpes MenB pelas vacinas para serogrupo B .....	38
3.6 Estudo de suscetibilidade aos antibióticos .....	40
3.7 Óbitos .....	41
<b>4. Discussão</b> .....	<b>47</b>
4.1 Taxa de incidência global e por grupo etário .....	49
4.2 Distribuição de casos por serogrupo de <i>Neisseria meningitidis</i> .....	50
4.3 Caracterização de genótipos .....	50
4.4 Cobertura de estirpes pelas vacinas para serogrupo B .....	52
4.5 Óbitos .....	53
<b>5. Conclusões</b> .....	<b>55</b>
Referências bibliográficas .....	59



## Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os clínicos notificadores de casos de DIM, aos microbiologistas dos Serviços de Patologia Clínica dos hospitais da rede hospitalar pública e privada, pelo seu envolvimento na componente laboratorial da vigilância integrada da DIM. Agradecem também às equipas de vigilância epidemiológica locais e regionais que asseguram um sistema de vigilância integrado, eficaz e de qualidade.

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

Centro Hospitalar Barreiro Montijo, EPE	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, EPE
Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga, EPE	Hospital de Braga
Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga, EPE	Hospital Beatriz Ângelo
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE	Hospital Cuf Descobertas
Centro Hospitalar de Setúbal, EPE	Hospital da Luz
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE	Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães, EPE
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE	Hospital de Santarém, EPE
Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE	Hospital Distrital Figueira da Foz, EPE
Centro Hospitalar do Médio Ave, EPE	Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPE
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE	Hospital Espírito Santo, EPE
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE	Hospital Garcia de Orta, EPE
Centro Hospitalar Leiria, EPE	Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca, EPE
Centro Hospitalar Médio Tejo, EPE	Hospital SAMS
Centro Hospitalar Oeste, EPE	Hospital Santa Maria Maior, EPE
Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde, EPE	SESARAM, EPE
Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, EPE	Unidade Local de Saúde da Guarda, EPE
Centro Hospitalar Tondela Viseu, EPE	Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE
Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, EPE	Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, EPE	Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo, EPE
Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE	Unidade Local de Saúde do Nordeste, EPE
Centro Hospitalar Universitário do Algarve, EPE	Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano, EPE
Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE	

## Índice de figuras

Figura 1 – Proporção de casos confirmados e prováveis ou possíveis de doença invasiva meningocócica em Portugal, 2003 e 2020	24
Figura 2 – Taxa de incidência global (casos/100 000 habitantes) e de casos confirmados de doença invasiva meningocócica em Portugal, 2003 - 2020	24
Figura 3 – Incidência da doença invasiva meningocócica em Portugal, por grupo etário, por grupos sucessivos de seis anos (valor médio) entre 2003-2008 e 2015-2020	26
Figura 4 – Percentagem de casos confirmados de doença invasiva meningocócica, por serogrupo, em Portugal, 2003-2020	27
Figura 5 – Complexos clonais de estirpes MenB, em Portugal, 2012-2020	33
Figura 6 – Árvore filogenética estabelecida com base na análise dos sete alelos identificados por MLST de 254 estirpes MenB isoladas em Portugal, 2012-2020, usando a plataforma PhyloViz. Cada círculo representa cada um dos dois complexos clonais mais frequentes	33
Figura 7 – Evolução anual da proporção* de estirpes MenB dos complexos clonais mais frequentes, cc ST41/44 e cc ST213, em Portugal, 2012-2019	33
Figura 8 – Árvore filogenética de estirpes MenC, MenW e MenB isoladas em Portugal entre 2012 e 2020, estabelecida com base na análise de um conjunto de 1605 genes do cgMLST usando a plataforma Genome Comparator (disponível em PubMLST.org). As setas indicam as estirpes MenB que sofreram alteração capsular de C para B	34
Figura 9 – Árvore filogenética de estirpes MenY isoladas em Portugal entre 2012 e 2020, estabelecida com base na análise de um conjunto de 1605 genes que constituem o esquema de cgMLST usando a plataforma Genome Comparator. Cada círculo sombreado representa os complexos clonais mais frequentes e as três sub-linhagens evoluídas de cc ST23	35
Figura 10 – Árvore filogenética de estirpes MenW isoladas em Portugal entre 2003 e 2020, estabelecida com base na análise de um conjunto de 1605 genes que constituem o esquema de cgMLST usando a plataforma Genome Comparator. Cada círculo representa um complexo clonal	36
Figura 11 – Árvore filogenética de estirpes MenC isoladas em Portugal entre 2012 e 2020, estabelecida com base na análise de um conjunto de 1605 genes que constituem o esquema de cgMLST usando a plataforma Genome Comparator. Cada círculo representa um complexo clonal e sublinhagens evoluídas a partir do cc ST11	37
Figura 12 – Percentagem de estirpes invasivas MenB previsivelmente cobertas, com reatividade cruzada e não cobertas pela vacina Bexsero, por complexo clonal, em Portugal, 2012-2020	39
Figura 13 – Evolução da proporção de estirpes de <i>N. meningitidis</i> sensíveis e resistentes à penicilina (CIM >0,25 mg/L), observada em Portugal entre 2009 e 2020	40
Figura 14 – Taxa de incidência da DIM e taxa de letalidade por grupo etário, em Portugal, 2003-2020	44
Figura 15 – Evolução da incidência de DIM observada em Portugal e nos 29 países europeus notificadores ao TESSy, ECDC (valores médios dos países europeus), no período entre 2003 e 2020. A partir de 2010 os dados europeus referem-se apenas a casos confirmados de DIM	49

## Índice de tabelas

Tabela 1 – Número total de casos de doença invasiva meningocócica (casos confirmados, possíveis e prováveis) em Portugal, 2003 e 2020.	23
Tabela 2 – Número de casos (confirmados, possíveis e prováveis) de doença invasiva meningocócica por grupo etário em Portugal, 2003-2020.	25
Tabela 3 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica, por serogrupo de <i>N. meningitidis</i> , em Portugal, 2003-2020.	27
Tabela 4 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenB, por grupo etário (em anos), em Portugal, 2003-2020.	28
Tabela 5 – Incidência por 100 000 habitantes de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenB, por grupo etário (em anos), em Portugal, 2003-2020.	28
Tabela 6 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenY, por grupo etário (em anos), em Portugal, 2003-2020.	29
Tabela 7 – Taxa média de incidência por 100 000 habitantes de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenY, por grupo etário (em anos), em Portugal, 2003-2020.	29
Tabela 8 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenW, por grupo etário (em anos), em Portugal, 2003-2020.	30
Tabela 9 – Taxa média de incidência por 100 000 habitantes de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenW, por grupo etário (em anos), em Portugal, nos períodos 2003-2016 e 2017-2020	30
Tabela 10 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenC, por grupo etário (em anos), em Portugal, 2003-2020.	31
Tabela 11 – Taxa média de incidência por 100 000 habitantes de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenC, por grupo etário (em anos), em Portugal, nos períodos 2003-2006 e 2007-2020.	31
Tabela 12 – Número (N) de estirpes estudadas para caracterização do genótipo e sua proporção relativamente ao total de estirpes invasivas de cada serogrupo, identificadas entre 2012 e 2020 e, para MenW, entre 2003 e 2020.	32
Tabela 13 – Número e percentagem de estirpes invasivas MenB previsivelmente cobertas pelas vacinas para MenB, em Portugal, 2012-2020.	38
Tabela 14 – Número e percentagem de estirpes invasivas MenB previsivelmente cobertas e não cobertas pela vacina Bexsero, por complexo clonal, em Portugal, 2012-2020.	39
Tabela 15 – Número de óbitos em casos confirmados, em casos possíveis/prováveis e total de óbitos por DIM, por ano, em Portugal, 2003 e 2020.	41
Tabela 16 – Número de casos, óbitos e taxa de letalidade, em casos confirmados, em casos possíveis/prováveis e no total de casos notificados de doença invasiva meningocócica, por ano, em Portugal, 2003-2020.	42
Tabela 17 – Número de óbitos em casos confirmados de DIM, por serogrupo de <i>N. meningitidis</i> , em Portugal, 2003-2020.	43
Tabela 18 – Proporção de estirpes de cada serogrupo responsáveis por óbito em casos confirmados de DIM, em Portugal, 2003-2020.	43
Tabela 19 – Taxa de letalidade da DIM por serogrupo de <i>N. meningitidis</i> e por grupo etário, em Portugal, 2011-2020.	44
Tabela 20 – Caracterização dos casos de DIM com óbito, registados em Portugal, de 2011-2020.	45

## Siglas e acrónimos

CE	Comissão Europeia
cc	complexo clonal
CIM	Concentração inibitória mínima
cgMLST	<i>core-genome</i> MLST
DGS	Direção-Geral da Saúde
DIM	Doença invasiva meningocócica
DNO	Doenças de notificação obrigatória
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EUCAST	<i>The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
Eu-IBD	<i>European Invasive Bacterial Diseases Surveillance Network</i>
fHbp	<i>factor H binding protein</i>
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP
LCR	Líquido céfalo-raquidiano
MenB	<i>Neisseria meningitidis</i> do serogrupo B
MenC	<i>Neisseria meningitidis</i> do serogrupo C
MenW	<i>Neisseria meningitidis</i> do serogrupo W
MenY	<i>Neisseria meningitidis</i> do serogrupo Y
MLST	<i>multilocus sequence typing</i>
NadA	<i>Neisserial adhesin A</i>
NHBA	<i>Neisserial heparina-binding antigen</i>
ST	<i>Sequence type</i>
TESSy	<i>The European Surveillance System</i>
VR1	Região variável 1
VR2	Região variável 2

## Resumo

Este é um relatório conjunto do Instituto Nacional de Saúde (INSA) e a Direção-Geral da Saúde (DGS) que apresenta os resultados da Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Invasiva Meningocócica em Portugal, entre 2003 a 2020.

No período de 18 anos em análise registaram-se 1665 casos de doença invasiva meningocócica (DIM), dos quais 1392 foram casos com confirmação laboratorial (83,6%) e 273 foram casos possíveis ou prováveis (16,4%). Em Portugal observou-se uma tendência decrescente da incidência da DIM, em linha com a tendência observada no conjunto dos países europeus notificadores ao TESSy, que em muito se deve às políticas de vacinação implementadas. Em Portugal a taxa de incidência variou entre 1,99 casos por 100 000 habitantes, em 2003, e 0,39 casos por 100 000 habitantes em 2020. Este decréscimo foi mais acentuado nos grupos etários que registam as taxas de incidência mais elevadas – crianças menores de 12 meses de idade (redução de cerca de 60%) e dos 1-4 anos (redução de cerca de 70%), uma vez que são os principais alvos dos programas de vacinação.

Os casos de DIM por serogrupo B (MenB) foram sempre os mais frequentes. As estirpes MenB apresentaram uma grande diversidade de genótipos, distribuindo-se em 17 complexos clonais (cc), dos quais os mais frequentes foram os cc hipervirulentos cc ST41/44 (26,8%) e cc ST213 (16,1%). Os casos de DIM por serogrupo C (MenC) diminuíram a partir de 2006, tornando-se residuais após a introdução da vacina conjugada para MenC no Programa Nacional de Vacinação e da companhia de vacinação de crianças até 18 anos de idade que decorreu até 2008. As estirpes MenC mostraram um carácter clonal e hipervirulento, sendo predominante o cc ST11 (61,1%).

O número de casos de DIM pelo grupo Y (MenY) aumentou em 2011, tendo-se mantido estável desde então. As estirpes MenY mostraram um carácter clonal e hipervirulento, sendo maioritariamente cc ST23 (66,7%). A DIM por grupo W (MenW) era residual, mas, em 2017, foram detetadas as primeiras estirpes cc ST11 emergentes da linhagem sul-americana, hipervirulentas, observando-se um aumento progressivo do número de casos, até 2019.

No período de 18 anos em análise registaram-se 118 óbitos, correspondendo a uma taxa de letalidade de 7,1% (valor médio), valor próximo do reportado pelos países notificadores ao TESSy no período entre 2003 e 2018 (9,1%).

A vigilância da DIM constitui um enorme desafio face a uma espécie com elevada competência natural de troca de material genético que leva à emergência constante de novas variantes, algumas das quais com elevado potencial epidémico. Os dados da vigilância são uma base importante de apoio à tomada de decisão no controlo da DIM e este relatório evidencia a importância do Sistema de Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Invasiva Meningocócica em Portugal.

## Abstract

This is a joint report from the National Institute of Health Dr. Ricardo Jorge and the Directorate-General of Health presenting data from the Epidemiological Surveillance of Invasive Meningococcal Disease (IMD) in Portugal, from 2003 to 2020.

In the 18-year study period, 1665 cases of IMD were reported, 1392 of which were laboratory confirmed (83.6%) and 273 were probable or possible (16.4%). Portugal registered a decreasing trend of the incidence rate of IMD in line with the trend observed in the European countries notifying TESSy, which is mostly due to the implemented vaccination policies. In Portugal the incidence rate ranged from 1.99 cases /10<sup>5</sup> inhabitants, in 2003, to 0.39 cases /10<sup>5</sup> inhabitants, in 2020. This decrease was more pronounced in children under 12 months of age (about 60% of reduction) and in 1-4 years age group (about 70% reduction), the age groups with the highest incidence rates.

Cases due to serogroup B (MenB) were always the most frequent. Strains MenB showed a great genotype diversity, distributed in 17 clonal complexes being the most frequent the hypervirulent cc ST41/44 (26.8%) and cc ST213 (16.1%). Cases due to serogroup C (MenC) decreased after 2006 becoming residual after the introduction of MenC vaccine in the National Immunization Program and the vaccination campaigns targeting children up to 18 years of age, carried out until 2008. Strains MenC mostly assigned hypervirulent clonal complex ST11 (61.1%).

The number of cases due to serogroup Y (MenY) increased in 2011 and has remained stable since then. Strains MenY were mostly assigned hypervirulent clonal complex cc ST23 (66,7%). The IMD due to group W (MenW) was residual but, in 2017, the first hypervirulent cc ST11 strains emerging from the South American lineage were detected and a progressive increase in the number of cases was noted until 2019.

Along the 18-year study period, 118 deaths were reported, corresponding to 7.1% case fatality rate (average value), close to the case fatality rate in the European countries notifying TESSy between 2003 and 2018 (9.1%).

Surveillance of DIM is an enormous challenge facing a species with high natural competence in exchanging genetic material, which leads to the constant emergence of new variants, some of them with high epidemic potential. Surveillance data are an important basis for supporting health policies for the control of IMD and this report highlights the importance of the Portuguese Epidemiological Surveillance System for Invasive Meningococcal Disease.

①

# Introdução



## 1. Introdução

A vigilância da Doença Invasiva Meningocócica (DIM) tem por objetivo conhecer o padrão epidemiológico desta doença e monitorizar eventuais alterações desse padrão no tempo e no espaço.

A análise dos dados epidemiológicos deve incluir, entre outras variáveis, a incidência global, por grupo etário e por serogrupos, e a evolução temporal e geográfica dos genótipos circulantes,

Os dados da vigilância epidemiológica deverão, pois, constituir uma base de fundamentação de políticas de controlo da DIM e de monitorização do seu impacto.

Em Portugal, a partir de setembro de 2002, a notificação da DIM passou a incluir, para além da notificação clínica, já obrigatória desde 1927, a notificação laboratorial, por implementação do Sistema de Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Meningocócica, estabelecida pela Circular Normativa n.º 13/DEP da Direção-Geral da Saúde (DGS), de 5 de setembro de 2002 (1). A partir de então, a DGS e o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) estabeleceram uma colaboração no sentido de operacionalizar esta vigilância, a qual obriga a notificação clínica de todos casos suspeitos e a sua confirmação laboratorial, de modo a conhecer-se a incidência da doença, os serogrupos e outros marcadores epidemiológicos das estirpes de *N. meningitidis* circulantes em Portugal.

O Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE), criado através da Lei n.º 81/2009 de 21 de agosto, reestruturou o sistema de vigilância de doenças transmissíveis de notificação obrigatória em Portugal. A DIM integra a lista de doenças de notificação obrigatória (DNO) publicadas no

Despacho n.º 5681-A/2014 de 21 de abril e retificado pelo Despacho n.º 15385-A/2016 de 21 de dezembro. Este último torna obrigatória a notificação, tanto clínica como laboratorial.

A desmaterialização do processo da notificação obrigatória de doenças transmissíveis foi aprovada pela Portaria n.º 248/2013 de 5 de agosto, criando uma rede digital que facilita a vigilância clínica. A Portaria n.º 22/2016 de 10 de fevereiro, que altera a portaria anterior, permite a notificação laboratorial. A notificação desmaterializada tornou-se obrigatória desde 1 de janeiro de 2015 e 1 de setembro de 2016, para a notificação clínica e laboratorial, respetivamente.

Portugal, através do INSA, integra, conjuntamente com outros 29 países europeus, a rede europeia *European Invasive Bacterial Diseases Surveillance Network* (EU-IBD), coordenada pelo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Esta rede tem como principais objetivos:

- Melhorar a vigilância nos países membros, nomeadamente para melhor avaliarem os programas de prevenção e controlo implementados,
- Promover a utilização alargada dos dados no seu conjunto para benefício da saúde pública europeia.

O compromisso dos países participantes na rede EU-IBD para com o ECDC compreende a confirmação de casos clinicamente suspeitos, a caracterização de estirpes invasivas e a determinação da sua suscetibilidade aos antibióticos usados no tratamento e profilaxia da DIM.

No âmbito da regulamentação Europeia, cada país notifica anualmente os seus dados de vigilância da DIM ao ECDC, através do sistema *The European Surveillance System* (TESSy, ECDC).

Os relatórios anuais referentes à vigilância epidemiológica das doenças bacterianas invasivas na Europa podem ser consultados no site do ECDC.

O objetivo do presente relatório é dar a conhecer os resultados da Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Invasiva Meningocócica desde 2003 (início do sistema de vigilância integrada) a 2020, com a análise da evolução de incidências e dos genótipos circulantes nesse período de 18 anos.

②

# Metodologia



## 2. Metodologia

### 2.1 Definição de caso para efeitos de vigilância

As definições de caso adotadas no presente relatório são conformes com a Decisão 2002/253/CE da Comissão Europeia, de 19 de março de 2002 e da sua alteração em 28 de abril de 2008 (de 2003 a 2012) e, a partir de 2012, com a Decisão 2119/98/CE da Comissão Europeia, de 8 de agosto de 2012, publicada pelo Jornal Oficial das Comunidades Europeias em 27 de setembro de 2012.

- Critérios clínicos de DIM:  
Pessoa que preenche pelo menos um dos quatro critérios seguintes:
  - a) Sintomas e sinais meníngeos;
  - b) Exantema petequial;
  - c) Choque séptico;
  - d) Artrite séptica.
  
- Critérios laboratoriais de DIM:  
Pelo menos um dos quatro critérios seguintes:
  - a) Isolamento de *N. meningitidis* a partir de um local normalmente estéril, numa amostra biológica proveniente de um local normalmente estéril, incluindo lesões purpúricas;
  - b) Detecção de ácido nucleico de *N. meningitidis* a partir de uma amostra biológica proveniente de um local normalmente estéril, incluindo lesões purpúricas;
  - c) Detecção do antigénio de *N. meningitidis* no líquido cefalorraquidiano;
  - d) Detecção de diplococos gram-negativos no líquido cefalorraquidiano.

- Critérios epidemiológicos de DIM:  
Ligação epidemiológica com um caso confirmado.
  
- Definição de caso:  
Caso possível – pessoa que preenche os critérios clínicos.  
Caso provável – pessoa que preenche os critérios clínicos e epidemiológicos.  
Caso confirmado – pessoa que preenche os critérios laboratoriais.

### 2.2 Vigilância epidemiológica integrada

No âmbito do sistema de DNO, todos os médicos devem notificar todos os casos de DIM quando há suspeita diagnóstica. Após notificação na plataforma SINAVE, a notificação é rececionada simultaneamente nos três níveis de atuação de saúde pública (local, regional e nacional), sendo da competência da Autoridade de Saúde Local a realização do Inquérito Epidemiológico e a aplicação de medidas consideradas necessárias para o controlo e quebra da cadeia de transmissão da doença. Os patologistas devem notificar no SINAVE todos os casos confirmados e os dados laboratoriais disponíveis.

De acordo com a Circular Normativa (CN) da DGS n.º 13/DEP de 5 de setembro de 2002, os patologistas dos laboratórios dos hospitais devem fazer as notificações laboratoriais dos casos de DIM analisados, no impresso do anexo III da referida CN. As notificações em papel são enviadas ao Laboratório Nacional de Referência de *N. meningitidis* do INSA, em Lisboa, acompanhadas das estirpes invasivas de *N. meningitidis* isoladas nos laboratórios hospitalares ou, nos casos clinicamente suspeitos de DIM com cultura negativa,

devem ser enviadas ao INSA amostras clínicas para pesquisa e caracterização de *N. meningitidis* por métodos moleculares. Não está contemplada na referida CN da DGS a possibilidade de o diagnóstico laboratorial ser feito no hospital por PCR, contudo, esta metodologia tem vindo a ser utilizada por um número crescente de laboratórios. Neste caso, os patologistas devem enviar ao INSA 20 µl de eluído de DNA ou a amostra clínica, para caracterização de *N. meningitidis* por métodos moleculares.

Na DGS é criada e gerida a base de dados nacional, que integra as notificações clínicas e laboratoriais.

Quaisquer discrepâncias observadas entre os dados deste relatório e dados apresentados anteriormente nos relatórios gerais da vigilância de doenças transmissíveis de notificação obrigatória resultam da revisão exaustiva feita na base de dados integrada entre DGS e INSA.

### 2.3 Métodos laboratoriais

A pesquisa de DNA de *N. meningitidis* foi, até 2014, realizada por PCR em tempo real com sondas FRET (*Fluorescence Resonance Energy Transfer*) dirigidas ao gene específico da espécie *ctrA* (codifica para uma proteína de membrana externa envolvida no sistema de transporte capsular). Devido a alterações acumuladas no genoma em algumas estirpes, considerou-se a possibilidade de os primers e sondas utilizadas deixarem de ter homologia com alguns genes, podendo originar resultados falsos negativos. Em 2015, em substituição da anterior, optou-se por uma técnica de PCR multiplex em tempo real com sondas Taqman dirigidas a dois genes – *ctrA* e *sodC* (Cu,Zn-cofactored superoxide dismutase, codifica para a enzima periplasmática superóxido-dismutase), a qual se mantém em uso (2).

No INSA, a caracterização de estirpes de *N. meningitidis* foi realizada unicamente com técnicas moleculares. O grupo foi caracterizado por PCR: os grupos B, C, W e Y foram caracterizados com primers e sondas dirigidos ao gene *sia* (que codifica para polisialiltransferases necessárias para a biossíntese da cápsula) (2) e a caracterização do grupo A foi por PCR utilizando primers dirigidos ao gene *sacC* (que codifica para N-acetilmanosamina-1-fosfato, necessário para a biossíntese da cápsula) (3). Outros grupos foram identificados através da análise do genoma completo. Para simplificação, ainda que o tipo capsular tenha sido caracterizado no INSA por técnicas moleculares, neste relatório adota-se a designação de serogrupo.

As metodologias de tipagem usadas para caracterização de outros marcadores epidemiológicos foram a sequenciação convencional de Sanger (para estudo de estirpes isoladas em cultura e de DNA extraído de amostras clínicas com cultura negativa) e, a partir de 2012, a sequenciação completa do genoma (WGS, na sigla em inglês) usada apenas para estudo de estirpes isoladas. A identificação das sequências alélicas foi feita por comparação com as sequências alélicas contidas na base de dados *Neisseria* MLST em [www.pubmlst.org/neisseria](http://www.pubmlst.org/neisseria).

O polimorfismo das regiões variáveis VR1 e VR2 do gene *porA* (codifica para a proteína de membrana externa PorA) são a base da subtipagem de *N. meningitidis*.

A caracterização da proteína FetA (*Ferric enterobactin transport protein A*, proteína de membrana externa que funciona como um recetor do sideróforo com a mais alta afinidade para o ferro) realizou-se com base no polimorfismo de uma zona variável do gene *fetA* (2).

A técnica de *multilocus sequence typing* (MLST) identifica sete alelos de sete genes *housekeeping* (*abcZ*, *adk*, *aroE*, *fumC*, *ghd*, *pdhC* e *pgm*). O perfil alélico, que resulta da identificação dos sete alelos na ordem alfabética porque foram enumerados, foi submetido à mesma base de MLST para identificação do tipo de sequência (ST) e do complexo clonal (cc), sendo que estirpes que partilham pelo menos quatro alelos iguais pertencem ao mesmo cc, alguns dos quais contendo estirpes reconhecidamente invasivas e híper virulentas (4).

De acordo com as recomendações do *European Meningococcal Disease Society* (EMGM) publicadas em 2007 (5), a designação do genótipo deve respeitar a seguinte nomenclatura: **serogrupo: as duas regiões variáveis (VR) de PorA: o tipo de FetA: o tipo de sequência (ST) (o complexo clonal)**. A notificação  $\Delta$  representa a ausência de gene e o hífen (-) significa um ST não incluído em nenhum complexo clonal. Exemplo – B:P1.5-2,  $\Delta$ : F1-8:ST16(-). Esta nomenclatura foi a adotada para designar os genótipos de *N. meningitidis* caracterizados no âmbito da vigilância epidemiológica, e nos boletins de resultados emitidos pelo laboratório de referência de *N. meningitidis* do INSA.

A estimativa da cobertura de estirpes pelas vacinas para serogrupo B foi realizada com base na análise genómica e de acordo com os critérios de *Meningococcal Deduced Vaccine Antigen Reactivity* (MenDeVar) disponíveis na base de dados em PubMLST.

O estudo de suscetibilidade aos antibióticos foi realizado pela determinação da concentração inibitória mínima (CIM) pelo método ETest. Os critérios de interpretação qualitativa usados foram os do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) do ano de isolamento da estirpe em estudo.

## 2.4 Análise de dados

Neste relatório, na análise temporal de casos, considera-se a data de início de sintomas.

Para o cálculo da incidência global e por grupo etário utilizou-se como numerador o total de casos possíveis/prováveis e confirmados e como denominador a população média anual disponibilizada pelo Instituto Nacional de Estatística.

Dada a situação pandémica vivida em 2020, e devido às medidas implementadas para controlo de infeções de transmissão respiratória, este foi um ano atípico também relativamente à incidência da DIM. Por esta razão, na avaliação de tendências não foram considerados os dados de 2020.

Para a análise descritiva recorreu-se ao cálculo de frequências absolutas e relativas.

A análise filogenética das estirpes foi feita por serogrupo, com base no perfil de MLST ou com base na comparação dos 1605 *loci* que constituem o esquema de *core genome* MLST (cgMLST), com recurso às ferramentas *genome comparator* (6) e *PhyloViz* (7), disponíveis na base de dados *Neisseria* MLST em [www.pubmlst.org/neisseria](http://www.pubmlst.org/neisseria).

A análise comparativa de dados de epidemiologia registados em Portugal e nos restantes países europeus notificadores para o ECDC baseou-se na informação contida na base de dados *Neisseria* MLST, nos relatórios da *network* EU-IBIS (8) e Eu-IDD (ECDC) (9-12) e da informação disponibilizada *online* no Atlas de Vigilância das Doenças de Declaração Obrigatória do ECDC (13).



③

# Resultados



## 3. Resultados

### 3.1 Distribuição anual de casos de DIM

No período de 18 anos em análise, entre 2003 e 2020, registaram-se em Portugal 1665 casos de DIM. De acordo com a classificação de caso para efeitos de vigilância, 1392 (83,6%) foram casos confirmados (tiveram confirmação laboratorial) e 273 (16,4%) foram casos possíveis ou prováveis (tiveram apenas notificação clínica) ([tabela 1](#)).

A monitorização do número anual de casos clínicos de DIM sem confirmação laboratorial constitui um dos parâmetros de avaliação do sistema de vigilância. No período em análise, verificou-se uma tendência decrescente do número de casos classificados como possíveis ou prováveis, o que pode corresponder a uma melhoria da capacidade de diagnóstico laboratorial, nomeadamente por metodologias moleculares ([figura 1](#)).

**Tabela 1** – Número total de casos de doença invasiva meningocócica (casos confirmados, possíveis e prováveis) em Portugal, 2003 e 2020.

Ano	Casos confirmados	Casos possíveis/ prováveis	Total de casos
2003	146	62	208
2004	125	57	182
2005	137	32	169
2006	103	29	132
2007	98	19	117
2008	63	16	79
2009	67	14	81
2010	82	7	89
2011	78	6	84
2012	69	7	76
2013	61	12	73
2014	54	1	55
2015	66	3	69
2016	42	1	43
2017	48	2	50
2018	59	1	60
2019	57	1	58
2020	37	3	40
<b>Total</b>	<b>1392</b>	<b>273</b>	<b>1665</b>

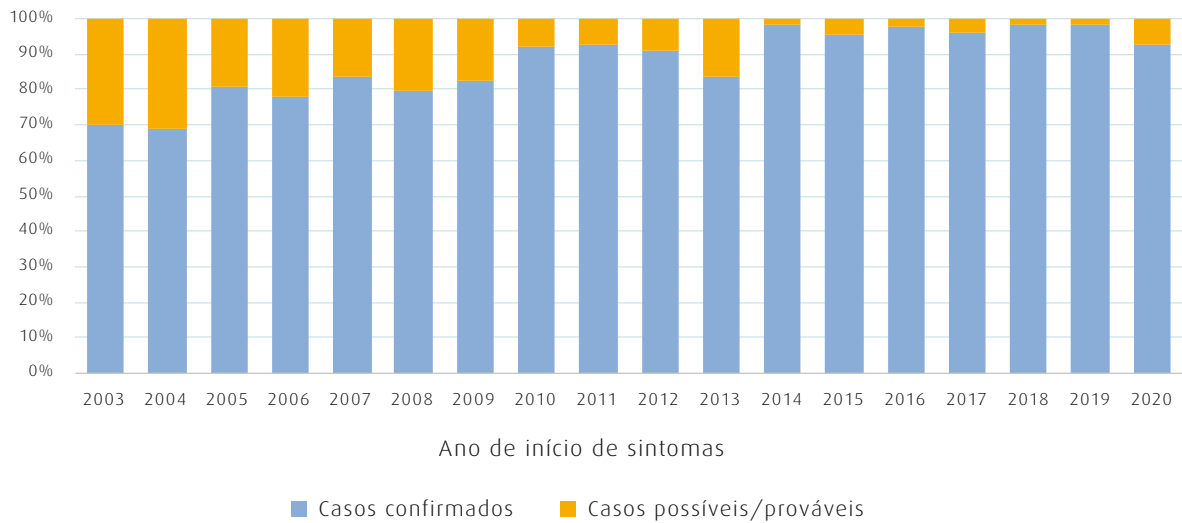


Figura 1 – Proporção de casos confirmados e prováveis ou possíveis de doença invasiva meningocócica em Portugal, 2003 e 2020.

### 3.2 Taxa de incidência global e por grupo etário

Considerando o total de casos notificados (confirmados e possíveis/prováveis), a incidência global de DIM por 100 mil habitantes variou entre 1,99

casos, em 2003, e 0,39 casos, em 2020, observando-se uma tendência decrescente da incidência no período de 18 anos em análise (figura 2). O ano de 2020 foi considerado um ano atípico (já mencionado na Metodologia).

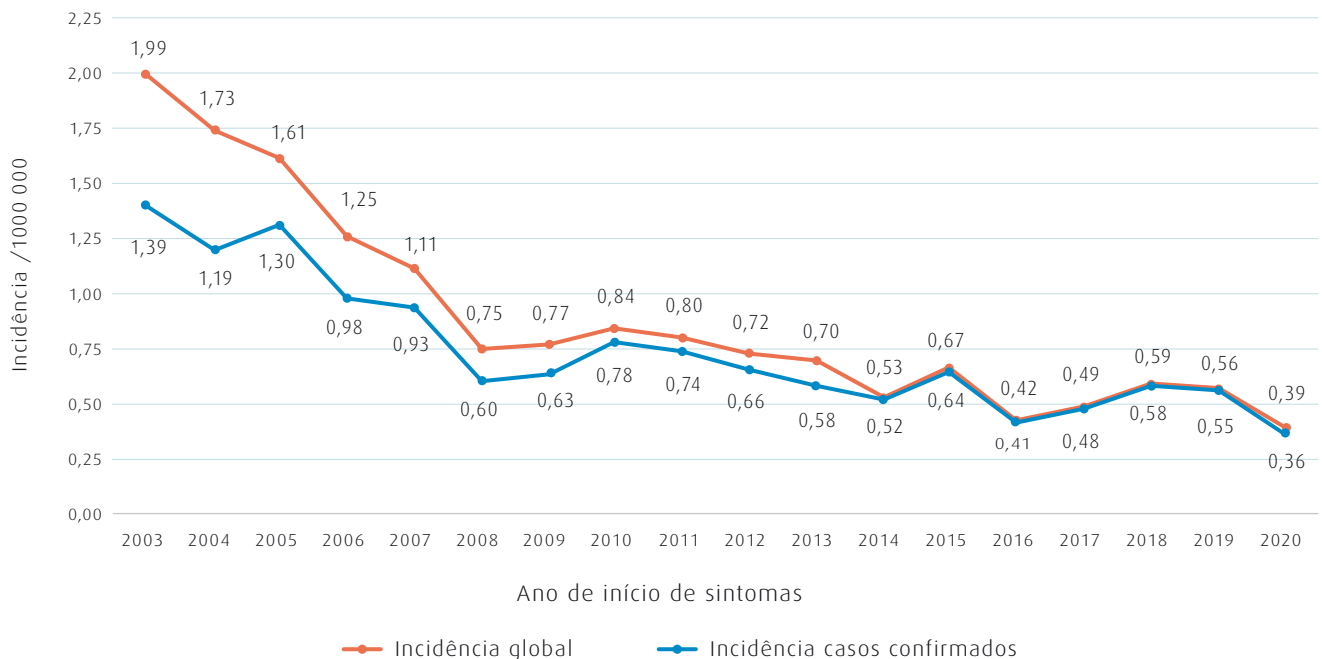


Figura 2 – Taxa de incidência global (casos/100 000 habitantes) e de casos confirmados de doença invasiva meningocócica em Portugal, 2003-2020.

Tendo em conta que foram adotadas diferentes medidas de controlo da DIM no período de 18 anos em estudo, para análise comparativa da incidência por grupo etário consideraram-se períodos sucessivos de seis anos. A análise do número de casos ([tabela 2](#)) e da taxa de incidência por grupo etário indica que a taxa mais elevada se regista nas crianças com menos de um ano de idade, decrescendo

acentuadamente no grupo de 1 a 4 anos de idade e mantendo-se com valores muito baixos a partir dos 10-14 anos de idade. Embora este padrão de incidência por grupo etário tenha sido o observado desde 2003-2008, verificou-se um decréscimo de incidência nas idades até aos 5-9 anos, nos dois períodos subsequentes ([figura 3](#)).

**Tabela 2** – Número de casos (confirmados, possíveis e prováveis) de doença invasiva meningocócica por grupo etário em Portugal, 2003-2020.

Ano	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-44	≥45	Desc.	Total de casos
2003	49	80	30	10	11	3	9	12	4	208
2004	56	71	20	9	5	4	6	8	3	182
2005	50	44	30	13	10	2	8	11	1	169
2006	34	49	10	8	6	5	7	11	2	132
2007	28	44	15	8	1	3	5	13	0	117
2008	21	34	10	1	3	0	3	7	0	79
2009	22	25	12	2	6	1	5	7	1	81
2010	18	24	15	1	6	2	7	16	0	89
2011	23	19	11	4	6	5	3	12	1	84
2012	17	27	4	0	6	4	11	7	0	76
2013	23	15	8	0	4	4	3	16	0	73
2014	13	17	8	1	3	0	5	8	0	55
2015	9	13	9	5	6	4	5	18	0	69
2016	8	9	6	1	1	0	3	15	0	43
2017	11	12	6	1	1	1	3	15	0	50
2018	19	13	2	3	3	1	7	12	0	60
2019	16	17	1	0	2	1	4	17	0	58
2020	7	6	6	3	0	1	3	14	0	40
Total casos	424	519	203	70	80	41	97	219	12	1665

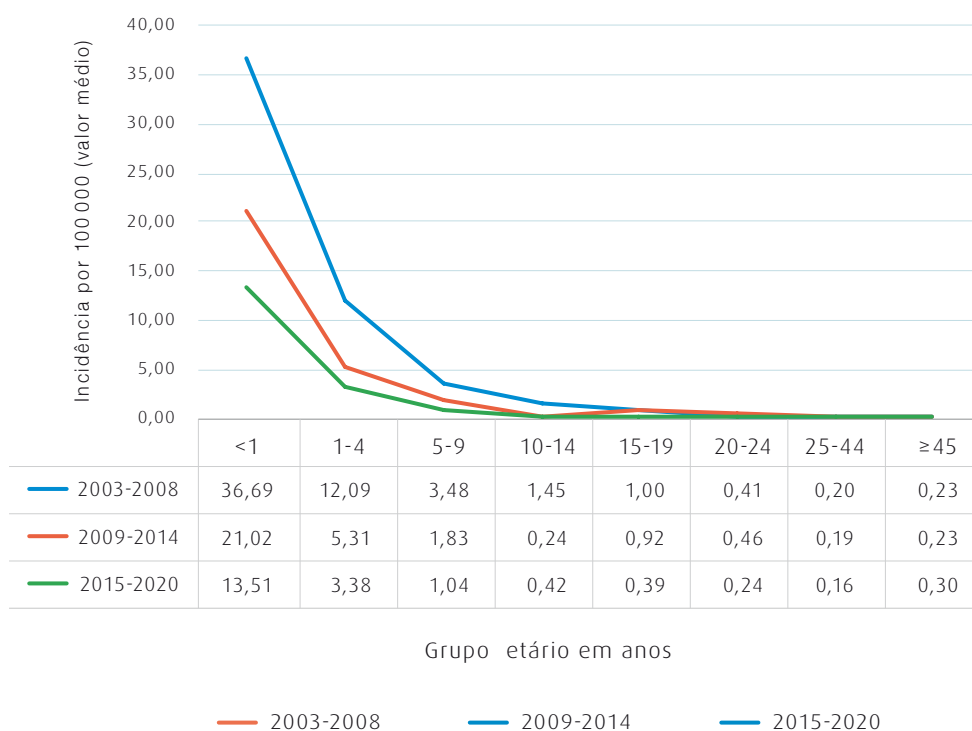


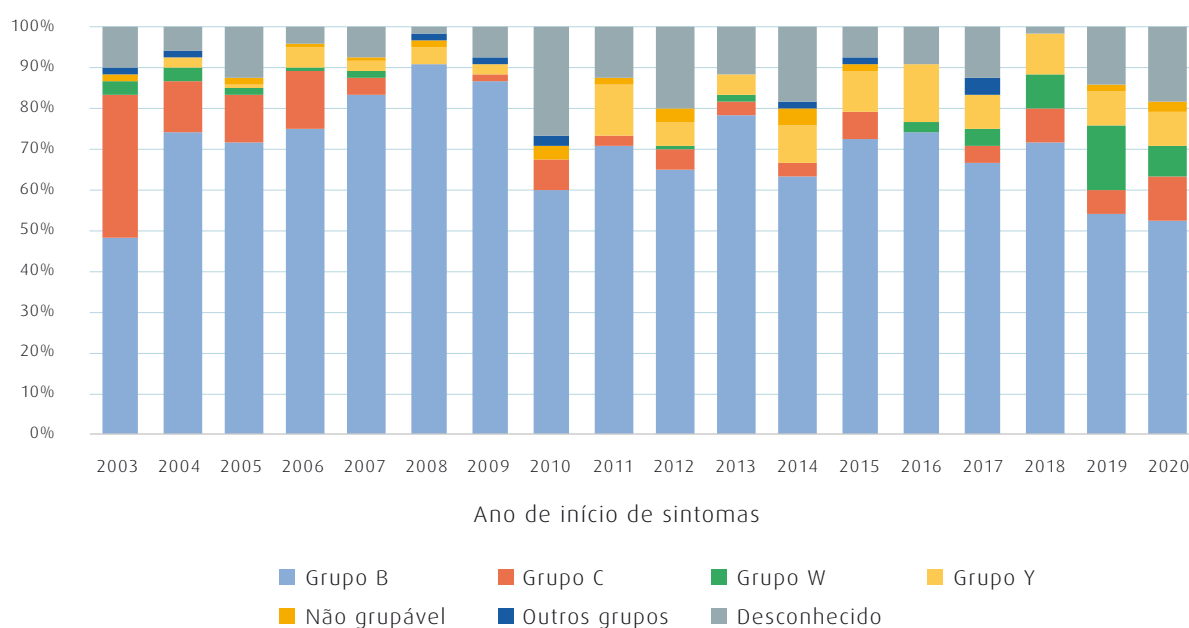
Figura 3 – Incidência da doença invasiva meningocócica em Portugal, por grupo etário, por grupos sucessivos de seis anos (valor médio) entre 2003-2008 e 2015-2020.

### 3.3 Taxa de Incidência por serogrupo e por grupo etário

Dos 1392 casos confirmados de DIM registados entre 2003 e 2020, os casos por serogrupo B (MenB) foram sempre os mais frequentes (n=970). Os casos por serogrupo C (MenC) (n=135) diminuíram a partir de 2004. O número de casos por serogrupo Y (MenY) (n=72) teve um pico em 2011. Quanto ao serogrupo W (MenW) (n=36), a partir de 2017 foram detetadas estirpes hipervirulentas emergentes da linhagem sul-americana (ver em 3.4), observando-se um aumento progressivo do número de casos até 2019. Nos casos com o serogrupo desconhecido, as estirpes invasivas não foram enviadas ao laboratório de referência. (tabela 3, figura 4).

**Tabela 3** – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica, por serogrupo de *N. meningitidis*, em Portugal, 2003-2020.

Ano	Grupo B	Grupo C	Grupo Y	Grupo W	Não grupável	Outros grupos	Desconhecido	Total casos confirmados
2003	70	51	0	6	2	2	15	146
2004	93	15	4	4	0	2	7	125
2005	98	16	2	2	2	0	17	137
2006	77	15	5	1	1	0	4	103
2007	82	4	3	1	1	0	7	98
2008	57	0	3	0	1	1	1	63
2009	58	1	2	0	0	1	5	67
2010	49	6	0	0	3	2	22	82
2011	55	2	10	0	1	0	10	78
2012	45	3	4	1	2	0	14	69
2013	48	2	3	1	0	0	7	61
2014	34	2	5	0	2	1	10	54
2015	48	4	7	0	1	1	5	66
2016	31	0	6	1	0	0	4	42
2017	32	2	4	2	0	2	6	48
2018	42	5	6	5	1	0	1	60
2019	31	3	5	9	1	0	8	57
2020	20	4	3	3	1	0	6	37
Total	970	135	72	36	19	12	149	1393



**Figura 4** – Percentagem de casos confirmados de doença invasiva meningocócica, por serogrupo, em Portugal, 2003-2020.

### 3.3.1 Serogrupo B (MenB)

No período de 2003 a 2020 registaram-se 970 casos de DIM por MenB (tabela 4). A distribuição etária dos casos seguiu o padrão normal de incidência por todos os serogrupos, com 64,7% dos

casos a ocorrer em crianças até quatro anos de idade. Observou-se uma tendência decrescente da incidência da DIM por MenB no período em análise, mais acentuada nos grupos etários até 5-9 anos (tabela 4 e tabela 5).

Tabela 4 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenB, por grupo etário (em anos), em Portugal, 2003-2020.

Grupo etário	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
0	25	34	33	26	21	18	17	13	19	12	21	10	8	5	9	17	10	5	303
1-4	29	37	24	35	37	23	21	13	12	21	10	10	11	9	8	12	8	4	324
5-9	9	9	13	6	9	9	6	9	5	4	5	5	6	4	4	2	1	4	110
10-14	1	3	9	0	4	1	1	0	3	0	0	1	2	0	1	1	0	3	30
15-19	0	2	7	2	1	2	4	4	2	3	3	2	5	1	0	2	2	0	42
20-24	1	1	1	1	2	0	1	1	4	0	2	0	1	0	1	1	1	0	18
25-44	1	3	5	3	2	1	3	2	2	3	1	4	4	2	1	3	1	1	42
≥45	3	4	6	4	6	3	4	7	8	2	6	2	11	10	8	4	8	3	99
Desc.	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>93</b>	<b>98</b>	<b>77</b>	<b>82</b>	<b>57</b>	<b>58</b>	<b>49</b>	<b>55</b>	<b>45</b>	<b>48</b>	<b>34</b>	<b>48</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>42</b>	<b>31</b>	<b>19</b>	<b>970</b>

Desc. – desconhecido

Tabela 5 – Incidência por 100 000 habitantes de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenB, por grupo etário (em anos), em Portugal, 2003-2020.

Grupo etário	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
0	22,22	31,11	30,16	24,66	20,49	17,21	17,09	12,82	19,62	13,36	25,37	12,14	9,36	6,89	10,45	19,54	11,55	5,92
1-4	6,29	8,03	5,27	7,72	8,51	5,44	5,01	3,21	3,02	5,31	2,57	2,67	3,08	2,61	2,36	3,50	2,31	1,14
5-9	1,57	1,58	2,30	1,07	1,63	1,63	1,09	1,61	0,89	0,72	0,90	0,92	1,12	0,76	0,83	0,43	0,22	0,89
10-14	0,17	0,53	1,59	0,00	0,72	0,18	0,18	0,00	0,53	0,00	0,00	0,18	0,37	0,00	0,19	0,20	0,00	0,60
15-19	0,00	0,33	1,19	0,34	0,17	0,34	0,69	0,70	0,36	0,54	0,55	0,36	0,90	0,18	0,00	0,36	0,43	0,00
20-24	0,13	0,14	0,14	0,15	0,31	0,00	0,17	0,17	0,69	0,00	0,35	0,00	0,18	0,00	0,19	0,19	0,18	0,00
25-44	0,03	0,10	0,16	0,10	0,06	0,03	0,10	0,07	0,07	0,10	0,03	0,14	0,14	0,07	0,04	0,11	0,04	0,04
≥45	0,07	0,09	0,14	0,09	0,13	0,07	0,09	0,15	0,17	0,04	0,12	0,04	0,22	0,20	0,18	0,08	0,15	0,04

### 3.3.2 Serogrupo Y (MenY)

No período de 2003 a 2020 registaram-se 72 casos de DIM por MenY. A distribuição etária dos casos seguiu o padrão normal de incidência por todos os serogrupos. A taxa média de incidência foi de 0,53 casos por 100 000 e de 0,22 casos por 100 000 crianças com idade inferior a um ano e de 1-4 anos, respetivamente ([tabela 6](#) e [tabela 7](#)).

**Tabela 6** – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenY, por grupo etário (em anos), em Portugal, 2003-2020.

Grupo etário	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	7
1-4	0	2	1	1	1	2	0	0	2	0	0	2	0	0	3	1	1	0	12
5-9	0	1	0	0	1	1	2	0	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	10
10-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	0	0	4
15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1	0	0	4
20-24	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3
25-44	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	1	0	1	1	2	9
≥45	0	0	0	3	0	0	0	0	1	0	1	2	2	2	0	1	2	1	12
Desc.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>72</b>

Desc. – desconhecido

**Tabela 7** – Taxa média de incidência por 100 000 habitantes de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenY, por grupo etário (em anos), em Portugal, 2003-2020.

Grupo etário	2003-2020
0	0,53
1-4	0,22
5-9	0,12
10-14	0,04
15-19	0,04
20-24	0,03
25-44	0,02
≥45	0,02

### 3.3.3 Serogrupo W (MenW)

No período de 2003 a 2020 registaram-se 36 casos de DIM por MenW, com uma distribuição heterogénea no tempo e por grupo etário (tabela 8 e tabela 9). De 2003 a 2005 registaram-se 12 casos, maioritariamente em crianças menores de 4 anos (75%), com uma taxa de incidência que variou entre 1,78 casos por 100 000 e 0,22 casos por 100 000

crianças com idade inferior a um ano e de 1-4 anos, respetivamente (tabela 8 e tabela 9). Nos onze anos seguintes registaram-se apenas cinco casos esporádicos, maioritariamente em adultos. Entre 2017 e 2020 foram registados 19 casos. A partir de 2017 foram detetadas estirpes hipervirulentas emergentes da linhagem sul-americana (ver em 3.4), observando-se um aumento progressivo do número de casos até 2019 (ver detalhe no

**Tabela 8** – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenW, por grupo etário (em anos), em Portugal, 2003-2020.

Grupo etário	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	7
1-4	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	10
5-9	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
10-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-19	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
20-24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25-44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
≥45	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	4	3	2	16
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>36</b>

**Tabela 9** – Taxa média de incidência por 100 000 habitantes de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenW, por grupo etário (em anos), em Portugal, nos períodos 2003-2016 e 2017-2020.

Grupo etário	2003-2016	2017-2020
0	0,21	1,15
1-4	0,09	0,29
5-9	0,03	0,00
10-14	0,00	0,00
15-19	0,01	0,00
20-24	0,00	0,00
25-44	0,00	0,00
≥45	0,01	0,05

ponto 4.3), inicialmente afetando adultos com idade superior a 45 anos e, em 2019, afetando maioritariamente crianças até quatro anos de idade. Entre 2017 e 2020 a taxa média de incidência foi de 1,15 casos por 100 000 e 0,29 casos por 100 000 crianças com idade inferior a um ano e de 1-4 anos, respetivamente. O número de casos decresceu em 2020, não sendo possível avaliar tendências pelas razões já referidas na Metodologia.

### 3.3.4 Serogrupo C (MenC)

Durante os 18 anos em estudo, de 2003 a 2020, registaram-se 135 casos de DIM por MenC ([tabela 10](#)). No período anterior à introdução da vacina contra MenC no PNV (2006), a distribuição etária dos casos por MenC seguiu o padrão normal de incidência por todos os serogrupos.

A partir de 2007 os casos de DIM por MenC tornaram-se esporádicos ([tabela 10](#) e [tabela 11](#)), sendo registados maioritariamente em adultos com *status* vacinal desconhecido. Em 2010 registou-se uma falência vacinal numa criança com 8 anos de idade. Em 2011 e 2014 registaram-se dois casos em crianças não vacinadas, de 11 anos e 5 meses, respetivamente.

**Tabela 10** – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenC, por grupo etário (em anos), em Portugal, 2003-2020.

Grupo etário	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
0	9	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	19
1-4	17	5	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28
5-9	9	1	5	2	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20
10-14	4	2	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11
15-19	5	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
20-24	0	0	1	3	1	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	1	10
25-44	5	1	1	2	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	2	2	0	17
≥45	2	0	0	1	1	0	0	3	1	0	1	1	2	0	2	3	1	3	21
Total	51	15	16	15	4	0	1	6	2	3	2	2	4	0	2	5	3	4	135

**Tabela 11** – Taxa média de incidência por 100 000 habitantes de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por MenC, por grupo etário (em anos), em Portugal, nos períodos 2003-2006 e 2007-2020

Grupo etário	2003-2006	2007-2020
0	4,06	0,09
1-4	1,47	0,02
5-9	0,75	0,04
10-14	0,44	0,02
15-19	0,37	0,00
20-24	0,15	0,07
25-44	0,07	0,02
≥45	0,02	0,03

### 3.4 Caracterização dos genótipos de estirpes invasivas de *N. meningitidis*

Os dados de genotipagem deste relatório referem-se a estirpes isoladas entre 2012, ano a partir do qual os isolados foram estudados por *Whole Genome Sequencing* (WGS), e 2020. Excetuam-se as estirpes MenW, estudadas retrospectivamente desde 2003, devido ao número baixo de isolados e particular importância epidemiológica pela emergência de novos genótipos.

Considerando que existe uma associação entre serogrupo, sub-tipo e tipo de sequência, a análise filogenética e de evolução de genótipos foi feita por serogrupo.

Foram caracterizadas 341 estirpes invasivas, com a representatividade relativamente ao total de estirpes de cada serogrupo indicada na [tabela 12](#).

**Tabela 12** – Número (N) de estirpes estudadas para caracterização do genótipo e sua proporção relativamente ao total de estirpes invasivas de cada serogrupo, identificadas entre 2012 e 2020 e, para MenW, entre 2003 e 2020.

Grupo B		Grupo Y		Grupo C		Grupo W (2003-2011)		Grupo W (2012-2020)		Outros grupos		Não grupável	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
254	76,7	37	86,0	18	72,0	5	35,7	22	100	3	100	2	25,0

#### 3.4.1 Serogrupo B

As estirpes MenB distribuíram-se em 17 complexos clonais, sendo predominantes os complexos clonais cc ST41/44 (26,8%) e cc ST213 (16,1%). Vinte e oito estirpes (11,0%) foram caracterizadas como ST não associado a nenhum complexo clonal ([figura 5](#)).

As estirpes MenB cc St41/44 continham, maioritariamente, a porina A (PorA) P1.7-2,4 e P1.22,14-6 ([figura 6](#)). As estirpes cc ST213 continham maioritariamente P1.22,14 (92,7%).

No período de 2012 a 2019 (exclui-se o ano 2020 pelas razões já referidas) observou-se uma tendên-

cia decrescente do número e proporção de estirpes cc ST41/44, sempre o mais frequente até 2018, e uma tendência crescente do número e proporção de estirpes cc ST213 ([figura 7](#)). A monitorização destas tendências é importante devido à cobertura de estirpes pela vacina Bexsero ser não uniforme para estirpes de diferentes complexos clonais.

A análise comparativa de genomas feita com base em 1605 genes que constituem o esquema de *core genome* MLST (cgMLST) indica que cinco estirpes MenB sofreram alterações capsulares: uma estirpe cc ST23 sofreu alteração da cápsula de Y para B e quatro cc ST11 sofreram alteração da cápsula C (genótipo C:P1.5-1,10-8:F3-6:cc11) para B ([figura 8](#)).

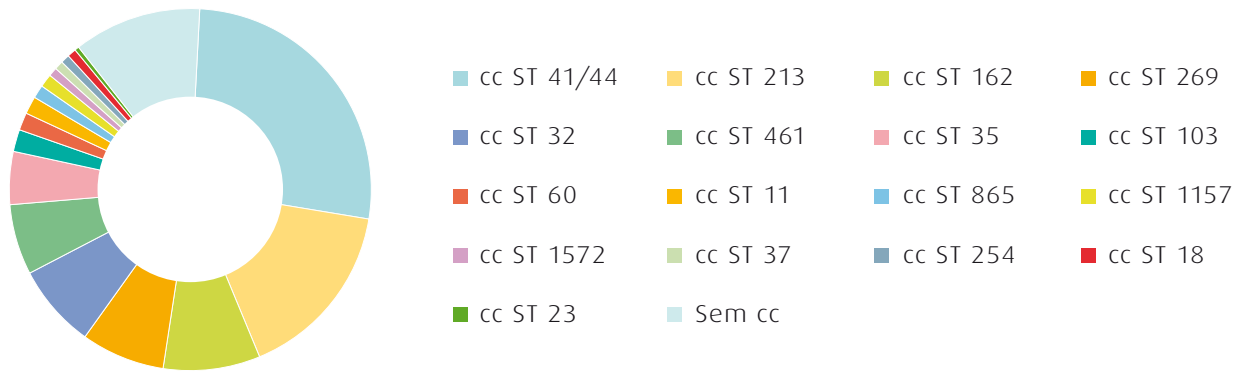


Figura 5 – Complexos clonais de estirpes MenB, em Portugal, 2012-2020.

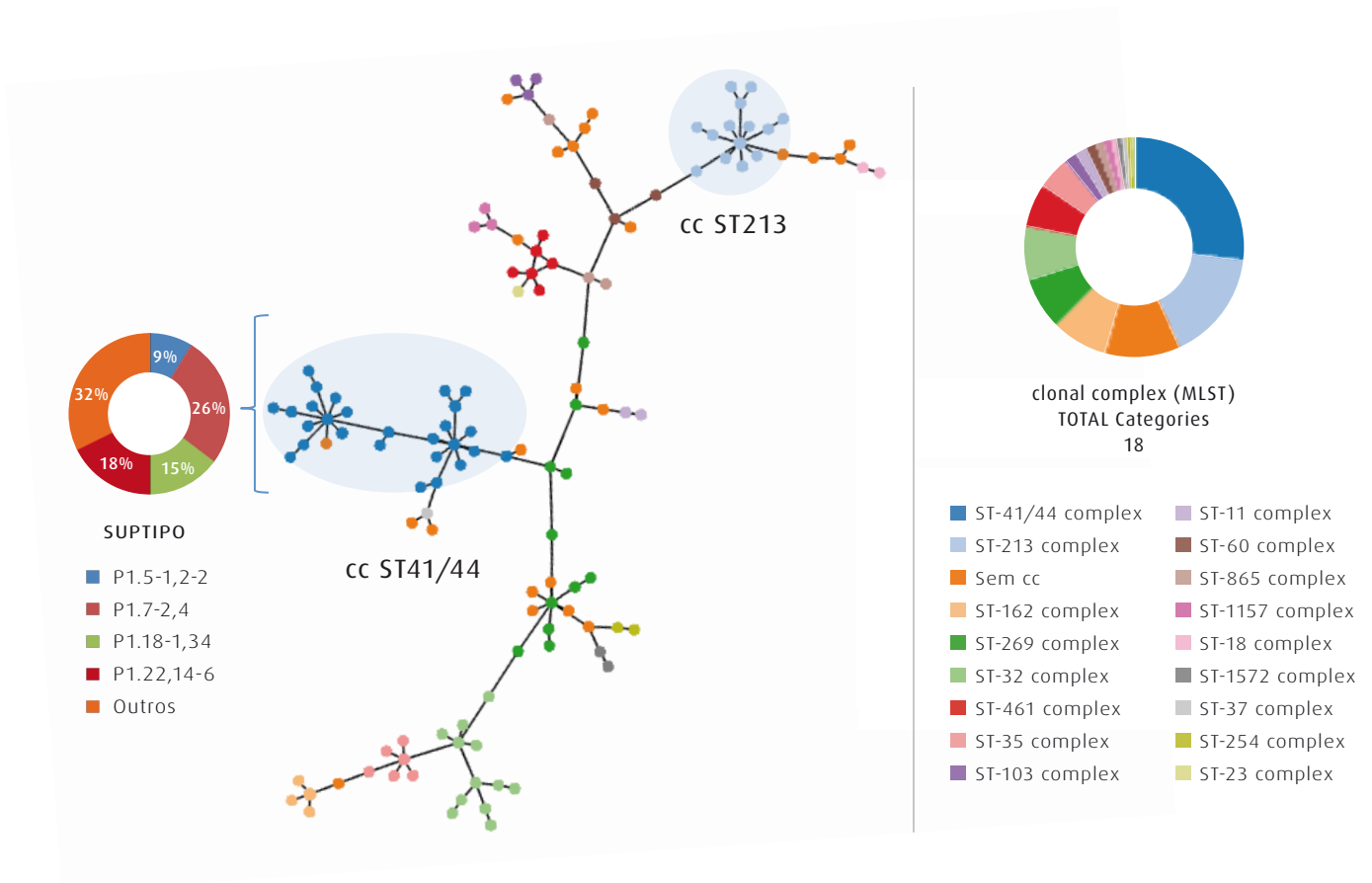


Figura 6 – Árvore filogenética estabelecida com base na análise dos sete alelos identificados por MLST de 254 estirpes MenB isoladas em Portugal, 2012-2020, usando a plataforma PhyloViz. Cada círculo representa cada um dos dois complexos clonais mais frequentes.

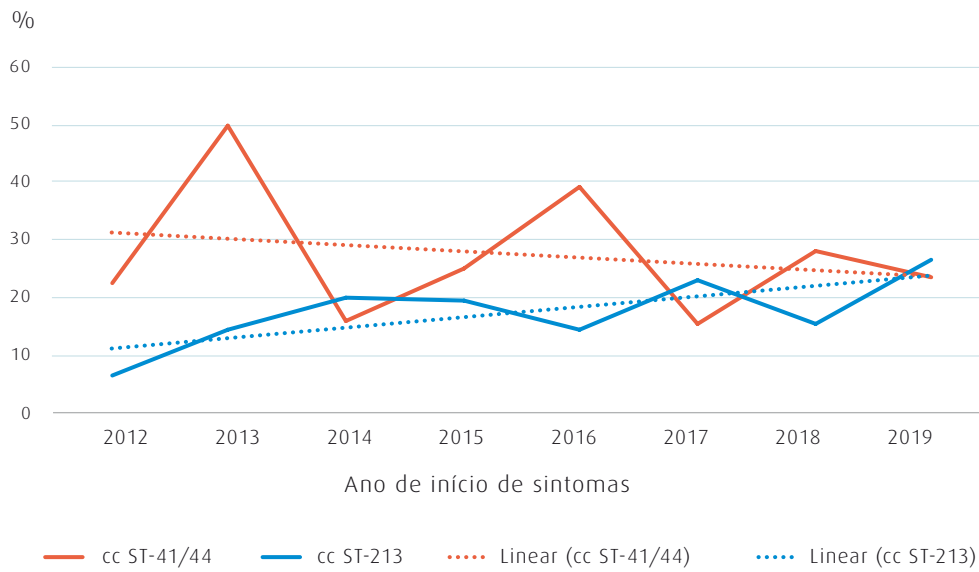


Figura 7 – Evolução anual da proporção\* de estirpes MenB dos complexos clonais mais frequentes, cc ST41/44 e cc ST213, em Portugal, 2012-2019.

\* proporção relativamente ao total de estirpes MenB caracterizadas em cada ano

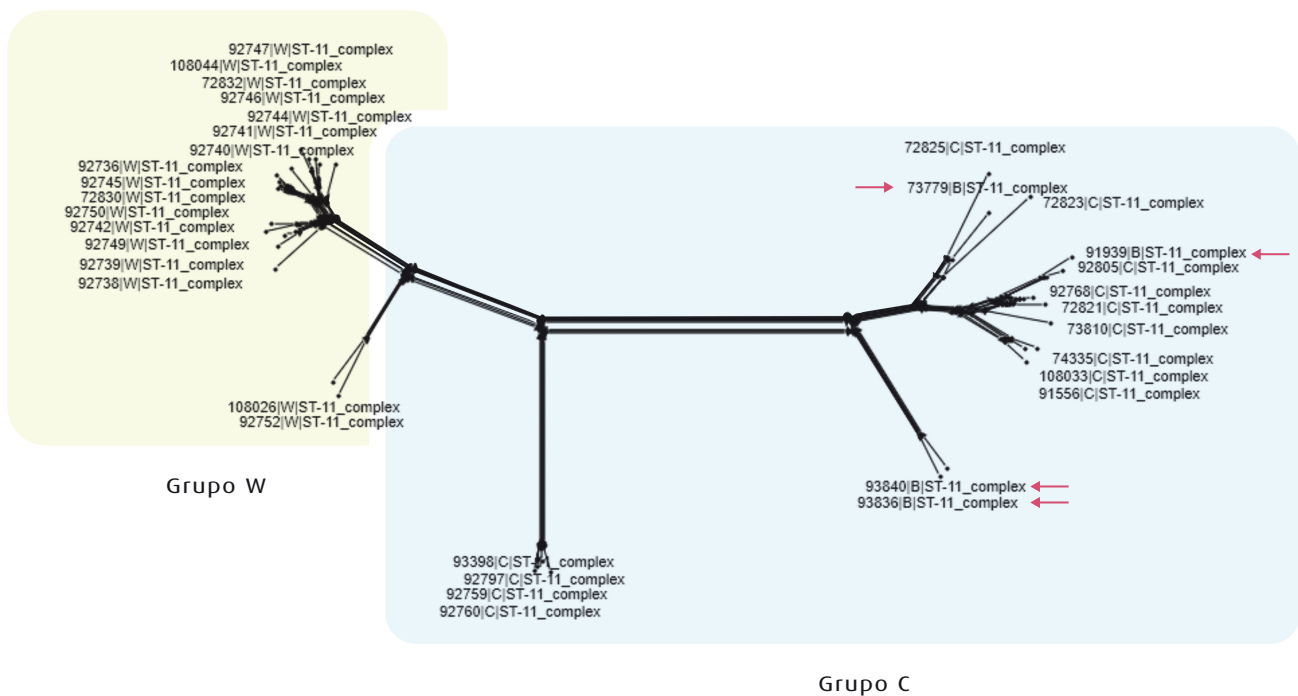


Figura 8 – Árvore filogenética de estirpes MenC, MenW e MenB isoladas em Portugal entre 2012 e 2020, estabelecida com base na análise de um conjunto de 1605 genes do cgMLST usando a plataforma *Genome Comparator* (disponível em PubMLST.org). As setas indicam as estirpes MenB que sofreram alteração capsular de C para B.

### 3.4.2 Serogrupo Y

A análise filogenética indicou o caráter clonal das estirpes MenY. Foi predominante o cc ST23 (65,0%), maioritariamente do genótipo Y:P1.5-2,10-1:F4-1, seguido de cc103 (22,5%), maioritariamente do genótipo P1.5-1,10-46:F3-9:cc103 (figura 9). Não foi observada alteração significativa da sua distribuição anual nem por grupo etário.

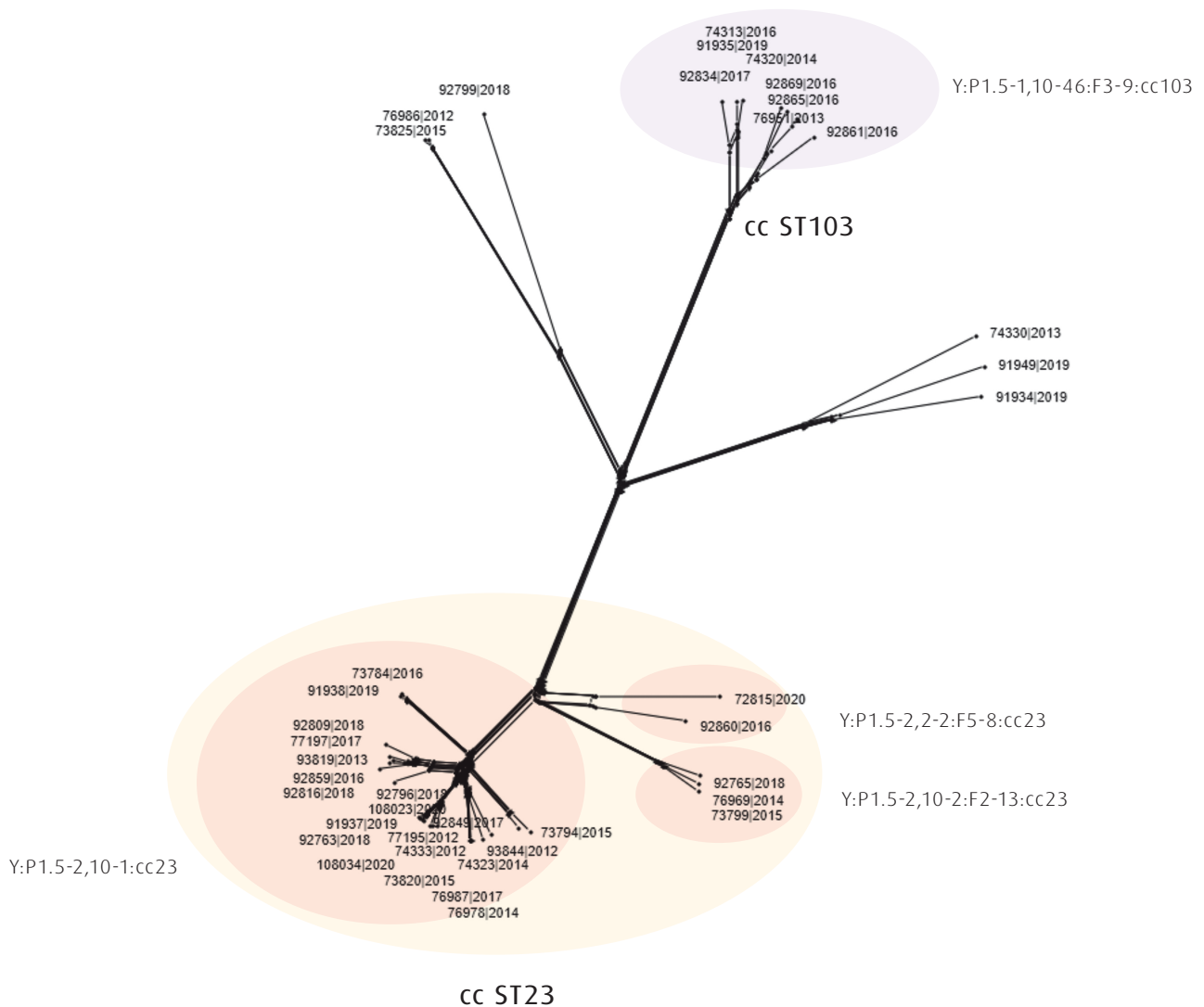
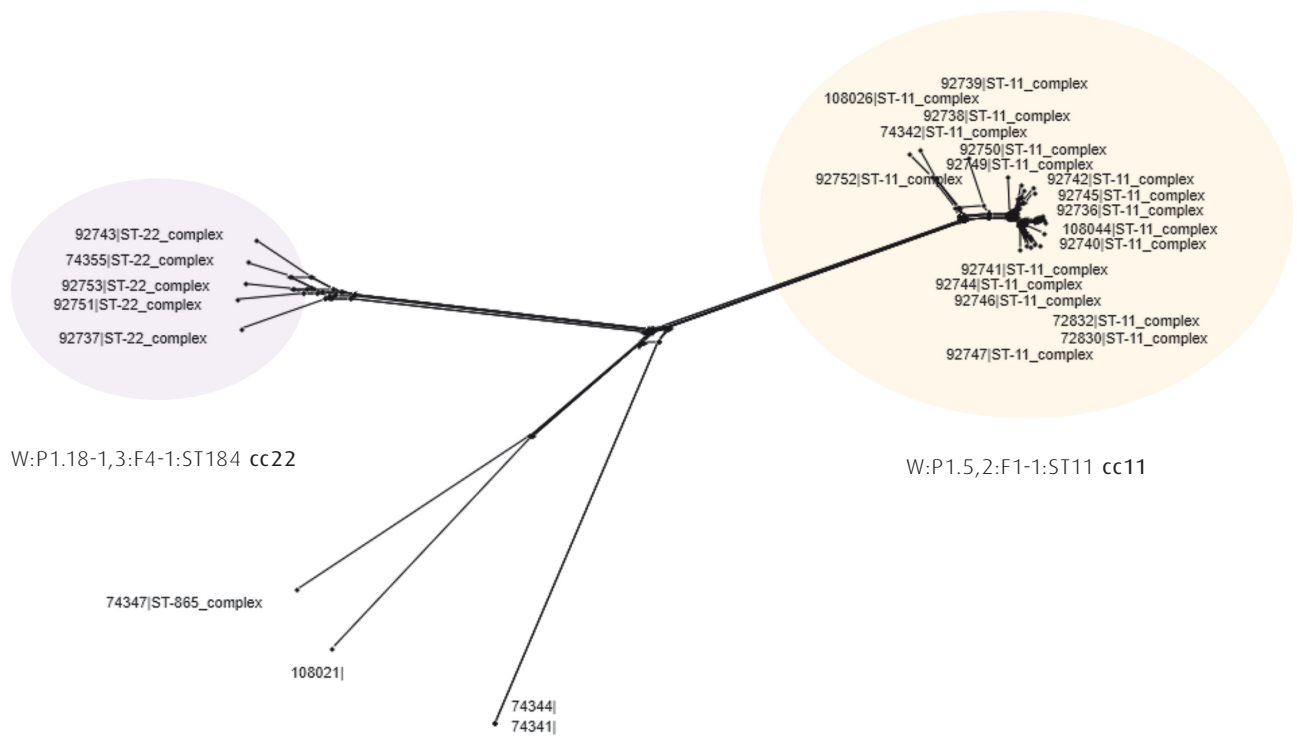


Figura 9 – Árvore filogenética de estirpes MenY isoladas em Portugal entre 2012 e 2020, estabelecida com base na análise de um conjunto de 1605 genes que constituem o esquema de cgMLST usando a plataforma *Genome Comparator*. Cada círculo sombreado representa os complexos clonais mais frequentes e as três sub-linhagens evoluídas de cc ST23.

### 3.4.3 Serogrupo W

A análise filogenética indicou o caráter clonal das estirpes MenW. Os complexos clonais cc ST11 (66,7%) e cc ST22 (18,5%) foram predominantes (figura 10). Não se observou uma distribuição temporal particular na circulação das estirpes cc ST22 (5 estirpes), com o genótipo W:P1.18-1,3-F4-1:ST184cc22. Contrariamente, as estirpes cc ST11, com o genótipo W:P1.5,2:F1-1:ST11cc11, circularam maioritariamente a partir de 2017 (16/18 estirpes), incluindo duas das três estirpes identificadas em 2020.



**Figura 10** – Árvore filogenética de estirpes MenW isoladas em Portugal entre 2003 e 2020, estabelecida com base na análise de um conjunto de 1605 genes que constituem o esquema de cgMLST usando a plataforma Genome Comparator. Cada círculo sombreado representa um complexo clonal.



### 3.5 Estimativa da cobertura de estirpes MenB pelas vacinas para serogrupo B

Para efeito de análise, e de acordo com os critérios de MenDeVar (14), estabeleceu-se o seguinte:

- Uma estirpe tem reatividade específica quando contém uma ou mais sequências com completa homologia com as sequências alélicas que codificam para as variantes antigénicas da vacina;
- Uma estirpe tem reatividade cruzada quando contém, pelo menos, uma variante antigénica com reatividade cruzada com os anticorpos induzidos pela vacina;
- Uma estirpe é não coberta pela vacina quando não contém qualquer variante antigénica considerada com reatividade específica ou cruzada;
- As estirpes de *N. meningitidis* foram designadas como previsivelmente cobertas pelas vacinas quando têm reatividade específica ou cruzada. A proporção de estirpes cobertas foi calculada tendo como denominador o total de estirpes com informação disponível sobre reatividade.

Das 254 estirpes MenB sequenciadas, em 252 as sequências tinham qualidade para análise dos genes vacinais e destas, apenas 126 (50%) tinham informação relativamente à vacina Bexsero e 148 (58,7%) tinham informação relativamente à vacina Trumenba (tabela 12).

Estimou-se que 74,6% das estirpes MenB são cobertas pela vacina Bexsero, com 54,8% de reatividade específica, e 100% pela vacina Trumenba, com 10,1% de reatividade específica (tabela 13).

Para a vacina Bexsero a proteína PorA P1.4 foi a que mais contribuiu (42,6%) para a reatividade específica dos antígenos, logo seguida do péptido NHBA\_2 (36,2%). O antígeno fHbp, com as suas múltiplas variantes, foi o que mais contribuiu para a reatividade cruzada desta vacina. Os péptidos fHbp da família A e da família B estavam presentes, respetivamente, em 53,3% e 46,7% das estirpes MenB com reatividade conhecida.

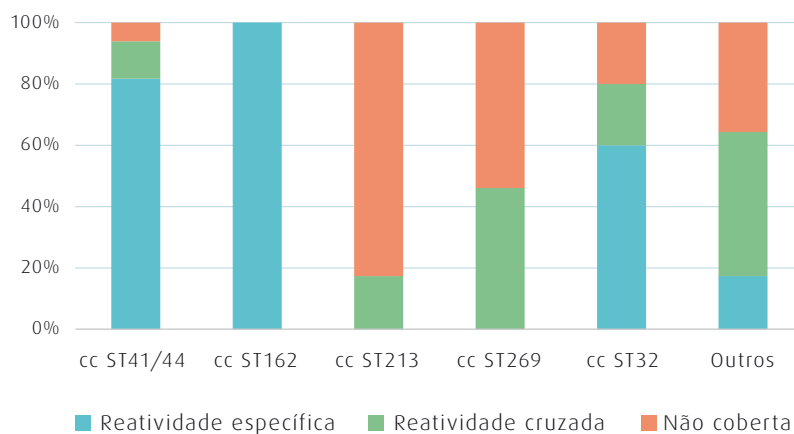
Previsivelmente, a vacina Bexsero cobre 93,8% das estirpes MenB do complexo clonal cc ST41/44, o mais frequente em Portugal. Contrariamente, as estirpes cc ST213 foram as menos cobertas por esta vacina, previsivelmente com uma cobertura de 17,6% (tabela 14, figura 12).

**Tabela 13** – Número e percentagem de estirpes invasivas MenB previsivelmente cobertas pelas vacinas para MenB, em Portugal, 2012-2020.

Tipo de reatividade	Bexsero		Trumenba	
	N	%	N	%
Reatividade específica	69	54,8	15	10,1
Reatividade cruzada	25	19,8	133	89,9
Não coberta	32	25,4	0	0,0

**Tabela 14** – Número e percentagem de estirpes invasivas MenB previsivelmente cobertas e não cobertas pela vacina Bexsero, por complexo clonal, em Portugal, 2012-2020.

Complexo clonal	Reatividade específica		Reatividade cruzada		Não coberta	
	N	%	N	%	N	%
cc ST41/44	40	81,6	6	12,2	3	6,1
cc ST162	20	100,0	0	0,0	0	0,0
cc ST213	0	0,0	3	17,6	14	82,4
cc ST269	0	0,0	6	46,2	7	53,8
cc ST32	6	60,0	2	20,0	2	20,0
Outros	3	17,6	8	47,1	6	35,3



**Figura 12** – Percentagem de estirpes invasivas MenB previsivelmente cobertas, com reatividade cruzada e não cobertas pela vacina Bexsero, por complexo clonal, em Portugal, 2012-2020.

### 3.6 Estudo de suscetibilidade aos antibióticos

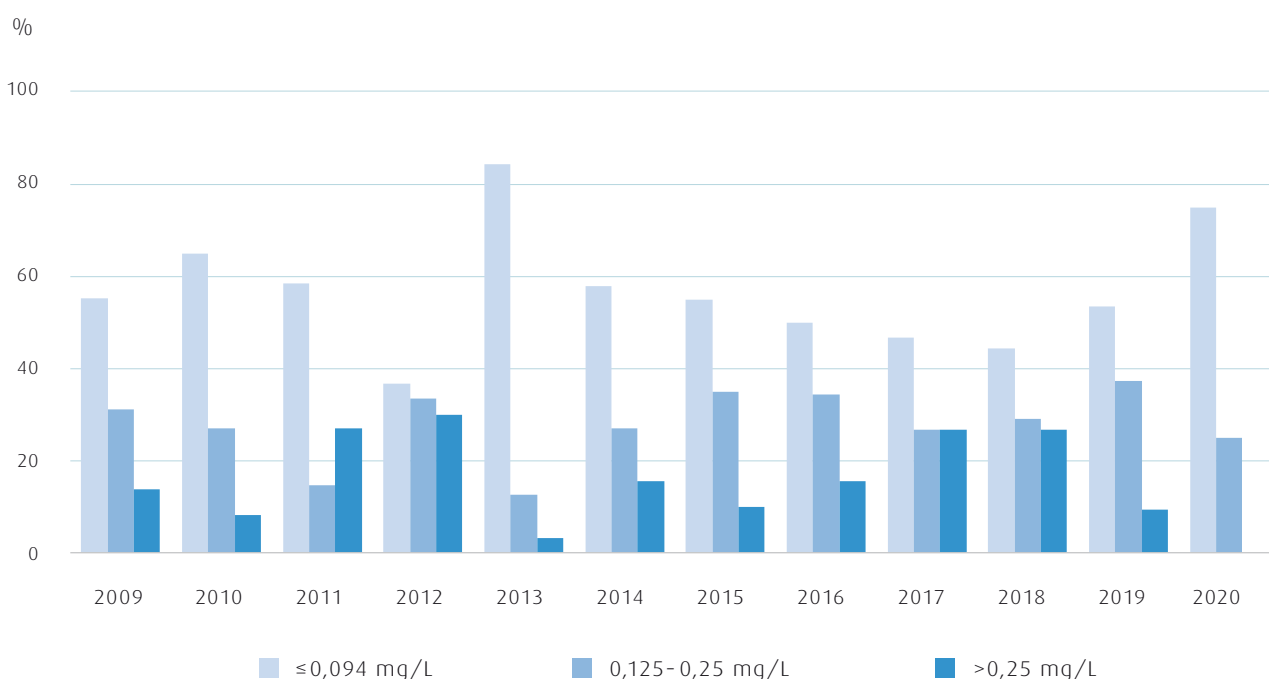
Os antibióticos estudados foram os usados na profilaxia de contactos (rifampicina e ciprofloxacina) e os usados no tratamento (ceftriaxone e penicilina). O período em análise decorreu entre 2009, ano a partir do qual se estudou por rotina a suscetibilidade dos meningococos aos antibióticos, e 2020.

Não se observou nenhuma estirpe resistente ao ceftriaxone, nem oscilações significativas nos valores de CIM, que variaram entre  $\leq 0,002$  mg/L (58,5%) e 0,047 mg/L (0,5%).

As estirpes estudadas foram maioritariamente sensíveis à ciprofloxacina, com valores de CIM  $\leq 0,008$  mg/L (97,1%). Entre 2012 e 2017 foram identificadas três estirpes MenB resistentes à ciprofloxacina, com CIM de 0,125 mg/L (em 2012), CIM de 0,38 mg/L (em 2016) e CIM de 0,08 mg/L (em 2017).

Entre 2015 e 2018 foram identificadas quatro estirpes MenB com resistência à rifampicina: duas estirpes, isoladas em 2015 e 2018, com CIM  $> 32$  mg/L (com e sem mutações no alelo *rpoB* associadas a resistência, respetivamente), duas estirpes isoladas em 2017 e 2018 com CIM de 0,38 mg/L e 1,02 mg/L, respetivamente.

No período em análise não se observaram variações significativas relativamente à susceptibilidade dos meningococos à penicilina (figura 13). De acordo com os critérios do EUCAST, os valores de CIM interpretados como “sensível” e “intermédio” tem variado ao longo do tempo, tendo-se mantido o valor de CIM  $> 0,25$  mg/L como o interpretável como resistente.



**Figura 13** – Evolução da proporção de estirpes de *N. meningitidis* sensíveis e resistentes à penicilina (CIM  $> 0,25$  mg/L), observada em Portugal entre 2009 e 2020.

### 3.7 Óbitos

Entre 2003 e 2020 registaram-se 118 óbitos, 86 em casos confirmados e 32 em casos possíveis/prováveis. A taxa de letalidade (no total de casos) variou entre 2,2% (em 2010) e 10,6% (em 2003), com um valor médio de 7,1% (tabela 15).

A taxa de letalidade foi mais elevada entre os casos possíveis/prováveis (11,7%) do que entre os casos confirmados (6,2%) (tabela 16).

Do total de 86 óbitos em casos confirmados de DIM, a maioria ocorreu por estirpes do serogrupo B, o mais incidente (tabela 17), contudo, a letalidade por MenB é a mais baixa comparativamente à letalidade por outros serogrupos (tabela 18).

**Tabela 15** – Número de óbitos em casos confirmados, em casos possíveis/prováveis e total de óbitos por DIM, por ano, em Portugal, 2003 e 2020.

Ano	Óbitos em casos confirmados	Óbitos em casos possíveis/prováveis	Total de óbitos	Taxa de letalidade (%)
2003	11	11	22	10,6
2004	5	3	8	4,4
2005	8	3	11	6,5
2006	7	4	11	8,3
2007	7	4	11	9,4
2008	2	3	5	6,3
2009	3	2	5	6,2
2010	2	0	2	2,2
2011	7	1	8	9,5
2012	2	0	2	2,7
2013	3	1	4	5,4
2014	5	0	5	9,1
2015	6	0	6	8,7
2016	2	0	2	4,7
2017	4	0	4	8,0
2018	6	0	6	10,0
2019	2	0	2	3,4
2020	4	0	4	10,0
Total	86	32	118	7,1

**Tabela 16** – Número de casos, óbitos e taxa de letalidade, em casos confirmados, em casos possíveis/prováveis e no total de casos notificados de doença invasiva meningocócica, por ano, em Portugal, 2003-2020.

Ano	Casos confirmados			Casos possíveis/prováveis			Total de casos		
	Óbitos	Casos	Letalidade (%)	Óbitos	Casos	Letalidade (%)	Óbitos	Casos	Letalidade global (%)
2003	11	146	7,5	11	62	17,7	22	208	10,6
2004	5	125	4,0	3	57	5,3	8	182	4,4
2005	8	137	5,8	3	32	9,4	11	169	6,5
2006	7	103	6,8	4	29	13,8	11	132	8,3
2007	7	98	7,1	4	19	21,1	11	117	9,4
2008	2	63	3,2	3	16	18,8	5	79	6,3
2009	3	67	4,5	2	14	14,3	5	81	6,2
2010	2	82	2,4	0	7	0,0	2	89	2,2
2011	7	78	9,0	1	6	16,7	8	84	9,5
2012	2	69	2,9	0	7	0,0	2	76	2,6
2013	3	61	4,9	1	12	8,3	4	73	5,5
2014	5	54	9,3	0	1	0,0	5	55	9,1
2015	6	66	9,1	0	3	0,0	6	69	8,7
2016	2	42	4,8	0	1	0,0	2	43	4,7
2017	4	48	8,3	0	2	0,0	4	50	8,0
2018	6	59	10,2	0	1	0,0	6	60	10,0
2019	2	57	3,5	0	1	0,0	2	58	3,4
2020	4	37	10,8	0	3	0,0	4	40	10,0
Total	86	1392	6,2	32	273	11,7	118	1665	7,1

**Tabela 17** – Número de óbitos em casos confirmados de DIM, por serogrupo de *N. meningitidis*, em Portugal, 2003-2020.

Ano de início de sintomas	Grupo B	Grupo C	Grupo W	Grupo Y	NGA	Desc.
2003	6	2	1	0	1	1
2004	3	1	1	0	0	0
2005	5	2	0	0	0	1
2006	6	1	0	0	0	0
2007	5	0	0	0	0	2
2008	2	0	0	0	0	0
2009	3	0	0	0	0	0
2010	0	1	0	0	0	1
2011	2	1	0	2	0	2
2012	1	0	0	0	0	1
2013	2	1	0	0	0	0
2014	2	1	0	2	0	0
2015	3	1	0	2	0	0
2016	2	0	0	0	0	0
2017	2	0	1	0	0	1
2018	5	1	0	0	6	0
2019	1	0	0	0	1	0
2020	2	1	0	1	0	0
Total	52	13	3	7	2	9

**Tabela 18** – Proporção de estirpes de cada serogrupo responsáveis por óbito em casos confirmados de DIM, em Portugal, 2003-2020.

Serogrupo	Letalidade (%)
B	5,37
C	9,63
W	8,33
Y	9,72

Quando analisada por grupo etário, entre 2003 e 2020 o valor mais baixo da taxa de letalidade observou-se no grupo dos 15 a 19 anos (3,8%) a partir do qual a taxa de letalidade é crescente, atingindo um valor médio de 13,6% em indivíduos com idade superior ou igual a 45 anos ([figura 14](#)).

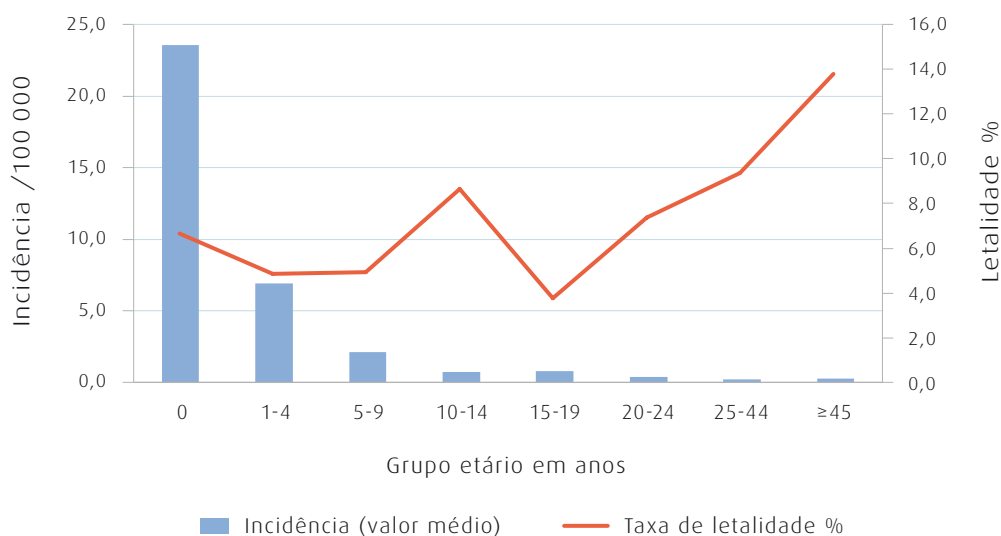


Figura 14 – Taxa de incidência da DIM e taxa de letalidade por grupo etário, em Portugal, 2003-2020.

A análise da letalidade por serogrupo e grupo etário, na última década (2011-2020), indicou que a letalidade da DIM por MenY é a mais elevada relativamente a outros serogrupos, associada a doentes com idade superior a 5 anos. Contrariamente, a letalidade da DIM por MenB foi a mais baixa e os doentes que registaram uma maior proporção de óbitos foram as crianças com idade até 14 anos e os adultos com idade superior ou igual a 45 anos (tabela 19 e tabela 20). A análise

da letalidade da DIM por MenC e MenW tem limitações não só pelo pequeno número de casos registados no período em análise, mas também pelo padrão atípico da distribuição etária dos casos. A DIM por MenW registou apenas um óbito, num doente com 88 anos de idade (7,7% dos doentes com idade superior ou igual a 45 anos). A letalidade da DIM por MenC foi elevada, registou-se num doente de 11 anos e em adultos com idade superior a 42 anos (tabela 19 e tabela 20).

Tabela 19 – Taxa de letalidade da DIM por serogrupo de *N. meningitidis* e por grupo etário, em Portugal, 2011-2020.

Grupo etário	Grupo B		Grupo C		Grupo Y		Grupo W	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<1	9	7,8%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
1-4	5	4,8%	–	NA	0	0,0%	0	0,0%
5-9	2	5,0%	–	NA	2	33,3%	0	0,0%
10-14	3	27,3%	1	100,0%	0	0,0%	–	NA
15-19	0	0,0%	–	NA	1	25,0%	–	NA
20-24	0	0,0%	0	0,0%	1	33,3%	–	NA
25-44	0	0,0%	1	16,7%	0	0,0%	–	NA
$\geq 45$	3	4,9%	4	28,6%	3	25,0%	1	7,7%

NA = não aplicável, sem casos de DIM no grupo etário

Tabela 20 – Caracterização dos casos de DIM com óbito, registados em Portugal, de 2011-2020.

Ano de início de sintomas	Grupo etário (em anos)	Quadro clínico	Serogrupo	Complexo Clonal (MLST)	Classificação do caso
2011	<1	Sépsis	B	Desconhecido	confirmado
		Meningite	B	cc ST213	confirmado
	5-9	Meningite	Desconhecido	Desconhecido	confirmado
		Meningite	Y	cc ST175	confirmado
	10-14	Sépsis	C	Desconhecido	confirmado
	20-24	Meningite	Y	cc ST23	confirmado
>45	Sépsis	Desconhecido	Desconhecido	confirmado	
	Meningite	Desconhecido	Desconhecido	possível	
2012	<1	Pneumonia e sépsis	B	cc ST41/44	confirmado
	>45	Sépsis	Desconhecido	Desconhecido	confirmado
2013	<1	Sépsis	B	cc ST41/44	confirmado
		Sépsis	B	Desconhecido	confirmado
	>45	Meningite	C	cc ST11	confirmado
		Meningite	Desconhecido	Desconhecido	possível
2014	1-4	Sépsis	B	Desconhecido	confirmado
	5-9	Meningite	Y	cc ST23	confirmado
	10-14	Sépsis	B	cc ST41/44	confirmado
	>45	Sépsis	C	cc ST60	confirmado
		Meningite	Y	cc ST103	confirmado
2015	1-4	Meningite	B	cc ST213	confirmado
	5-9	Meningite	B	cc ST41/44	confirmado
	15-19	Meningite	Y	cc ST23	confirmado
	>45	Sépsis	C	cc ST60	confirmado
		Meningite	Y	ST10346	confirmado
		Sépsis	B	cc ST18	confirmado
2016	<1	Sépsis	B	cc ST41/44	confirmado
	1-4	Sépsis	B	cc ST162	confirmado
2017	<1	Meningite	B	Desconhecido	confirmado
	>45	Sépsis	B	cc ST162	confirmado
		Sépsis	Desconhecido	Desconhecido	confirmado
		Sépsis	W	cc ST11	confirmado
2018	<1	Sépsis	B	cc ST41/44	confirmado
		Meningite + sépsis	B	cc ST32	confirmado
	1-4	Sépsis	B	cc ST41/44	confirmado
	5-9	Meningite	B	cc ST41/44	confirmado
	10-14	Meningite + sépsis	B	cc ST162	confirmado
	>45	Sépsis	C	cc ST11	confirmado
2019	1-4	Meningite	B	cc ST60	confirmado
	>45	Pneumonia e sépsis	Sem cápsula	cc ST198	confirmado
2020	10-14	Sépsis	B	cc ST32	confirmado
	25-44	Meningite + sépsis	C	cc ST1157	confirmado
	>45	Meningite + sépsis	Y	cc ST23	confirmado
		Sépsis	B	cc ST461	confirmado



4

# Discussão



## 4. Discussão

A confirmação de casos de DIM e a subsequente caracterização de estirpes é essencial para garantir a qualidade dos dados do sistema de vigilância epidemiológica da DIM, o qual contribui para a fundamentação de políticas de prevenção e controlo, bem como para a monitorização do impacto das políticas implementadas.

No período de 18 anos em análise, entre 2003 e 2020, observou-se uma tendência crescente na proporção de casos de DIM com confirmação laboratorial (figura 1), o que, em si só, contribui para uma melhoria dos dados de vigilância.

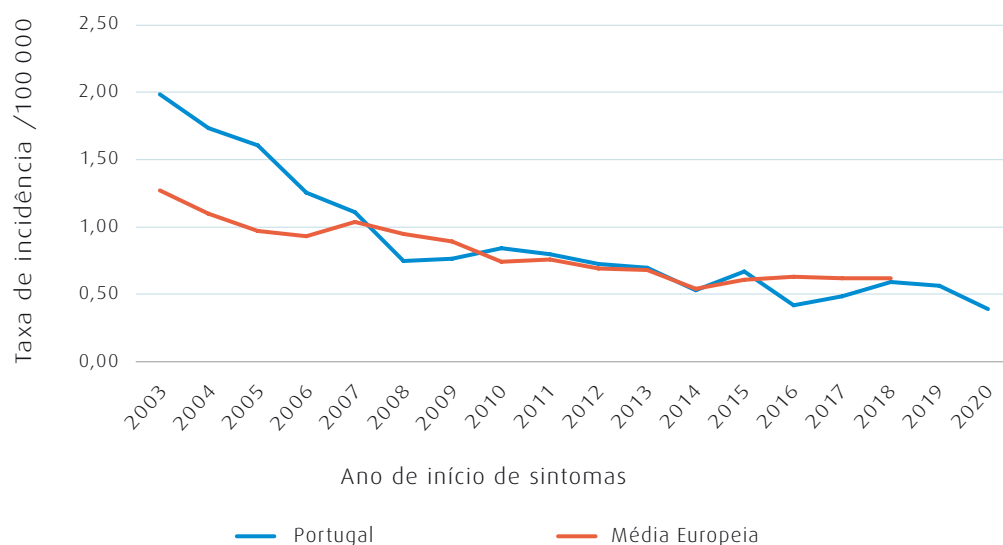
No ano 2020, devido à implementação de medidas de controlo das infeções de transmissão por via respiratória para controlo da pandemia por COVID-19, o número de casos de DIM decresceu de forma atípica, o que impossibilitou a valorização dos resultados registados neste ano.

### 4.1 Taxa de incidência global e por grupo etário

Em Portugal observou-se uma tendência decrescente da incidência da DIM por todos os serogrupos, no início do período em análise devido ao decréscimo de estirpes MenC e, posteriormente, devido ao decréscimo de estirpes MenB. A mesma tendência tem vindo a ser observada no conjunto dos países europeus notificadores ao TESSy (figura 15).

Em termos de distribuição etária, a DIM apresentou uma maior incidência nos primeiros anos de vida, sendo o maior número de casos registado em crianças com menos 12 meses de vida, e ainda elevado no grupo etário de 1 a 4 anos. A partir desta idade a incidência é baixa.

O aumento do número de casos de DIM em adultos com idade superior ou igual a 25 anos, observado a partir de 2015, deve ser analisado com prudência, uma vez que pode resultar da melhoria do sistema de notificação com a entrada em vigor do SINAVE, em janeiro de 2015.



**Figura 15** – Evolução da incidência de DIM observada em Portugal e nos 29 países europeus notificadores ao TESSy, ECDC (valores médios dos países europeus), no período entre 2003 e 2020. A partir de 2010 os dados europeus referem-se apenas a casos confirmados de DIM.

## 4.2 Taxa de incidência global e por grupo etário

A análise comparativa das estirpes invasivas responsáveis por DIM em Portugal no período de 18 anos, entre 2003 e 2020, indicou que as estirpes do serogrupo B têm sido sempre as mais predominantes (tabela 3, figura 4). A tendência decrescente na incidência da DIM por serogrupo B observada desde 2007 é mais acentuada em crianças com idade inferior a 12 meses e de 1 a 4 anos. Esta tendência foi também observada no conjunto dos 29 países europeus notificadores ao TESSy (13) e pode corresponder à história natural da doença, devido a alterações cíclicas de estirpes circulantes com diferente potencial epidémico, ou resultar de políticas de prevenção e controlo da DIM com o uso de vacinas. Em Portugal, as vacinas contra MenB foram introduzidas no mercado em 2014, a vacina Bexsero, e em 2017 a vacina Trumenba, aprovadas para serem administradas em crianças a partir de dois meses de idade ou 10 anos, respetivamente, utilizadas por iniciativa médica, até à introdução da vacina Bexsero no PNV, em outubro de 2020. Importa agora avaliar o impacto da vacinação, tendo em conta as taxas de cobertura vacinal por grupo etário ao longo do tempo.

As alterações capsulares (*switching capsular*) observadas em MenB podem ocorrer em estirpes de qualquer outro serogrupo. São eventos genéticos esperados que se acumulam no genoma, numa espécie bacteriana com grande capacidade de transformação e recombinação genética, que ocorrem durante o período de co-colonização da nasofaringe com outras neissérias, devido à aquisição de material genético do meio. Estes eventos não são devidos à pressão das vacinas e, por não serem frequentes, não comprometem o seu uso.

Devido ao controlo da DIM por MenC, a DIM por MenY passou a ser a segunda mais frequente em Portugal a partir de 2011 e a sua distribuição por grupos etários foi semelhante à DIM por todos os serogrupos. Estas estirpes são emergentes na Europa desde o início dos anos 2000 e têm um carácter clonal (cc ST-23).

Embora as estirpes MenW sejam pouco frequentes em Portugal, a partir de 2017 observou-se um aumento de casos de DIM por MenW, coincidente com o aparecimento dos primeiros casos de cc11 em Portugal, inicialmente em adultos e, a partir de 2018, também em crianças com idade inferior a 5 anos. Este aumento foi observado já em 2014, no conjunto dos países europeus notificadores ao TESSy, devido à emergência de estirpes hipervirulentas com origem na linhagem sul-americana.

Desde 2007 têm sido observados apenas casos esporádicos de DIM por MenC, afetando maioritariamente adultos não vacinados. Este decréscimo acentuado do número de casos de DIM por MenC resultou da introdução da vacina MenC no Programa Nacional de Vacinação (PNV) português em 2006 e da campanha de vacinação até aos 18 anos de idade (coortes de nascidos a partir de 1989, inclusive) que decorreu entre 2006 e 2008. Em 2010 registou-se uma falência vacinal numa criança com 8 anos de idade. Em 2014 registou-se um caso de DIM por MenC numa criança não vacinada, com menos de 12 meses (não elegível para vacinação segundo o PNV em vigor à época).

## 4.3 Caracterização de génotipos

As estirpes MenB são as que têm evidenciado a maior diversidade de génotipos. Os complexos clonais cc ST41/44 e cc ST213 têm sido os mais frequentes e, apesar de ser ainda curto o período

de utilização das vacinas para MenB, estas não parecem ter impacto nos genótipos circulantes de estirpes invasivas.

Contrariamente às estirpes MenB, as estirpes invasivas dos serogrupos W, Y e C têm um carácter clonal, sendo identificados, maioritariamente, complexos clonais hipervirulentos. À semelhança do que se passa nos restantes países europeus, o complexo clonal ST23 é o mais frequente nas estirpes MenY isoladas em Portugal. A prevalência crescente deste genótipo está documentada nos Estados Unidos da América desde 2006, emergiu progressivamente na Europa a partir de 2008 e foi identificado pela primeira vez em Portugal em 2009 (ausência de dados nos anos anteriores). O aumento progressivo do número de estirpes cc ST23 sugere tratar-se de um novo clone bem-adaptado e endémico.

Os casos de DIM por MenW foram residuais em Portugal até 2016. A partir de 2017 observou-se um aumento do número de casos cc ST11. Um estudo filogenético com base no core genome indicou que todas as estirpes portuguesas MenW cc ST11 isoladas a partir de 2017 pertenciam às sublinhagens Original UK e UK 2013, emergentes de uma nova linhagem do cc ST11 identificada primeiramente em 2009 em países da América do Sul (15). Estas estirpes estão associadas a doença com uma apresentação clínica atípica e elevada taxa de letalidade e têm-se dispersado um pouco por todo o mundo. Vários países europeus, nomeadamente Reino Unido, Holanda, França, Suíça ou Suécia, identificaram estirpes invasivas desta linhagem sul-americana alguns anos antes da sua deteção em Portugal e reportaram deste então um rápido e acentuado aumento do número de casos de DIM por MenW (16-19). Para prevenção da DIM por MenW, vários países implementaram políticas de vacinação para controlo da expansão das linhagens híper endémicas e híper virulentas de MenW (20,21).

As estirpes MenC identificadas no período de 18 anos em análise, foram maioritariamente cc ST11. Dados publicados na base de dados PubMLST.org indicam que este complexo clonal já circulava em Portugal em 2000. Na mesma base de dados observa-se que as estirpes MenC cc ST8, hipervirulentas e associadas a uma elevada taxa de letalidade, circulavam em Portugal também já em 2000. Dados do Sistema Nacional de Vigilância da DIM indicam que a circulação deste complexo clonal não é detetado desde 2006.

Quando da alteração do esquema vacinal da vacina MenC no PNV, em 2012, passando de 3 doses (aos 3, 5 e 15 meses de idade) para uma dose única aos 12 meses de idade, com base no pressuposto de existir imunidade de grupo, a Comissão Técnica de Vacinação (CTV) recomendou estudos de avaliação da taxa de portadores na população de adolescentes e adultos, e estudos de avaliação da prevalência de anticorpos bactericidas séricos (SBA) para MenC, com o objetivo de avaliar o risco de transmissão de *N. meningitidis* na comunidade. Os estudos de portadores têm vindo a ser realizados em amostras populacionais de estudantes universitários em Portugal (22,23). O estudo de seroprevalência de anticorpos para MenC foi realizado no laboratório de referência, numa amostra representativa da população portuguesa com idade entre 2 e 65 anos em 2015-2016. Este estudo indicou que 31,1% da população estudada tinha um nível protector de SBA, sendo a percentagem mais elevada observada em adolescentes e adultos jovens (44,7% a 53,5%) e a mais baixa observada em crianças com 2 a 4 anos de idade, vacinadas com 1 dose, aos 12 meses de idade (15,5%) (24). À data, estes resultados não parecem ter repercussão na incidência de MenC, uma vez que se mantém esporádica, ocorrendo em adultos não vacinados.

#### 4.4 Cobertura de estirpes pelas vacinas para serogrupo B

A vacinação é a melhor estratégia de controlo da DIM. As vacinas baseadas em polissacáridos capsulares conjugados com uma proteína transportadora são serogrupo específicas e estão disponíveis para os serogrupos A, C, W e Y. A mesma abordagem não foi possível no desenvolvimento de vacinas para MenB devido à baixa imunogenicidade da cápsula e potenciais riscos de doença autoimune, devido à semelhança entre o ácido polissálico capsular e os resíduos glicosil de proteínas de adesão das células neuronais humanas (25).

A vacinologia reversa, uma nova abordagem de base genómica, e a proteómica permitiram identificar proteínas subcapsulares capazes de induzir a produção de anticorpos bactericidas séricos (26), a base para o desenvolvimento das vacinas Bexsero e Trumenba, respetivamente. A vacina quatro componente Bexsero contém duas proteínas recombinantes de fusão, Neisserial heparina-binding antigen-GNA1030 (NHBA, péptido 2) e factor H binding protein-GNA2091 (fHbp, péptido 1), a proteína recombinante Neisserial adhesin A (NadA, péptido 8) e vesículas de membrana externa da estirpe neozelandesa (NZ OMV) com a porina PorA 1.4 (27). A vacina bivalente Trumenba contém fHbp péptido 45, da subfamília A e fHbp péptido 55, da subfamília B (28).

A estimativa de base genómica da cobertura de estirpes pela vacina Bexsero indicou que 74,6 % das estirpes do serogrupo B são previsivelmente cobertas pela vacina. As estirpes dos complexos clonais mais frequentes, cc ST41/44 e cc ST213, foram as que mostraram ter a maior (93,8%) e a menor (17,6%) homologia com os antigénios da vacina, respetivamente. Estes dados não diferem significativamente dos resultados do estudo de MATS realizado com estirpes invasivas isoladas

em Portugal entre 2011 e 2015, no qual se estimou que 67,9% das estirpes estudadas eram cobertas pela vacina Bexsero e os mesmos complexos clonais representavam, igualmente, os mais e os menos cobertos (29).

A estimativa de base genómica da cobertura de estirpes do serogrupo B pela vacina Trumenba indicou que 100% das estirpes são previsivelmente cobertas, mas, não estando indicada em crianças menores de 10 anos de idade, a sua utilização no controlo da doença é pouco significativa, contudo tem sido utilizada com sucesso no controlo de surtos.

Estas estimativas não representam fielmente o nível de proteção conferido pelas vacinas, uma vez que o nível e persistência de anticorpos induzidos pelas vacinas dependem de fatores individuais, bacterianos e dos esquemas vacinais adotados.

Considerando que as proteínas utilizadas em todas as vacinas contra MenB estão presentes na membrana externa de *N. meningitidis*, independentemente do serogrupo capsular, é esperado que estirpes não serogrupo B sejam cobertas por estas vacinas. Um estudo de estimativa da cobertura de estirpes não MenB isoladas em Portugal indicou uma boa eficácia destas vacinas na prevenção da DIM por outros serogrupos (30). A vacina Bexsero mostrou proteger da infeção por MenW cc ST11 (100% de cobertura de estirpes, com reatividade cruzada) e ter pouco potencial para outros serogrupos. Contrariamente, a vacina Trumenba mostrou não proteger da DIM por MenW e ter reatividade cruzada com todas as restantes estirpes estudadas, nomeadamente MenY cc23.

As vacinas proteicas contra DIM não promovem imunidade de grupo e a persistência de anticorpos bactericidas é ainda mal conhecida, pelo que as vacinas polisacarídicas conjugadas são uma melhor abordagem para esta doença.

Sendo elevado (cerca de metade) o número de estirpes para as quais não existe informação suficiente para se fazer uma estimativa de base genómica da sua cobertura pelas vacinas disponíveis em Portugal, são necessários mais estudos de correlação de dados de imunogenicidade e de sequências alélicas para melhorar este conhecimento.

## 4.5 Óbitos

No período de 2003 a 2020, a taxa média de letalidade registada em Portugal no total de casos notificados de DIM (confirmados, possíveis/prováveis) foi de 7,1%, valor próximo da letalidade reportada pelos 29 países europeus notificadores ao TESSy que foi em média, no período entre 2003 e 2018, de 9,1% (13).

Entre 2003 e 2020, 32 óbitos registaram-se em casos sem confirmação laboratorial e 9 óbitos registaram-se em casos de DIM confirmada laboratorialmente sem identificação do serogrupo. Este fenómeno pode estar associado a doença mais grave, com uma evolução mais rápida, em que não foi possível a recolha atempada de amostra para confirmação do caso ou caracterização da estirpe. Nos últimos sete anos não se registaram óbitos em casos não confirmados e apenas um serogrupo não foi identificado, o que pode significar melhoria do sistema de notificação.

De acordo com o esperado, as mais elevadas taxas de letalidade observadas entre 2003 e 2020 registaram-se em indivíduos com idade igual ou superior a 45 anos. O serogrupo B, o mais frequente no período em análise, esteve associado à mais baixa taxa de letalidade (5,37%). O serogrupo Y, o segundo mais frequente, foi o mais letal (9,72%).

Não existem dados sobre a percentagem e tipo de sequelas nos sobreviventes.



5

# Conclusões



## 5. Conclusões

Os dados epidemiológicos apresentados neste relatório devem ser uma base importante de apoio à tomada de decisão no controlo da DIM em Portugal e evidenciam a importância do Sistema de Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Invasiva Meningocócica em Portugal. O trabalho realizado conta com uma grande equipa que inclui clínicos e patologistas clínicos hospitalares, o laboratório nacional de referência de *N. meningitidis* no INSA e diversas outras entidades da área da saúde, coordenadas pela Direção-Geral da Saúde, que têm cooperado eficazmente na partilha de informação, de forma a possibilitar uma rápida intervenção no terreno para controlo dos casos de DIM. São tarefas essenciais a notificação de casos, o envio de material biológico ao laboratório de referência para caracterização molecular e a partilha de informação.

A melhoria dos dados de epidemiologia molecular conseguida ao longo do tempo em muito se deve ao aparecimento contínuo de novas tecnologias, nomeadamente de sequenciação de nova geração, e à capacidade que o laboratório de referência tem tido de as integrar na sua rotina. Para essa melhoria também tem contribuído a participação do laboratório de referência na rede europeia EU-IBD, coordenada pelo ECDC, que tem possibilitado formação técnica contínua e a partilha de conhecimentos entre os parceiros. Esta capacitação permite, nomeadamente, detetar e caracterizar genótipos emergentes de meningococos e monitorizar a sua dispersão no país, bem como fazer estudos de eficácia das vacinas contra MenB através da análise *in silico* da homologia dos antígenos bacterianos com os antígenos vacinais.

A tendência decrescente da taxa de incidência da DIM que se tem observado em Portugal, em linha com a tendência observada no conjunto dos países europeus notificadores ao TESSy, em muito se deve às políticas de vacinação implementadas. Além das vacinas incluídas no PNV, existem outras no mercado livre utilizadas por iniciativa médica. É, pois, cada vez mais importante monitorizar o impacto da utilização das vacinas, quer na incidência da doença quer na diversidade da população bacteriana.

A vigilância da DIM continua a ser de grande importância e um enorme desafio face a uma espécie bacteriana com elevada competência natural de troca de material genético que leva à emergência constante de novos genótipos, alguns dos quais com elevado potencial epidémico (4). Esta tarefa só é possível de levar a cabo com o envolvimento de todos os intervenientes no Sistema de Vigilância.



## Referências bibliográficas

1. DGS. Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Meningocócica. Circular Normativa 13/DEP de 05-09-02. Direção-Geral da Saúde, Ministério da Saúde; 2002.
2. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *haemophilus influenzae*. CDC, WHO Manual, 2 nd Edition, 2011.
3. Molling P, Jacobsson S, Bäckman A, Olcén P. Direct and rapid identification and genogrouping of meningococci and porA amplification by LightCycler PCR. J Clin Microbiol. 2002 Dec;40(12):4531-5. doi: 10.1128/JCM.40.12.4531-4535.2002. PMID: 12454147; PMCID: PMC154616.
4. Yazdankhah SP, Kriz P, Tzanakaki G, Kremastinou J, Kalmusova J, Musilek M, Alvestad T, Jolley KA, Wilson DJ, McCarthy ND, Caugant DA, Maiden MC. Distribution of serogroups and genotypes among disease-associated and carried isolates of *Neisseria meningitidis* from the Czech Republic, Greece, and Norway. J Clin Microbiol. 2004 Nov;42(11):5146-53. doi: 10.1128/JCM.42.11.5146-5153.2004. PMID: 15528708; PMCID: PMC525265.
5. Jolley KA, Brehony C, Maiden MCJ. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. FEMS Microbiol Rev. 2007 Jan; 31(1):89-96. doi: 10.1111/j.1574-6976.2006.00057.x. Epub 2006 Dec 1. PMID: 17168996.
6. Bratcher HB, Corton C, Jolley KA, Parkhill J, Maiden MC (2014) A gene-by-gene population genomics platform: de novo assembly, annotation and genealogical analysis of 108 representative *Neisseria meningitidis* genomes. BMC genomics 15(1):1138. doi: 10.1186/1471-2164-15-1138. PMID: 25523208; PMCID: PMC4377854.
7. Ribeiro-Gonçalves B, Francisco AP, Vaz C, Ramirez M, Carriço JA. PHYLOViZ Online: web-based tool for visualization, phylogenetic inference, analysis and sharing of minimum spanning trees. Nucleic Acids Res. 2016 Jul 8;44(W1):W246-51. doi: 10.1093/nar/gkw359. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27131357; PMCID: PMC4987911.
8. EU-IBIS. Invasive *N. meningitidis* in Europe 2006. European Invasive Bacterial Infections Surveillance Network; 2007. Disponível em: [http://www.hpa-bioinformatics.org.uk/euibis/documents/2006\\_meningo.pdf](http://www.hpa-bioinformatics.org.uk/euibis/documents/2006_meningo.pdf).
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2011. Stockholm: ECDC; 2013.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2015.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
13. ECDC Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>. Acedido em 13 de Dezembro de 2021.
14. Rodrigues CMC, Jolley KA, Smith A, Cameron JC, Feavers IM, Maiden MCJ. Meningococcal Deduced Vaccine Antigen Reactivity (MenDeVAR) Index: a Rapid and Accessible Tool That Exploits Genomic Data in Public Health and Clinical Microbiology Applications. J Clin Microbiol. 2020 Dec 17;59(1):e02161-20. doi: 10.1128/JCM.02161-20. PMID:33055180; PMCID: PMC7771438.

15. Bettencourt C, Nunes A, Gomes JP, Simões MJ. Genomic surveillance of *Neisseria meningitidis* serogroup W in Portugal from 2003 to 2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Nov 17. doi: 10.1007/s10096-021-04371-7. Epub ahead of print. PMID: 34787749.
16. Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Increase in Endemic *Neisseria meningitidis* Capsular Group W Sequence Type 11 Complex Associated With Severe Invasive Disease in England and Wales. *Clin Infect Dis*. 2015 60(4):578-85. doi: 10.1093/cid/ciu881. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25389259.
17. Knol MJ, Hahné SJM, Lucidarme J, Campbell H, de Melker HE, Gray SJ, Borrow R, Ladhani SN, Ramsay ME, van der Ende A. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study. *Lancet Public Health*. 2017 Oct;2(10):e473-e482. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30157-3. Epub 2017 Aug 24. PMID: 29253430.
18. Hong E, Barret AS, Terrade A, Denizon M, Antona D, Aouiti-Trabelsi M, Deghmane AE, Parent du Châtelet I, Levy-Bruhl D, Taha MK. Clonal replacement and expansion among invasive meningococcal isolates of serogroup W in France. *J Infect*. 2018 Feb;76(2):149-158. doi: 10.1016/j.jinf.2017.10.015. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29132919.
19. Leo S, Lazarevic V, Girard M, Velasco GCG, Anson L, Gaia N, Renzi G, Cherkaoui A, Born R, Basler S, Schrenzel J. Genomic epidemiology of *Neisseria meningitidis* serogroup W in Switzerland between 2010 and 2016. *J Infect*. 2019 Sep;79(3):277-287. doi: 10.1016/j.jinf.2019.05.014. Epub 2019 May 21. PMID: 31125638.
20. Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani SN. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro Surveill*. 2015 Jul 16;20(28):21188. doi: 10.2807/1560-7917.es2015.20.28.21188. PMID: 26212140.
21. Knol MJ, Ruijs WL, Antonise-Kamp L, de Melker HE, van der Ende A. Implementation of Men-ACWY vaccination because of ongoing increase in serogroup W invasive meningococcal disease, the Netherlands, 2018. *Euro Surveill*. 2018 Apr;23(16):18-00158. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.18-00158. PMID: 29692317; PMCID: PMC5915972.
22. Finn A, Morales-Aza B, Sikora P, et al. Density Distribution of Pharyngeal Carriage of Meningococcus in Healthy Young Adults: New Approaches to Studying the Epidemiology of Colonization and Vaccine Indirect Effects. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(10):1080-1085. doi: 10.1097/INF.0000000000001237. PMID: 27228196.
23. Rodrigues F, Morales-Aza B, Christensen H, et al. Oropharyngeal Carriage of Meningococcus in Portugal by Group and Clonal Complex 6 Years After Adolescent Vaccine Campaign. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(11):1267-1269. doi: 10.1097/INF.0000000000000860. PMID: 26222062.
24. Gonçalves P, Sáez-López E, Carneiro S, Simões MJ. Seroprevalence of meningococcal serogroup C bactericidal antibodies in the Portuguese population, a decade after vaccine introduction in the National Immunisation Programme. *PLoS One*. 2021 Apr 15;16(4):e0250103. doi: 10.1371/journal.pone.0250103. PMID: 33857245; PMCID: PMC8049472.
25. Feavers IM, Pizza M. Meningococcal protein antigens and vaccines. *Vaccine*. 2009 Jun 24;27 Suppl 2:B42-50. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.05.001. Epub 2009 May 28. PMID: 19481315.
26. Rappuoli R. Reverse vaccinology. *Curr Opin Microbiol*. 2000 Oct;3(5):445-50. doi:10.1016/s1369-5274(00)00119-3. PMID: 11050440.

27. Masignani V, Pizza M, Moxon ER. The Development of a Vaccine Against Meningococcus B Using Reverse Vaccinology. *Front Immunol.* 2019 Apr 16;10:751. doi: 10.3389/fimmu.2019.00751. PMID: 31040844; PMCID: PMC6477034.
28. Sunasara K, Cundy J, Srinivasan S, Evans B, Sun W, Cook S, Bortell E, Farley J, Griffin D, Bailey Piatchek M, Arch-Douglas K. Bivalent rLP2086 (Trumenba®): Development of a well-characterized vaccine through commercialization. *Vaccine.* 2018 May 24;36(22):3180-3189. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.100. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28433330.
29. Simões MJ, Bettencourt C, De Paola R, Giuliani M, Pizza M, Moschioni M, Machado J. Predicted strain coverage of a meningococcal multi-component vaccine(4CMenB) in Portugal. *PLoS One.* 2017 May 1;12(5):e0176177. doi: 10.1371/journal.pone.0176177. eCollection 2017.
30. Bettencourt C, Nogueira P, Paulo Gomes J, João Simões M. Vaccines against *Neisseria meningitidis* serogroup B strains – What does genomics reveal on the Portuguese strain's coverage. *Vaccine.* 2022 Jun 28;S0264-410X(22)00807-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.038. Epub ahead of print. PMID: 35778280.





**\_Departamento de Doenças Infecciosas**

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Departamento de Genética Humana

Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa | Portugal

Tel.: 217 519 200

E-mail: [dgh@insa.min-saude.pt](mailto:dgh@insa.min-saude.pt)

**Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira**

Rua Alexandre Herculano, n.º 321 4000-055 Porto | Portugal

Tel.: (+351) 223 401 190

E-mail: [inforporto@insa.min-saude.pt](mailto:inforporto@insa.min-saude.pt)