



\_título:

# Doença invasiva meningocócica em Portugal Vigilância epidemiológica integrada, 2003-2012

\_subtítulo:

## Rede de Laboratórios *VigLab* – Doença Meningocócica

\_edição:  
INSA, IP

\_autores:

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

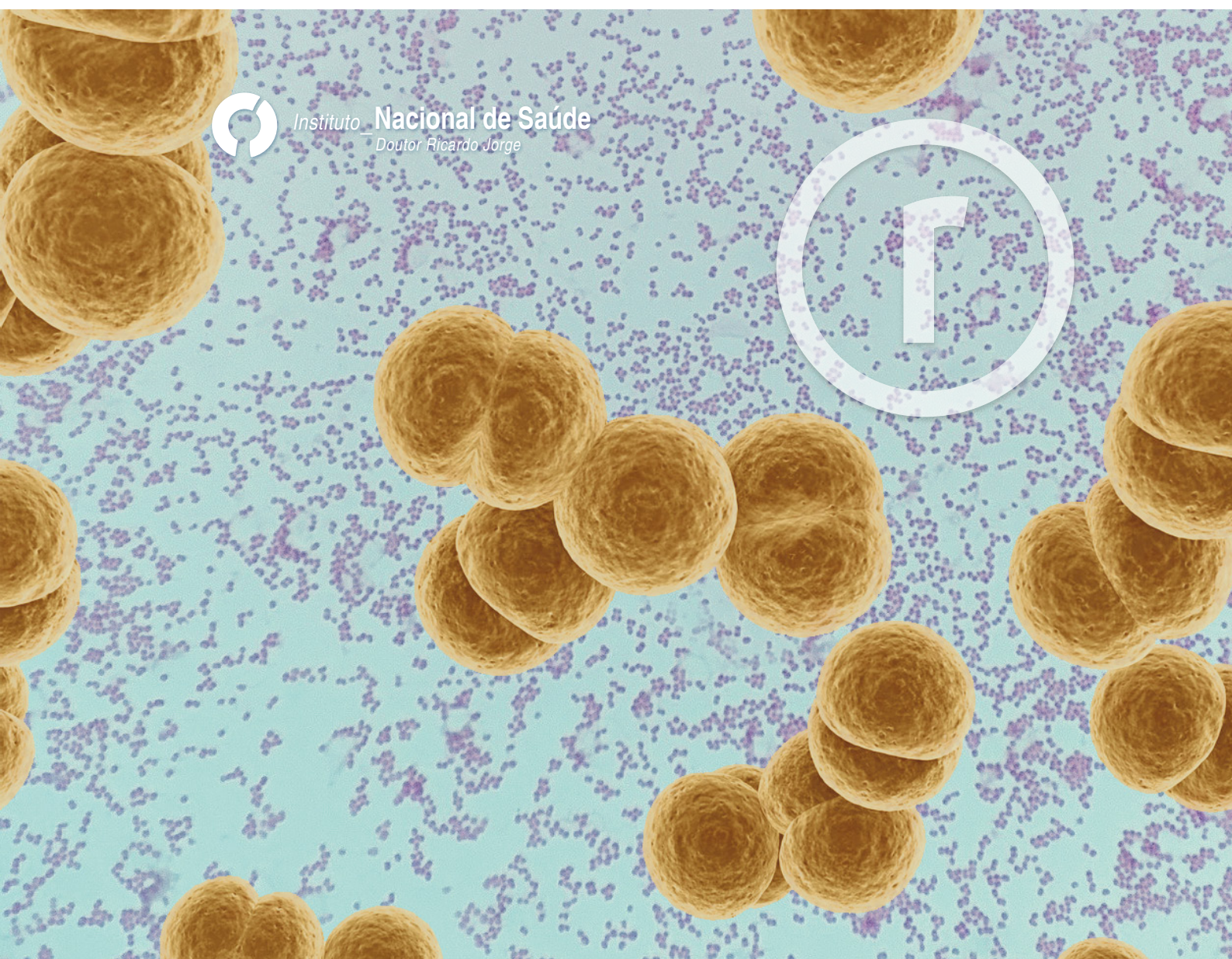
Teresa Fernandes, Direção de Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde, DGS

\_local / data:

Lisboa  
Novembro 2015



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 invasiva meningocócica em Portugal: vigilância epidemiológica integrada, 2003-2012 - Relatório da Rede de Laboratórios  
VigLab-Doença Meningocócica / Departamento de Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Direção de  
Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde da Direção-Geral da Saúde. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo  
Jorge, IP, 2015. - 40 p. : il.

ISBN (ebook): 978-989-8794-18-5

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2015.

**Título:** Doença meningocócica invasiva em Portugal: vigilância epidemiológica integrada, 2003-2012  
Relatório da Rede de Laboratórios *VigLab*-Doença Meningocócica

**Autores:** Maria João Simões, Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*, Departamento de Doenças Infecciosas,  
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Teresa Fernandes, Direção de Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde, 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, Célia Betencourt, Ana Leça, Andreia Silva da Costa

**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, novembro de 2015

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



*Instituto Nacional de Saúde*  
**Doutor Ricardo Jorge, IP**

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

[www.insa.pt](http://www.insa.pt)

\_título:

# Doença invasiva meningocócica em Portugal Vigilância epidemiológica integrada, 2003-2012

\_subtítulo:

## Rede de Laboratórios *VigLab* – Doença Meningocócica

\_edição:  
INSA, IP

\_autores:

Maria João Simões, Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*, INSA  
Teresa Fernandes, Direção de Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde, DGS

\_local / data:  
**Lisboa**  
Novembro 2015



[www.insa.pt](http://www.insa.pt)



Doença Invasiva  
Meningocócica \_2012

# Índice

Agradecimentos .....	5
Índice de figuras .....	7
Índice de tabelas .....	8
Siglas e abreviaturas .....	8
<b>1. Introdução</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Metodologia</b> .....	<b>13</b>
2.1 Definição de caso para efeitos de vigilância .....	15
2.2 Vigilância epidemiológica integrada .....	15
2.3 Métodos laboratoriais .....	16
2.4 Análise de dados .....	17
<b>3. Resultados</b> .....	<b>33</b>
3.1 Taxa de incidência global e por grupo etário .....	21
3.2 Distribuição por grupos de <i>Neisseria meningitidis</i> .....	23
3.3 Caracterização do subtipo (proteína PorA) .....	26
3.4 Caracterização da proteína FetA .....	27
3.5 Identificação dos tipos de sequência (ST) e de complexos clonais .....	27
3.6 Estudo de suscetibilidade aos antibióticos .....	28
3.7 Óbitos .....	29
3.8 Vigilância do fenómeno de alterações capsulares .....	31
<b>4. Discussão e conclusões</b> .....	<b>33</b>
Referências bibliográficas .....	39
Anexo .....	40





## Agradecimentos

Os autores agradecem os dados disponibilizados no âmbito da Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Invasiva Meningocócica (DIM) a:

- Direção de Serviços de Informação e Análise e Divisão de Epidemiologia e Vigilância, da Direção-Geral da Saúde;
- Dr. Carlos Orta Gomes, da Direção-Geral da Saúde;
- Dr.<sup>a</sup> Laurinda Queiroz, da Administração Regional de Saúde do Norte.

Agradecem também a todos os 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.

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

Centro Hospitalar da Cova da Beira, Covilhã	Hospital Distrital da Figueira da Foz, Figueira da Foz
Centro Hospitalar das Caldas da Rainha, Caldas da Rainha	Hospital Distrital de Bragança, Bragança
Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra	Hospital Distrital de Chaves, Chaves
Centro Hospitalar de Torres Vedras, Torres Vedras	Hospital Distrital de Faro, Faro
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia	Hospital Distrital de Macedo de Cavaleiros, Macedo de Cavaleiros
Centro Hospitalar do Alto Minho	Hospital Distrital de Mirandela, Mirandela
Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio, Portimão	Hospital Distrital de Santarém, Santarém
Centro Hospitalar do Funchal, Funchal	Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada
Centro Hospitalar do Médio Tejo	Hospital do Espírito Santo, Évora
Centro Hospitalar Lisboa Central	Hospital Fernando da Fonseca, Amadora-Sintra
Centro Hospitalar Lisboa Norte	Hospital Garcia de Orta, Almada
Centro Hospitalar Lisboa Oriental	Hospital Geral de Santo António, Porto
Hospital Beatriz Ângelo, Loures	Hospital Infante D. Pedro, Aveiro
Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra	Hospital José Joaquim Fernandes, Beja
Hospital Conde de S. Bento, Santo Tirso	Hospital José Maria Grande, Portalegre
Hospital Cuf Descobertas, Lisboa	Hospital Padre Américo - Vale do Sousa, Penafiel
Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães	Hospital Pedro Hispano, Matosinhos
Hospital da Luz	Hospital Reynaldo dos Santos, Vila Franca de Xira
Hospital de Cascais	Hospital S. João de Deus, Vila Nova de Famalicão
Hospital de Nossa Senhora do Rosário, Barreiro	Hospital S. Pedro Pescador, Póvoa de Varzim
Hospital de Santo André, Leiria	Hospital S. Sebastião, Santa Maria da Feira
Hospital de São Bernardo, Setúbal	Hospital SAMS, Lisboa
Hospital de São Gonçalo, Amarante	Hospital Santa Luzia de Elvas, Elvas
Hospital de São João, Porto	Hospital Santa Maria Maior, Barcelos
Hospital de São Marcos, Braga	Hospital São Miguel, Oliveira de Azeméis
Hospital de São Pedro, Vila Real - C. H. Vila Real-Régua SA	Hospital Sousa Martins, Guarda
Hospital de São Teotónio, Viseu	





## Índice de figuras

Figura 1 – Proporção de casos confirmados e prováveis ou possíveis de doença invasiva meningocócica registada em Portugal entre 2003 e 2012	21
Figura 2 – Taxa de incidência global e de casos confirmados (/100 000 habitantes) da doença invasiva meningocócica entre 2003 e 2012 em Portugal	22
Figura 3 – Incidência da doença invasiva meningocócica por grupo etário em Portugal em 2012 e incidência média nos anos de 2003-2007 e 2008-2012	22
Figura 4 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por grupo de <i>Neisseria meningitidis</i> , ocorridos em Portugal em 2012	23
Figura 5 – Número e proporção de casos confirmados de doença invasiva meningocócica em Portugal por grupo e por ano (2003-2012)	24
Figura 6 – Evolução da incidência da doença invasiva meningocócica por estirpes dos grupos B e C, ocorrida em Portugal entre 2003 e 2012	25
Figura 7 – Número de casos acumulados de doença invasiva meningocócica por grupo B, por mês de idade, no primeiro ano de vida, em Portugal, 2003-2012	25
Figura 8 – Evolução anual do número de casos de doença invasiva meningocócica por estirpes dos grupos Y, W135 e não grupáveis, ocorrida em Portugal entre 2003 e 2012	26
Figura 9 – Proporção de subtipos de <i>Neisseria meningitidis</i> dos grupos B responsáveis por doença invasiva em 2012	26
Figura 10 – Proporção de variantes de FetA de estirpes invasivas de <i>Neisseria meningitidis</i> identificadas em 2012	27
Figura 11 – Proporção de estirpes invasivas de complexos clonais hipervirulentos (HV) e não hipervirulentos, isoladas em Portugal em 2012	27
Figura 12 – Distribuição geográfica de 13 estirpes invasivas de <i>Neisseria meningitidis</i> do complexo clonal ST-162 isoladas entre 2009 e 2012	28
Figura 13 – Evolução da proporção de estirpes de <i>Neisseria meningitidis</i> suscetíveis (CMI $\leq 0,094$ mg/L), com suscetibilidade intermédia (CIM $\geq 0,125 < 0,5$ mg/L) e resistentes ( $\geq 0,5$ mg/L) à Penicilina, observada entre 2009 e 2012	28
Figura 14 – Número de óbitos por doença invasiva meningocócica por ano e por grupo (em casos confirmados), em Portugal, 2003-2012	29
Figura 15 – Evolução da incidência da DIM observada em Portugal e nos 29 países europeus notificadores ao TESSy ECDC (valores médios), no período entre 2003 e 2012. Assinale-se que a partir de 2010 os dados europeus referem-se apenas a casos confirmados de DIM	35
Figura 16 – Distribuição da doença invasiva meningocócica por grupo B, ACWY e outros por mês de idade em crianças menores de dois anos, no Reino Unido. (Fonte: referência 8)	37
Figura 17 – Proporção de complexos clonais de estirpes invasivas de <i>Neisseria meningitidis</i> isoladas em 2012, em Portugal e em 11 países europeus notificadores ao TESSy (Alemanha, Dinamarca, Estónia, França, Grécia, Itália, Lituânia, Noruega, Polónia, República Checa e Suécia).	38



## Índice de tabelas

Tabela 1 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por grupo, ocorridos em Portugal entre 2003 e 2012	23
Tabela 2 – Casos de doença invasiva meningocócica do grupo C por grupo etário em Portugal nos anos de 2003 a 2012	24
Tabela 3 – Número de casos acumulados de doença invasiva meningocócica nos grupos B e C, por mês de idade, no grupo etário <12 meses em Portugal, entre 2003 e 2012	25
Tabela 4 – Número de óbitos em casos confirmados, em casos possíveis/prováveis e total de óbitos por doença invasiva meningocócica, por ano, em Portugal, entre 2003 e 2012	29
Tabela 5 – Número de casos, de 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, entre 2003 e 2012	30
Tabela 6 – Número de casos e óbitos e taxa de letalidade por grupo de <i>Neisseria meningitidis</i> , em Portugal, 2003-2012	30

## Lista de siglas e abreviaturas

CE – Comissão Europeia

cc – Complexo clonal

CIM – Concentração inibitória mínima

DGS – Direção-Geral da Saúde

DIM – Doença invasiva meningocócica

ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*

EMERT – *European Meningococcal Epidemiology in Real Time*

EUCAST – *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

Eu-IBD – *European Invasive Bacterial Diseases Surveillance Network*

INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

LCR – Líquido céfalo-raquidiano

MLST – *multilocus sequence typing*

ST – *Sequence type*

TESSy, ECDC – *The European Surveillance System*

VR1 – Região variável 1

VR2 – Região variável 2

1

# Introdução



A Doença Invasiva Meningocócica (DIM) é endémica em muitos países industrializados, com uma taxa de incidência global considerada baixa (1-2 casos por 100 000 habitantes). Contudo, e apesar dos avanços conseguidos no seu controlo, a DIM continua a constituir um problema de saúde pública, não só porque é uma doença potencialmente epidémica, como também por apresentar uma taxa de incidência elevada nas crianças com idade inferior a cinco anos (20-50 por 100 000), uma elevada letalidade (8 a 10%) e uma frequência elevada de sequelas graves (cerca de 20%)<sup>1</sup>. A epidemiologia da DIM é influenciada quer por fatores de virulência bacterianos quer pela suscetibilidade do hospedeiro.

A vigilância desta doença é fundamental para conhecer o seu padrão epidemiológico e monitorizar eventuais alterações do padrão no tempo e no espaço. Os dados da vigilância epidemiológica deverão pois constituir a base da fundamentação de políticas de controlo e da 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° 13/DEP da Direção-Geral da Saúde (DGS), de 5 de setembro de 2002<sup>2</sup>. 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 à notificação clínica de todos os casos suspeitos e à sua confirmação laboratorial, de modo a conhecer-se a in-

cidência da doença, mas também à caracterização dos grupos de estirpes de *Neisseria meningitidis* circulantes em Portugal.

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 pesquisa e identificação de *N. meningitidis* a partir de amostras clínicas de locais habitualmente estéreis, a caracterização molecular de estirpes e a determinação da suscetibilidade aos antibióticos usados no tratamento e profilaxia da DIM. O estudo do genoma e a diversidade encontrada permite a diferenciação de génotipos e a monitorização da sua dispersão geográfica. Alguns dos alelos caracterizados codificam para componentes da membrana externa bacteriana que induzem a produção de anticorpos bactericidas, pelo que são possíveis alvos para a produção de vacinas.

No âmbito da regulamentação Europeia, cada país notifica anualmente os seus dados de vigilância da doença invasiva meningocócica ao ECDC, através do sistema *The European Sur-*



Os relatórios anuais referentes à vigilância epidemiológica das doenças bacterianas invasivas na Europa podem ser consultados no *site* do ECDC em: <http://ecdc.europa.eu/>

É objetivo deste relatório dar a conhecer os resultados da vigilância epidemiológica integrada da doença meningocócica relativos ao ano de 2012 e a sua evolução nos últimos 10 anos (2003-2012) (desde a implementação do Programa de vigilância integrada).

# 2

## Metodologia

---





## 2.1 Definição de caso para efeitos de vigilância

Relativamente aos casos de Doença Invasiva Meningocócica (DIM) registados em 2012, as definições de caso adotadas no presente relatório são conformes com a Decisão 2119/98/CE da Comissão Europeia, de 8 de agosto de 2012, publicada no *Jornal Oficial das Comunidades Europeias* em 27 de setembro de 2012 (em anexo). Os casos anteriores a 2012 são definidos de acordo com a Decisão 2002/253/CE da Comissão Europeia, de 19 de março de 2002 e a de 2008.

## 2.2 Vigilância epidemiológica integrada

A meningite meningocócica é monitorizada desde 1927 pelo Sistema de Doenças Transmissíveis de Declaração Obrigatória (DDO), sistema este que se mantém até hoje. As outras formas de infeção meningocócica invasiva, como septicemia, foram incluídas no sistema DDO em 1987 (Portaria n.º 766/86 de 26 de dezembro).

No âmbito do sistema DDO, todos os médicos têm a obrigação de notificar todos os casos de meningite meningocócica e de infeção meningocócica de que tiverem conhecimento, desde o momento em que a doença é apenas suspeita. Esta notificação deve seguir imediatamente para a unidade de saúde pública local da área de residência do doente para que possam ser tomadas medidas de controlo imediatas. A notificação DDO pode ser feita com base exclusivamente clínica. A unidade de saúde pública local realiza o inquérito epidemiológico e envia cópia da notificação que recebe para o Departamento de Saúde Pública da Administração Regional de Saúde (ARS) respetiva e para a Direção-Geral da Saúde (DGS).

De acordo com a Circular Normativa 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 aí internados, no impresso do anexo III da referida Circular Normativa, ou *online* na plataforma “Rios” (Rede de Informação e Observação em Saúde, gerida pelo INSA, disponível em: <http://www.insa-rios.net/>). De acordo com a referida Circular, as notificações em papel são enviadas ao Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis* do INSA, em Lisboa, acompanhadas das estirpes invasivas de *Neisseria 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 *Neisseria meningitidis* por métodos moleculares.

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

Este relatório resulta de uma revisão exaustiva da base de dados integrada relativa ao período de 2003 a 2012, pelo que se observam ligeiras discrepâncias relativamente a dados apresentados anteriormente.

## 2.3 Métodos laboratoriais

A pesquisa de DNA de *Neisseria meningitidis*, é realizada por uma técnica de PCR em tempo real com sondas FRET (*Fluorescence Resonance Energy Transfer*) dirigidas ao gene *ctrA* (codifica para uma proteína de membrana externa envolvida no sistema de transporte capsular).

Os constituintes antigénicos úteis para a caracterização de *Neisseria meningitidis*, localizam-se na parede celular, nomeadamente na cápsula polissacarídica e na membrana externa. A caracterização de estirpes de *Neisseria meningitidis* no INSA é, presentemente, inteiramente realizada por métodos moleculares, o que é suficiente para fins de monitorização de dispersão geográfica de estirpes associadas a doença invasiva e identificação de complexos clonais particularmente associados a estirpes virulentas.

A caracterização do grupo realiza-se por uma técnica de PCR com *primers* dirigidos ao gene *siaD* (que codifica para polissialiltransferases) dos grupos B, C, W135 e Y de *Neisseria meningitidis*, e dirigidos ao gene *sacC* do grupo A.

A caracterização do subtipo é realizada por amplificação e sequenciação das duas regiões variáveis do gene *porA* (codifica para a proteína de membrana externa de classe 1 PorA) designadas VR1 e VR2 que, pelo seu grau de polimorfismo, são a base da subtipagem de *Neisseria meningitidis*<sup>4</sup>. A identificação de VR1 e VR2 efetua-se por comparação com as sequências alélicas contidas na base de dados *Neisseria MLST* em [www.pubmlst.org/neisseria](http://www.pubmlst.org/neisseria).

A caracterização da proteína FetA (*Ferric enterobactin transport protein A*, proteína de membrana externa que funciona como um recetor do siderófe-

ro com a mais alta afinidade para o ferro) realiza-se por amplificação e sequenciação de uma zona variável do gene *fetA*. A identificação do alelo é efetuada por comparação com as sequências alélicas contidas na referida base de dados *Neisseria MLST*.

A técnica de *multilocus sequence typing* (MLST) para caracterização de *Neisseria meningitidis* inclui a amplificação e sequenciação de 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, é submetido à mesma base de MLST para identificação do tipo de sequência (ST) e do complexo clonal, sendo que estirpes que partilham pelo menos quatro alelos iguais pertencem ao mesmo complexo clonal.

De acordo com as recomendações do *European Meningococcal Disease Society* (EMGM) publicadas em 2007<sup>3</sup>, a designação do genótipo deve respeitar a seguinte nomenclatura: **grupo: 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:ST-16(-)<sup>3</sup>. Esta nomenclatura é a adotada para designar as estirpes de *Neisseria meningitidis* caracterizadas no âmbito da vigilância epidemiológica e nos boletins de resultados emitidos pelo laboratório de referência de *Neisseria meningitidis* do INSA.

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



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

A análise comparativa de dados de epidemiologia molecular registados em Portugal e nos restantes países europeus notificadores para o ECDC baseia-se na informação contida na base de dados *Neisseria* MLST e no relatório do ECDC<sup>5</sup>.



3

# Resultados



Entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2012 registaram-se 75 casos de doença invasiva meningocócica (DIM), dos quais 41 casos (54,7%) em indivíduos do sexo masculino e 34 casos (45,3%) em indivíduos do sexo feminino.

De acordo com a classificação de caso para efeitos de vigilância, dos 75 casos de DIM notificados em 2012, 68 (90,7%) tiveram confirmação laboratorial e 7 (9,3%) tiveram apenas notificação clínica pelo que foram classificados como casos possíveis. A monitorização do número de casos clínicos de DIM sem confirmação laboratorial é feita anualmente e constitui um dos parâmetros de avaliação do sistema de vigilância (Figura 1).

Dos 68 casos confirmados, em 41 houve isolamento da estirpe de *Neisseria meningitidis* em cultura (60,3%) e em 11 casos a confirmação laboratorial foi feita por PCR (16,2%). Desconhece-se o método laboratorial de confirmação de 16 casos de DIM (23,5%).

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

Considerando o total de casos notificados (confirmados e possíveis/prováveis), a incidência global de DIM diminuiu significativamente desde 2003, verificando-se em 2012 a taxa mais baixa deste período de 0,71 casos por 100 mil habitantes (Figura 2).

A análise da taxa de incidência por grupo etário indica que a taxa mais elevada regista-se nas crianças com menos de um ano de idade (17,3 casos/100 000 em 2012), decresce acentuadamente entre os 12 meses e os 9 anos de idade e mantém-se com valores baixos na idade adulta (Figura 3). Embora este padrão de incidências seja o observado desde 2003, verifica-se uma diminuição clara da incidência nas idades até aos 10-14 anos quando se compara o período de 2003-2007 com o período 2008-2012 (Figura 3).

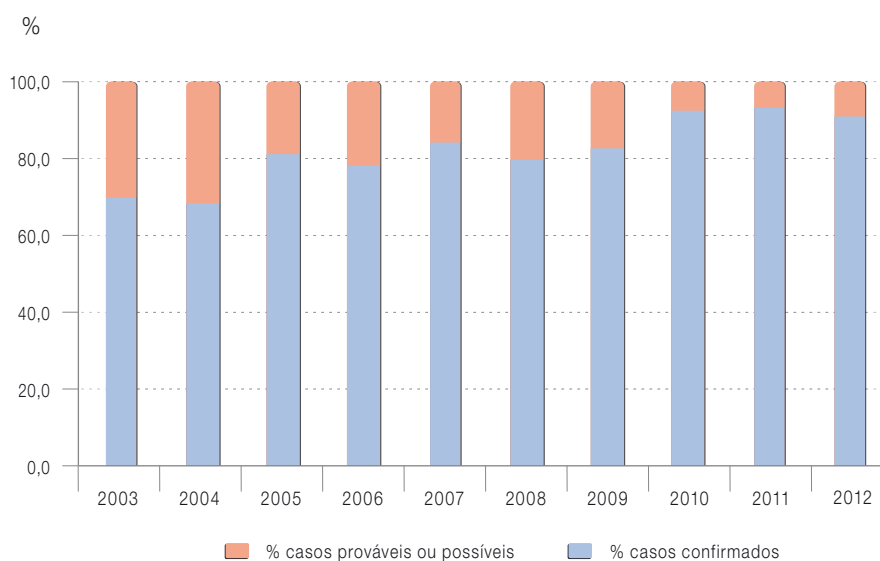


Figura 1 – Proporção de casos confirmados e prováveis ou possíveis de doença invasiva meningocócica registada em Portugal entre 2003 e 2012.

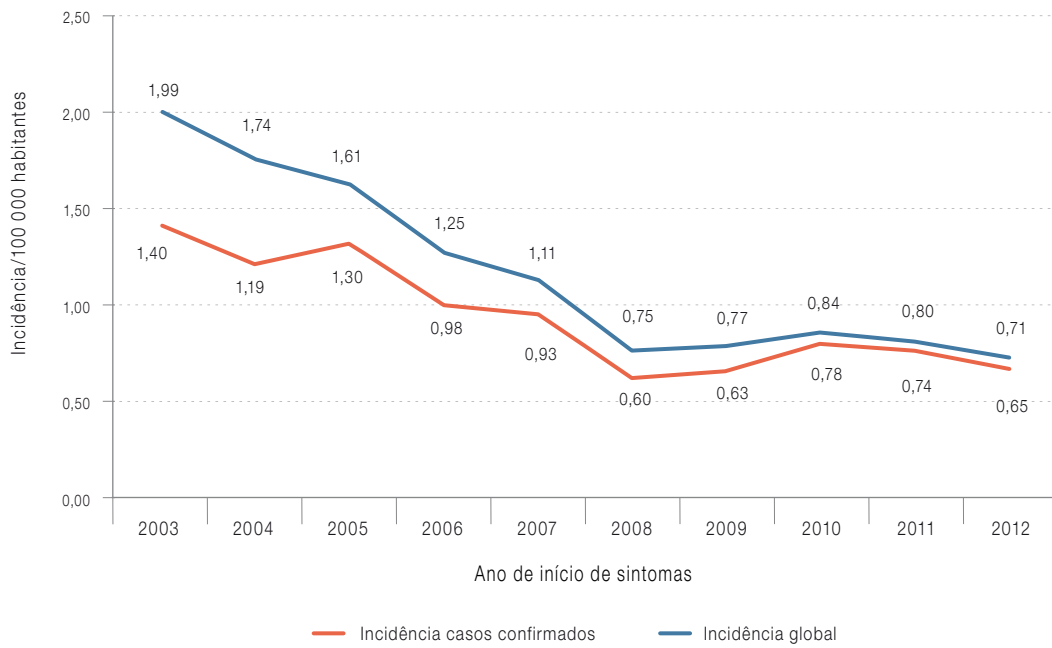


Figura 2 – Taxa de incidência global e de casos confirmados (/100 000 habitantes) da doença invasiva meningocócica entre 2003 e 2012 em Portugal.

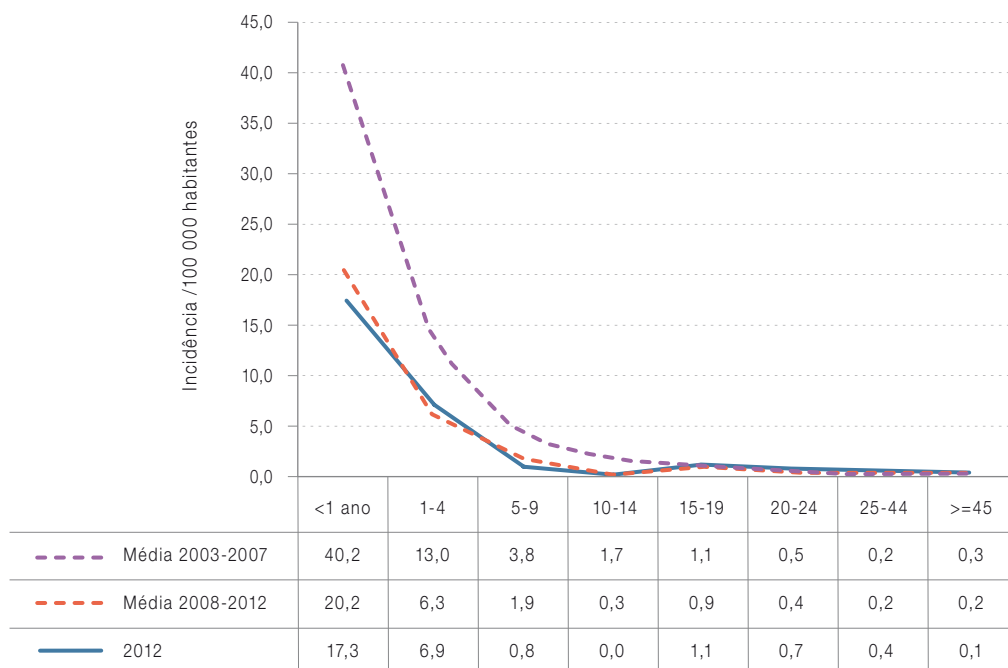


Figura 3 – Incidência da doença invasiva meningocócica por grupo etário em Portugal em 2012 e incidência média nos anos de 2003-2007 e 2008-2012.

### 3.2. Distribuição por grupos de *Neisseria meningitidis*

Em 54 casos de DIM ocorridos em 2012 foi possível conhecer o grupo o que corresponde a 79,4% (54/68) dos casos confirmados.

As estirpes responsáveis por DIM mais frequentes em 2012 foram as do grupo B (44 estirpes, 81,5% das estirpes com grupo conhecido), distribuídas por todos os grupos etários. Das restantes estirpes invasivas, três foram do grupo C (5,6%), em indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e os 43 anos, todos moradores na Região de Lisboa e Vale do Tejo; quatro do grupo Y (7,4%), em adultos com idades compreendidas entre 20 e 41 anos; uma estirpe foi do grupo W135 (1,9%) e duas estirpes foram “não grupáveis” (3,8%). Não foi identificado o grupo de 14 estirpes invasivas (não enviadas ao laboratório de referência), o que corresponde a 20,6% dos casos confirmados de DIM (Figura 4).

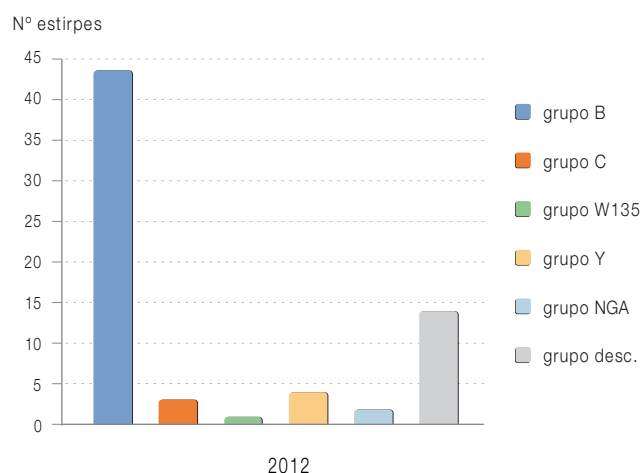
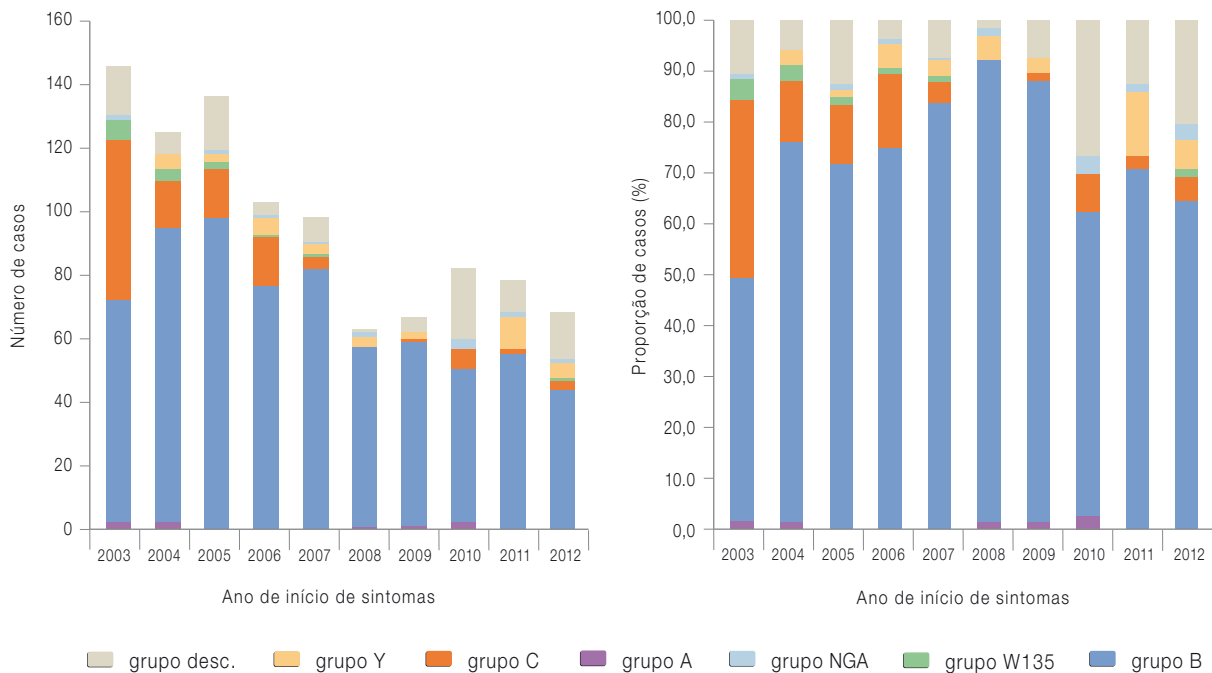


Figura 4 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por grupo de *Neisseria meningitidis*, ocorridos em Portugal em 2012.

A análise comparativa do número de casos por grupo ocorridos em Portugal no período de dez anos, entre 2003 e 2012, indica um decréscimo acentuado de casos por *Neisseria meningitidis* do grupo C a partir de 2004, particularmente acentuado a partir de 2007 e nos grupos etários até aos 10-14 anos (Tabela 1 e 2, Figuras 5 e 6).

Tabela 1 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por grupo, ocorridos em Portugal entre 2003 e 2012.

Ano	A	B	C	W135	Y	NGA	Desc.	Total
2003	2	70	51	6	0	2	15	146
2004	2	93	15	4	4		7	125
2005	0	98	16	2	2	2	17	137
2006	0	77	15	1	5	1	4	103
2007	0	82	4	1	3	1	7	98
2008	1	57	0	0	3	1	1	63
2009	1	58	1	0	2	0	5	67
2010	2	49	6	0	0	3	22	82
2011	0	55	2	0	10	1	10	78
2012	0	44	3	1	4	2	14	68
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>683</b>	<b>113</b>	<b>15</b>	<b>33</b>	<b>13</b>	<b>102</b>	<b>967</b>



Figuras 5– Número e proporção de casos confirmados de doença invasiva meningocócica por grupo e por ano, ocorridos em Portugal entre 2003 e 2012.

No ano 2006 a vacina contra a doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do grupo C (MenC) foi introduzida no Programa Nacional de Vacinação (PNV) e iniciou-se uma campanha de vacinação com esta vacina para os menores de 19 anos de idade, que decorreu em 2006 e 2007.

A partir de janeiro de 2006 ocorreram 31 casos de DIM por estirpes do grupo C, 15 dos quais em

2006. Dos 31 casos, 24 (77,4%) em doentes não vacinados, 5 tinham estado vacinal desconhecido (3 destes não tinham idade para estarem vacinados segundo o PNV ou a campanha), e 2 casos ocorreram em indivíduos completamente vacinados: 1 em 2007 (com 23 meses de idade) e 1 em 2010 (com 8 anos de idade).

Tabela 2 – Casos de doença invasiva meningocócica do grupo C por grupo etário em Portugal nos anos de 2003 a 2012.

Classes etárias (anos)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
0	9	5	4	0	0	0	0	0	0	0	18
1-4	17	5	2	3	1	0	0	0	0	0	28
5-9	9	1	5	2	1	0	0	2	0	0	20
10-14	4	2	2	2	0	0	0	0	1	0	11
15-19	5	1	1	2	0	0	0	0	0	0	10
20-24	0	0	1	3	1	0	0	0	0	1	6
25-44	5	1	1	2	0	0	1	1	0	2	13
≥45	2	0	0	1	1	0	0	3	1	0	8
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>113</b>

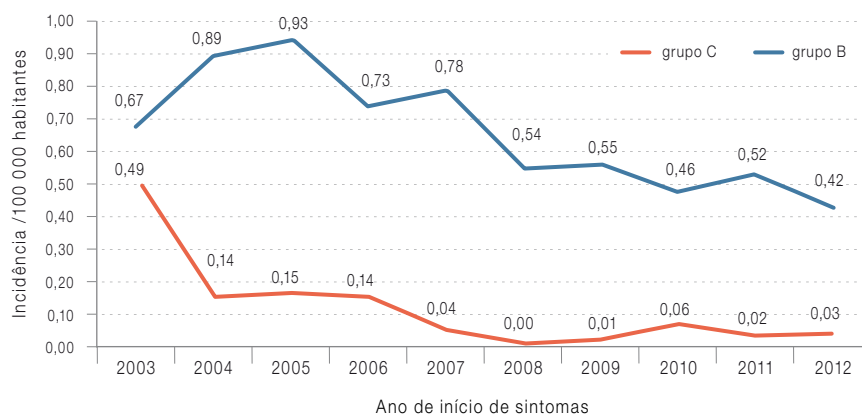
A partir de 2006 não ocorreram casos de DIM por estirpes do grupo C em crianças menores de 1 ano de idade.

Relativamente à incidência da DIM por grupo B, observa-se uma tendência decrescente continuada desde 2006 (Tabela 1, Figura 6).

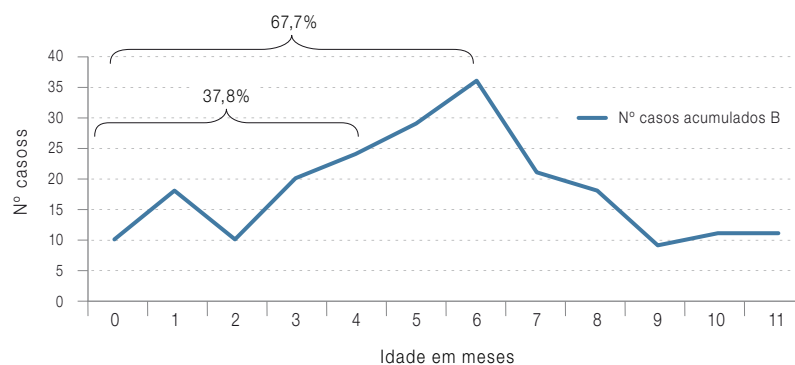
No período entre 2003 e 2012, de 967 casos confirmados de DIM, 264 (27,3%) foram casos no grupo etário dos menores de 12 meses, dos quais 245 com grupo identificado. Estirpes de *N. meningitidis* do grupo B foram responsáveis por 218 destes casos (89,0%) e de *N. meningitidis* do grupo C foram responsáveis por 17 casos (6,9%), (Tabela 3, Figura 7).

**Tabela 3** – Número de casos acumulados de doença invasiva meningocócica nos grupos B e C, por mês de idade, no grupo etário <12 meses em Portugal, entre 2003 e 2012.

Idade em meses	Nº casos acumulados DIM - <i>N. meningitidis</i> B	Nº casos acumulados DIM - <i>N. meningitidis</i> C
0	10	0
1	18	0
2	10	5
3	20	1
4	24	0
5	29	3
6	36	1
7	21	3
8	18	1
9	9	3
10	11	1
11	11	0
<b>Total</b>	<b>217</b>	<b>18</b>



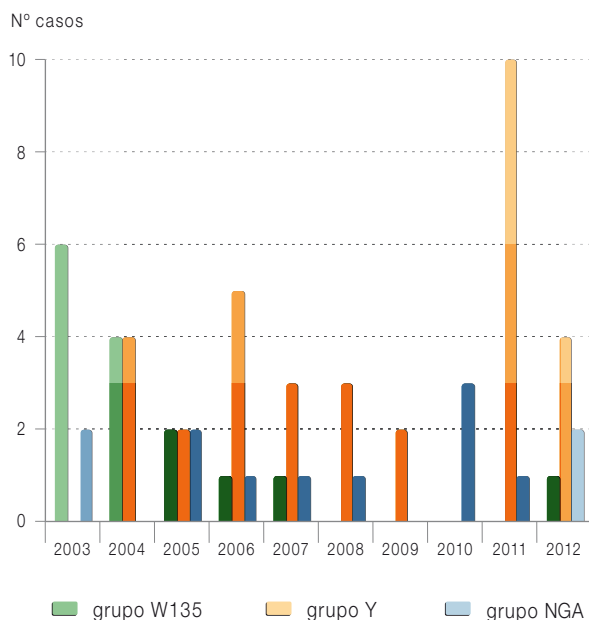
**Figura 6** – Evolução da incidência da doença invasiva meningocócica por estirpes dos grupos B e C, ocorrida em Portugal entre 2003 e 2012.



**Figura 7** – Número de casos acumulados de doença invasiva meningocócica por grupo B, por mês de idade, no primeiro ano de vida, em Portugal, 2003-2012.

Verifica-se que a doença invasiva por grupo B tem um perfil característico, com um pico de incidência aos seis meses de idade. Na série de dados registados entre 2003 e 2012 verifica-se que, em crianças menores de um ano, 67,7% (147/217) dos casos de DIM por *Neisseria meningitidis* do grupo B ocorreu até aos seis meses de idade e 37,8% (82/217) até aos quatro meses de idade.

O número de casos de DIM por *Neisseria meningitidis* dos grupos A e W135 tem sido sempre baixo ou nulo. O número de casos de DIM por *Neisseria meningitidis* do grupo Y subiu acentuadamente em 2011 e desceu em 2012 para um valor próximo dos observados no início do período em análise. O número de casos de DIM por *Neisseria meningitidis* não grupáveis (NGA) não tem sofrido alterações relevantes (Figura 8).



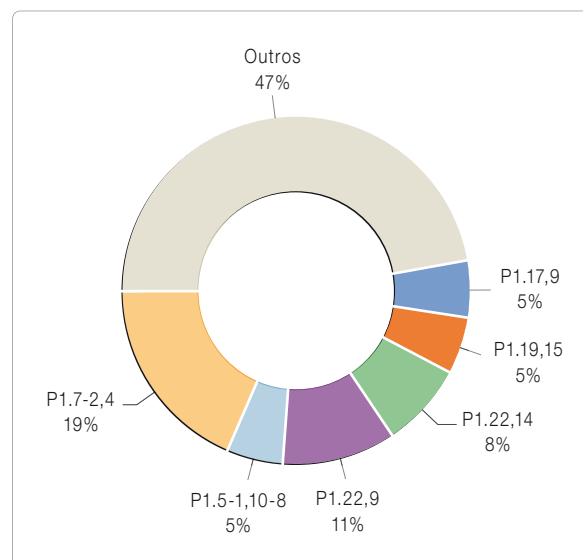
**Figura 8** – Evolução anual do número de casos de doença invasiva meningocócica por estirpes dos grupos Y, W135 e não grupáveis, ocorrida em Portugal entre 2003 e 2012.

### 3.3 Caracterização do subtipo (proteína PorA)

A caracterização das duas zonas variáveis da proteína de membrana externa de classe 1 (proteína PorA), definidora do subtipo de *Neisseria meningitidis*, evidencia uma associação entre subtipo e grupo. As estirpes do grupo B isoladas em 2012 apresentaram uma grande variedade de subtipos, dos quais os dois mais frequentes foram P1.7-2,4 (18,4%) e P1.22,9 (10,5%) (Figura 9).

Duas das três estirpes do grupo C identificadas em 2012 pertenciam ao subtipo P1.5-1,10-8, subtipo predominante nas estirpes existentes em Portugal até à utilização da vacina MenC.

As quatro estirpes Y apresentaram um carácter clonal (ST-23), mas foram todas geneticamente diferentes.



**Figura 9** – Proporção de subtipos de *Neisseria meningitidis* dos grupos B responsáveis por doença invasiva em 2012.

### 3.4 Caracterização da proteína FetA

A caracterização da zona variável da proteína FetA apresentou uma grande diversidade genética, sem associação particular a nenhum grupo ou subtipo em particular. Nas estirpes isoladas em 2012 predominou a variante F4-1 (14%), identificada em *Neisseria meningitidis* dos grupos B, Y e W135 (Figura 10).

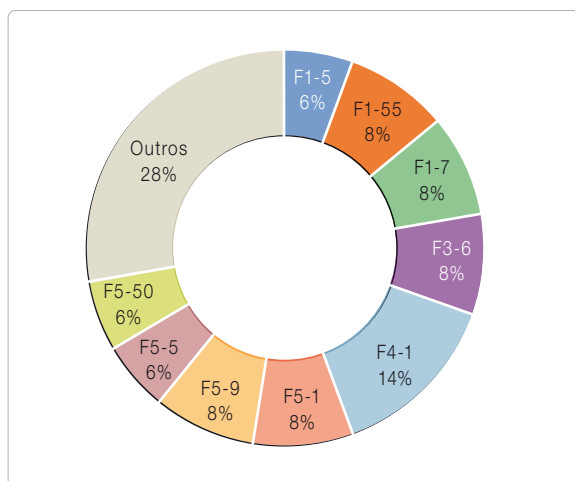


Figura 10 – Proporção de variantes de FetA de estirpes invasivas de *Neisseria meningitidis* identificadas em 2012.

### 3.5 Identificação dos tipos de sequência (ST) e de complexos clonais

As estirpes invasivas isoladas em Portugal em 2012 apresentaram uma grande diversidade de genótipos. No seu conjunto, 52,5% foram caracterizadas como hipervirulentas (estirpes associadas a doença particularmente grave), distribuídas em cinco complexos clonais (cc), dos quais os cc ST-269 e ST-41/44 foram os mais frequentes (17,5% e 12,5% respetivamente) (Figura 11). Das

três estirpes caracterizadas como cc ST-11, uma foi do grupo C e duas foram do grupo B resultantes de substituição capsular de C para B. As estirpes do cc ST-23 representaram 7,5% do total de estirpes caracterizadas e todas foram do grupo Y.

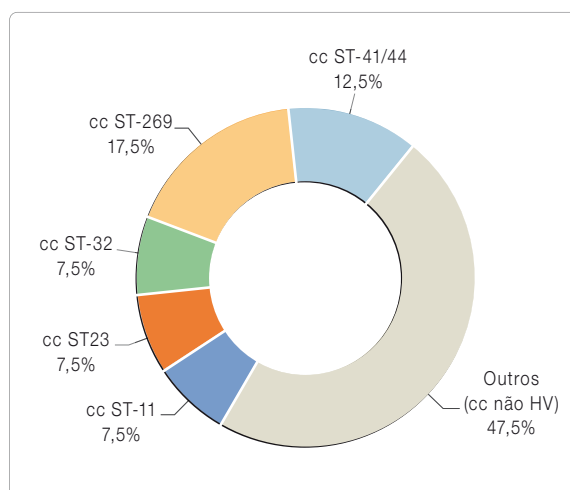


Figura 11 – Proporção de estirpes invasivas de complexos clonais hipervirulentos (HV) e não hipervirulentos, isoladas em Portugal em 2012.

Devido à sua distribuição geográfica em Portugal e ao facto de não serem frequentes no espaço europeu, destacam-se, de entre o conjunto de estirpes de cc não hipervirulentos, as do complexo clonal ST-162. Em 2012 estas estirpes representaram 15,8% das estirpes caracterizadas como não hipervirulentos. Desde 2009, ano a partir do qual o laboratório de referência passou, por rotina, a caracterizar por MLST todas as estirpes isoladas em cultura, foram identificadas em Portugal 13 estirpes do cc ST-162. Apenas três foram isoladas em doentes residentes a Sul do rio Vouga (Santarém, Palmela e Évora) (Figura 12).

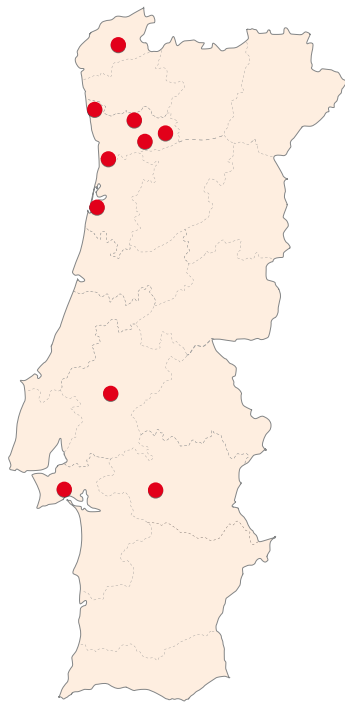


Figura 12 – Distribuição geográfica de 13 estirpes invasivas de *Neisseria meningitidis* do complexo clonal ST-162 isoladas entre 2009 e 2012.

### 3.6 Estudo de suscetibilidade aos antibióticos

O aparecimento de resistência aos antibióticos constitui um risco para o controlo da infeção e justifica a monitorização das concentrações inibitórias mínimas (CIM) que tem sido realizada nos países da comunidade europeia.

Desde 2009 que o laboratório nacional de referência para *Neisseria meningitidis*, no INSA, procede ao estudo sistemático da suscetibilidade de *Neisseria meningitidis* aos antibióticos. Todas as estirpes estudadas foram sensíveis ao Ceftriaxone, à Rifampicina e à Ciprofloxacina. Contudo,

relativamente à Penicilina, tem-se observado o aumento de estirpes com CIM  $\geq 0,125$  mg/L, valor limite inferior interpretável como suscetibilidade intermédia (Figura 13). O número de estirpes com CIM  $\geq 0,5$  mg/L é muito baixo o que constitui uma limitação para uma correta interpretação de tendências.

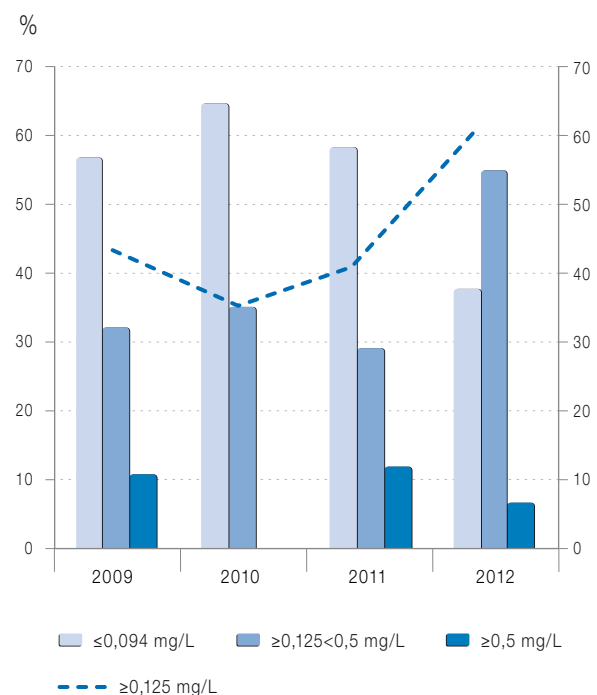


Figura 13 – Evolução da proporção de estirpes de *Neisseria meningitidis* suscetíveis (CIM  $\leq 0,094$  mg/L), com suscetibilidade intermédia (CIM  $\geq 0,125 < 0,5$  mg/L) e resistentes ( $\geq 0,5$  mg/L) à Penicilina, observada entre 2009 e 2012.

### 3.7 Óbitos

Durante os 10 anos de existência do Programa de Vigilância, registaram-se 85 óbitos, 54 (63,5%) em casos confirmados e 31 óbitos (36,5%) em casos possíveis /prováveis (Tabela 4).

Do total de 54 óbitos por DIM confirmada ocorridos nos anos 2003 a 2012, a maior parte ocorreu na sequência de DIM por *N. meningitidis* do grupo B, o mais incidente. Em 8 destes óbitos (14,8%) não foi possível determinar o grupo (Figura 14).

Entre 2003 e 2012 a taxa de letalidade da doença invasiva meningocócica variou entre 2,2% e 10,6% (média de 7,0%). A taxa de letalidade foi mais elevada entre os casos possíveis/prováveis (12,4%) do que entre os casos confirmados (5,6%) (Tabela 5).

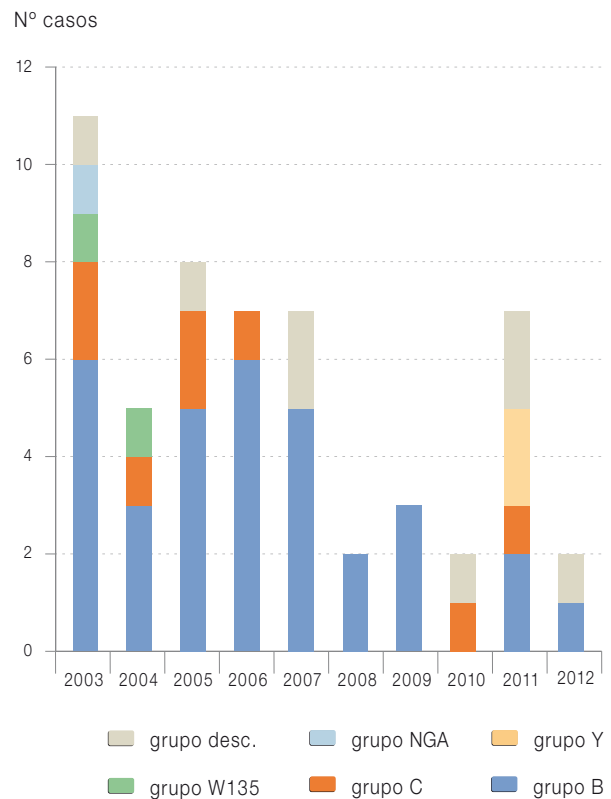


Figura 14 – Número de óbitos por doença invasiva meningocócica por ano e por grupo (em casos confirmados), em Portugal, 2003-2012.

Tabela 4 – Número de óbitos em casos confirmados, em casos possíveis/prováveis e total de óbitos por doença invasiva meningocócica, por ano, em Portugal, entre 2003 e 2012.

Ano	Total óbitos	Óbitos em casos confirmados	Óbitos em casos possíveis/prováveis	% Óbitos em casos não confirmados
2003	22	11	11	50,0%
2004	8	5	3	37,5%
2005	11	8	3	27,3%
2006	11	7	4	36,4%
2007	11	7	4	36,4%
2008	5	2	3	60,0%
2009	5	3	2	40,0%
2010	2	2	0	0,0%
2011	8	7	1	12,5%
2012	2	2	0	0,0%
<b>Total</b>	<b>85</b>	<b>54</b>	<b>31</b>	<b>36,5%</b>

**Tabela 5** – Número de casos, de 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, entre 2003 e 2012.

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	68	2,9%	0	7	0,0%	2	75	2,7%
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>967</b>	<b>5,6%</b>	<b>31</b>	<b>249</b>	<b>12,4%</b>	<b>85</b>	<b>1216</b>	<b>7,0%</b>

Verifica-se uma taxa de letalidade superior nos casos por *N. meningitidis* do grupo C (7,0%) em comparação com os do grupo B (4,8%). No

período anterior a 2006, a letalidade média para o grupo C era de 6,2% e para o grupo B era de 5,9% (Tabela 6).

**Tabela 6** – Número de casos e óbitos e taxa de letalidade por grupo de *Neisseria meningitidis*, em Portugal, 2003-2012.

Ano	Grupo B			Grupo C		
	Casos	Óbitos	Letalidade	Casos	Óbitos	Letalidade
2003	70	6	8,6%	51	2	3,9%
2004	93	3	3,2%	15	1	6,7%
2005	98	5	5,1%	16	2	12,5%
2006	77	6	7,8%	15	1	6,7%
2007	82	5	6,1%	4	0	0,0%
2008	57	2	3,5%	0	0	—
2009	58	3	5,2%	1	0	0,0%
2010	49	0	0,0%	6	1	16,7%
2011	55	2	3,6%	2	1	50,0%
2012	43	1	2,3%	4	0	0,0%
<b>Total</b>	<b>682</b>	<b>33</b>	<b>4,8%</b>	<b>114</b>	<b>8</b>	<b>7,0%</b>



### 3.8 Vigilância do fenómeno de alterações capsulares

A monitorização da circulação de estirpes recombinantes com alterações capsulares é um dos objetivos do sistema de vigilância em Portugal, estreitamente associada à vigilância das causas de falência vacinal.

Em 2012 identificaram-se duas estirpes recombinantes com alterações capsulares – B:P1.5-1,10-8:F3-6:ST-5368(ccST-11), nas quais ocorreu a substituição da cápsula C por B, número normal para este evento observado em Portugal no período de um ano. Estas estirpes recombinantes foram isoladas no sangue e no LCR de 2 doentes com, respetivamente, 2 e 41 anos de idade e estado vacinal desconhecido.



# 4

## Discussão e conclusões

---



A análise dos dados relativos a doença meningocócica ocorrida em Portugal entre 2003 e 2012 conduz às seguintes conclusões:

- A confirmação de casos e a consequente caracterização de estirpes é essencial para a qualidade dos dados do sistema de vigilância epidemiológica da DIM, os quais constituem a base da fundamentação de políticas de controlo e da monitorização do seu impacto. No período de 10 anos, entre 2003 e 2012, observou-se uma tendência crescente na proporção de casos de DIM com confirmação laboratorial (Figura 1). Esta mesma tendência verificou-se nos restantes países europeus até 2009 (último ano de que há dados publicados), sendo que Portugal mantém ainda taxas de confirmação abaixo da média europeia que em 2009 foi de 96,7)<sup>5</sup>.
- Em 2012 registou-se em Portugal uma taxa de incidência global da doença invasiva meningocócica de 0,71 casos por 100 mil habitantes.

A incidência de casos confirmados de DIM foi de 0,65 por 100 mil habitantes, valor que se aproxima do valor médio da taxa de incidência na Europa (0,68 /100 000)<sup>5</sup> e confirma a tendência decrescente que tem vindo a ser observada desde 2003, em Portugal e nos restantes países europeus (valores médios) (Figura 15);

- Este decréscimo deveu-se principalmente à diminuição da incidência da DIM causada por estirpes do grupo C, observado desde 2004, devida, inicialmente, à elevada taxa de vacinação por iniciativa dos pais e pediatras desde o inverno de 2002-2003. Este decréscimo foi particularmente acentuado a partir de 2007 e nos grupos etários até aos 10-14 anos, após a introdução da vacina MenC no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 2006, acompanhada por uma campanha de vacinação até aos 18 anos de idade, decorrida nos anos 2006-2007. De facto, em janeiro de 2007 a cobertura vacinal na coorte de nascidos em 2004 era de 95,2% e para as coortes de nasci-

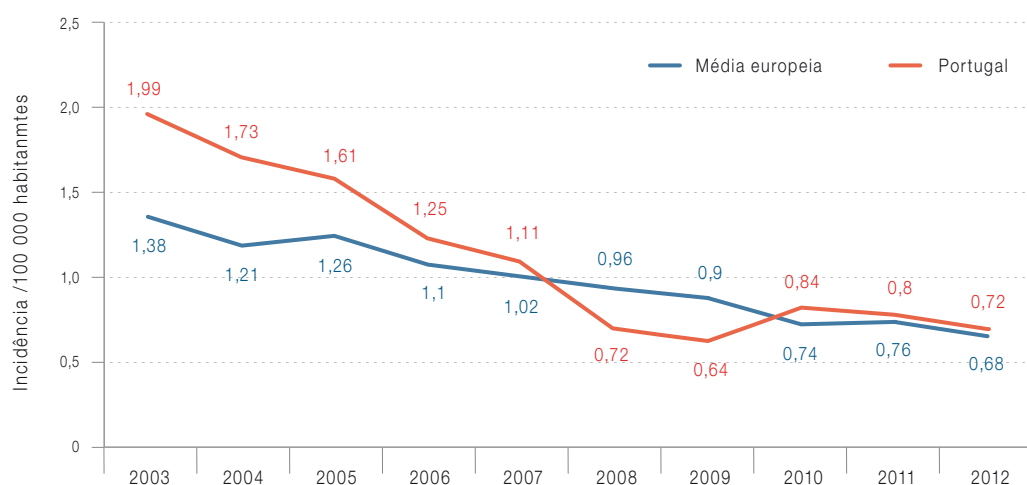


Figura 15 – Evolução da incidência da DIM observada em Portugal e nos 29 países europeus notificadores ao TESSy ECDC (valores médios), no período entre 2003 e 2012. Assinale-se que a partir de 2010 os dados europeus referem-se apenas a casos confirmados de DIM.

dos entre 1997 e 2003 variava entre 80% e 93% (relatório "Doença Meningocócica em Portugal 2000-2006"). Em consequência, em Portugal, a partir de 2007 registam-se apenas casos esporádicos por estirpes do grupo C, principalmente em adultos com 20 ou mais anos de idade, uma vez que a maioria dos nascidos a partir de 1989 está protegida pela vacinação (coberturas vacinais variam entre cerca de 80% e 98%, dependendo da coorte). Semelhante fenómeno foi observado nos outros países europeus que introduziram a vacina MenC no seu calendário de vacinação <sup>6</sup>;

- Em Portugal, desde 2003 as estirpes de *Neisseria meningitidis* do grupo B têm sido as mais frequentemente responsáveis por doença invasiva, no entanto, observa-se desde 2003 uma tendência decrescente da incidência da DIM por *Neisseria meningitidis* deste grupo. Embora menos acentuada, esta tendência é também observada no conjunto dos 29 países europeus notificadores ao TESSy <sup>7</sup>;
- Em 2011 observou-se em Portugal um aumento acentuado de estirpes invasivas de *Neisseria meningitidis* do grupo Y, possivelmente devido à introdução de novas estirpes de colonização na população não naturalmente imunizada. Estas estirpes são emergentes na Europa desde o início dos anos 2000 e têm um carácter clonal hipervirulento (cc ST-23) e endémico;
- Embora a proporção de casos de DIM com confirmação laboratorial tenha vindo a aumentar desde 2003, observa-se uma tendência crescente na proporção de casos confirmados

sem identificação do grupo (Figura 6). Este facto resulta do não envio ao INSA de estirpes ou de amostras clínicas pelos laboratórios hospitalares, conforme está estabelecido no Programa Nacional de Vigilância Epidemiológica Integrada da DIM (Circular Normativa 13/DEP de 05-09-02). Consequentemente, também não é realizada a caracterização de outros marcadores moleculares com importância na monitorização da circulação de estirpes invasivas de *Neisseria meningitidis*. Este é um dado desfavorável na avaliação do sistema de vigilância, e com impacte negativo no acompanhamento da epidemiologia da DIM, dificultando decisões em termos de estratégias vacinais – novas vacinas (MenB) ou adaptação da estratégia para a vacina MenC;

- O grupo etário mais afetado por DIM do grupo B é o das crianças menores de um ano. É, por conseguinte, importante identificar a distribuição de grupos responsáveis por doença invasiva neste grupo etário, uma vez que já existe a possibilidade de controlo da DIM do grupo B através da vacinação. Em crianças menores de um ano, a doença meningocócica por grupo B tem um perfil de incidência característico com uma incidência máxima aos seis meses de idade. Este perfil é também conhecido noutros países europeus, aqui exemplificado com a distribuição da doença por mês de idade, no Reino Unido (Figura 16) <sup>8</sup>. Este dado deve ser tido em consideração quando se equacionarem os esquemas de vacinação a adotar para proteção individual e eventual controlo da DIM por grupo B;

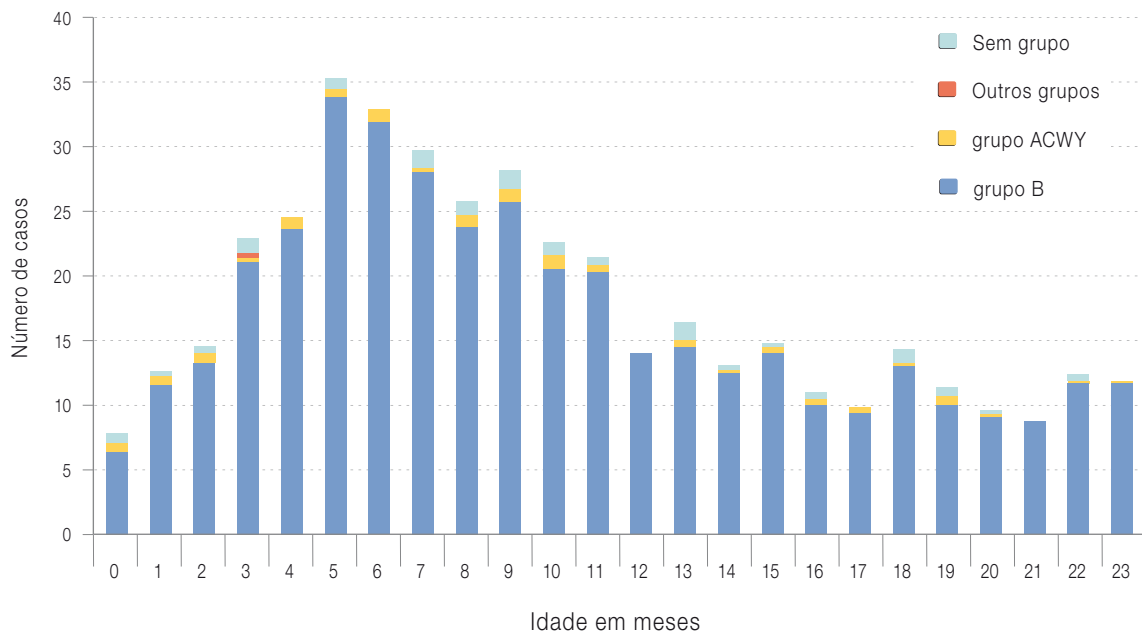
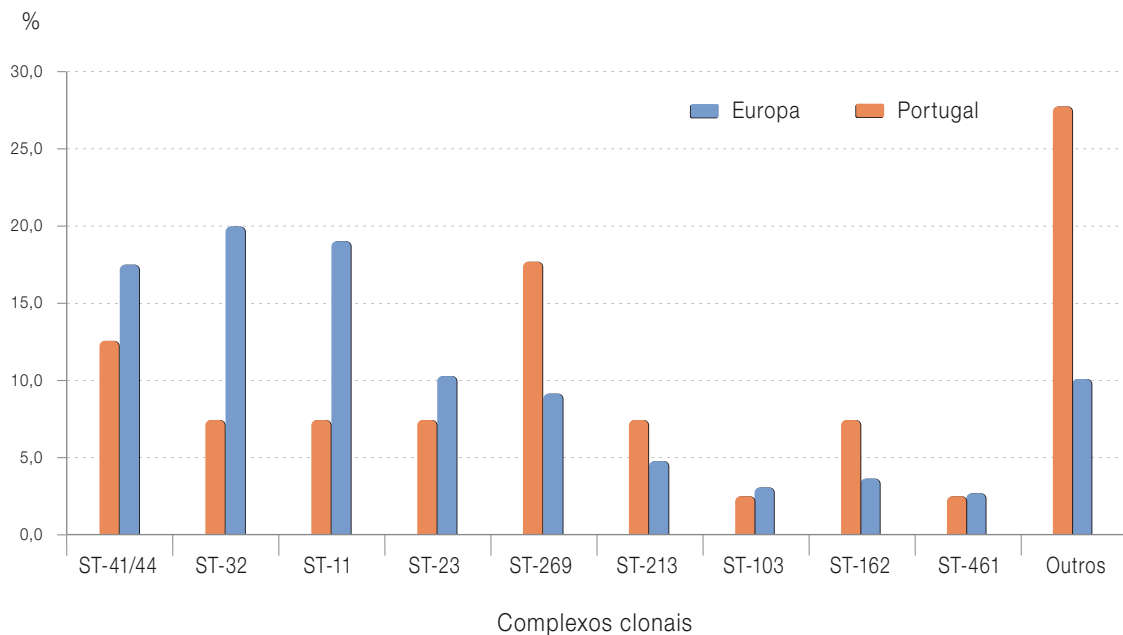


Figura 16 – Distribuição da doença invasiva meningocócica por grupo B, ACWY e outros por mês de idade em crianças menores de dois anos, no Reino Unido. (Fonte: referência 8).

- A população de *Neisseria meningitidis* é caracteristicamente diversa e dinâmica. Estirpes emergem esporadicamente da população bacteriana e lentamente diversificam-se à medida que vão acumulando alterações dispersas no genoma (resultantes de recombinação genética ou de mutações). A técnica de *multilocus sequence typing* (MLST) permite avaliar o peso relativo dos fenómenos de recombinação e de mutação ocorridos ao longo do processo de diversificação clonal, identificar clones hipóvirulentos (HV) existentes ou emergentes e a sua dispersão geográfica. As linhagens hipóvirulentas de *Neisseria meningitidis*, definidas como as que estão associadas a doença particularmente grave <sup>9</sup>, agrupam-se maioritariamente num número limitado de complexos clonais: ST-8, ST-11, ST-32, ST-41/44 e ST-269 <sup>10</sup>. A letalidade por DIM pode, eventualmente, estar associada à presença de genótipos particularmente virulentos, como é o caso de estirpes do complexo ST-32 que, caracteristicamente, estão associadas a um pico de incidência em adolescentes e a uma elevada taxa de letalidade, consequência da elevada proporção de casos que decorrem com septicemia <sup>11</sup>.
- Observa-se uma diferença importante na proporção dos diferentes complexos clonais de estirpes invasivas que circulam no conjunto dos 29 países notificadores ao TESSy e em Portugal (Figura 17), contudo, a interpretação destes dados deve ser feita com cautela uma vez que existem diferenças nos sistemas de vigilância implementados nos vários países europeus.
- À semelhança do que se passa nos restantes países europeus, as estirpes de *Neisseria meningitidis* do grupo Y identificados em Portugal são maioritariamente do complexo clonal hipóvirulento ST-23 (75% das estirpes do grupo Y) o que sugere a emergência de um novo clone bem adaptado e endémico <sup>12</sup>.



**Figura 17** – Proporção de estirpes invasivas de *Neisseria meningitidis* por complexo clonal, isoladas em Portugal e em 11 países europeus notificadores ao TESSy (Alemanha, Dinamarca, Estónia, França, Grécia, Itália, Lituânia, Noruega, Polónia, República Checa e Suécia).

- A taxa média de letalidade registada em casos confirmados de DIM (7,0%) em Portugal no período de 2003 a 2012 é semelhante à taxa de 7,9% registada em 20 países europeus, em 2012<sup>5</sup>. Neste período, a letalidade foi mais elevada em casos possíveis/prováveis (12,4%) do que em casos confirmados (5,6%). Entre 2003 e 2012, 31 óbitos por DIM não chegaram a ter confirmação laboratorial e em 8 óbitos por DIM confirmada laboratorialmente não foi identificado o grupo. 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.
- Sendo o estudo dos óbitos extremamente importante, estes dados evidenciam a pertinência de fazer o diagnóstico laboratorial *post mortem* de DIM e a caracterização do grupo da estirpe invasiva, nomeadamente a partir de amostras de pele colhida nas zonas com erupção petequial.
- Os dados epidemiológicos aqui apresentados e a existência de novas vacinas evidenciam a utilidade da vigilância epidemiológica integrada da DIM em Portugal, sendo muito relevante a melhoria dos seus pontos fracos, uma vez que esta é uma das bases mais importantes para apoiar a tomada de decisão no controlo da DIM em Portugal.



## Referências bibliográficas

1. Heymann DL 2004 (Ed.). *Control of Communicable Diseases Manual*, 18th Edition. American Public Health Assoc, United Book Press, Baltimore.
2. DGS. Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Meningocócica. Circular Normativa 13/DEP de 05-09-02. Direção-Geral da Saúde, Ministério da Saúde; 2002.
3. 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.
4. McGuinness BT, Lambden PR, Heckels JE. Class 1 outer membrane protein of *Neisseria meningitidis*: epitope analysis of the antigenic diversity between strains, implications for subtype definition and molecular epidemiology. *Mol Microbiol*. 1993 Feb;7(4):505-14.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2015
6. EU-IBIS. Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe 2006. European Invasive Bacterial Infections Surveillance Network; 2007. Disponível em: [www.hpa-bioinformatics.org.uk/euibis/documents/2006\\_meningo.pdf](http://www.hpa-bioinformatics.org.uk/euibis/documents/2006_meningo.pdf)
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2011. Stockholm: ECDC; 2013.
8. Mary Ramsay. Current epidemiology of meningococcal disease in the UK and Europe HPA Centre for Infections. [www.meningitis.org/assets/x/53989](http://www.meningitis.org/assets/x/53989)
9. Maiden MC. Population structure of *Neisseria meningitidis*. In: Ferreirós C, Criado MT, Vázquez J, editors. Emerging strategies in the Fight against meningitis molecular and cellular aspects. Wymondham, UK: Horizon Scientific Press; 2002. p. 151-169.
10. Yazdankhah SP, Kriz P, Tzanakaki G, Kremastinou J, Kalmusova J, Musilek M, Alvestad T, Jolley KA, Wilson DJ, McCarthy ND, Caugant DA, Maiden MCJ. 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
11. Caugant DA. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *APMIS*. 1998 May;106(5):505-525.
12. Bröker M, Bukovski S, Culic D, Jacobsson S, Koliou M, Kuusi M, Simões MJ, Skoczynska A, Toropainen M, Taha MK, Tzanakaki G. Meningococcal serogroup Y emergence in Europe: high importance in some European regions in 2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(6):1725-8



## Anexo

Definições de casos para a notificação de doenças transmissíveis à rede comunitária (Decisão 2119/98/CE da Comissão Europeia, de 8 de agosto de 2012, publicada no *Jornal Oficial das Comunidades Europeias* em 27 de setembro de 2012:

### Critérios clínicos

Pessoa que preenche pelo menos um dos cinco critérios seguintes:

- febre;
- sinais meníngeos;
- exantema petequeial;
- choque séptico;
- artrite séptica.

### Critérios laboratoriais

Pelo menos um dos quatro critérios seguintes:

- isolamento de *Neisseria meningitidis* a partir de um local normalmente estéril, incluindo lesões purpúricas;
- deteção de ácidos nucleicos de *Neisseria meningitidis* a partir de um local normalmente estéril, incluindo lesões purpúricas;
- deteção do antigénio de *Neisseria meningitidis* no líquido céfalo-raquidiano (LCR);
- deteção de diplococos gram-negativos no LCR.

### Critérios epidemiológicos

Relação epidemiológica por contágio de pessoa a pessoa.

### Classificação do caso

#### A. Caso possível

Pessoa que preenche os critérios clínicos.

#### B. Caso provável

Pessoa que preenche os critérios clínicos e apresenta uma relação epidemiológica.

#### C. Caso confirmado

Pessoa que preenche os critérios laboratoriais.



[www.insa.pt](http://www.insa.pt)



Doença Invasiva  
Meningocócica \_2012

\_Departamento de Doenças Infecciosas

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge  
Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal  
Tel.: (+351) 217 519 200  
Fax: (+351) 217 526 400  
E-mail: [ddi@insa.min-saude.pt](mailto:ddi@insa.min-saude.pt)

Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira  
Rua Alexandre Herculano, n.321 4000-055 Porto, Portugal  
Tel.: (+351) 223 401 190  
Fax: (+351) 223 401 109  
E-mail: [inforporto@insa.min-saude.pt](mailto:inforporto@insa.min-saude.pt)

Centro de Estudos de Vectors de Doenças Infecciosas  
Doutor Francisco Cambournac  
Av. da Liberdade, n.5 2965-575 Águas de Moura, Portugal  
Tel.: (+351) 265 938 290  
E-mail: [cevdi@insa.min-saude.pt](mailto:cevdi@insa.min-saude.pt)