

_título:

Doença invasiva meningocócica em Portugal

Vigilância epidemiológica integrada, 2007-2016

_subtítulo:

Rede de Laboratórios *VigLab* – Doença Meningocócica

_edição:
INSA, IP

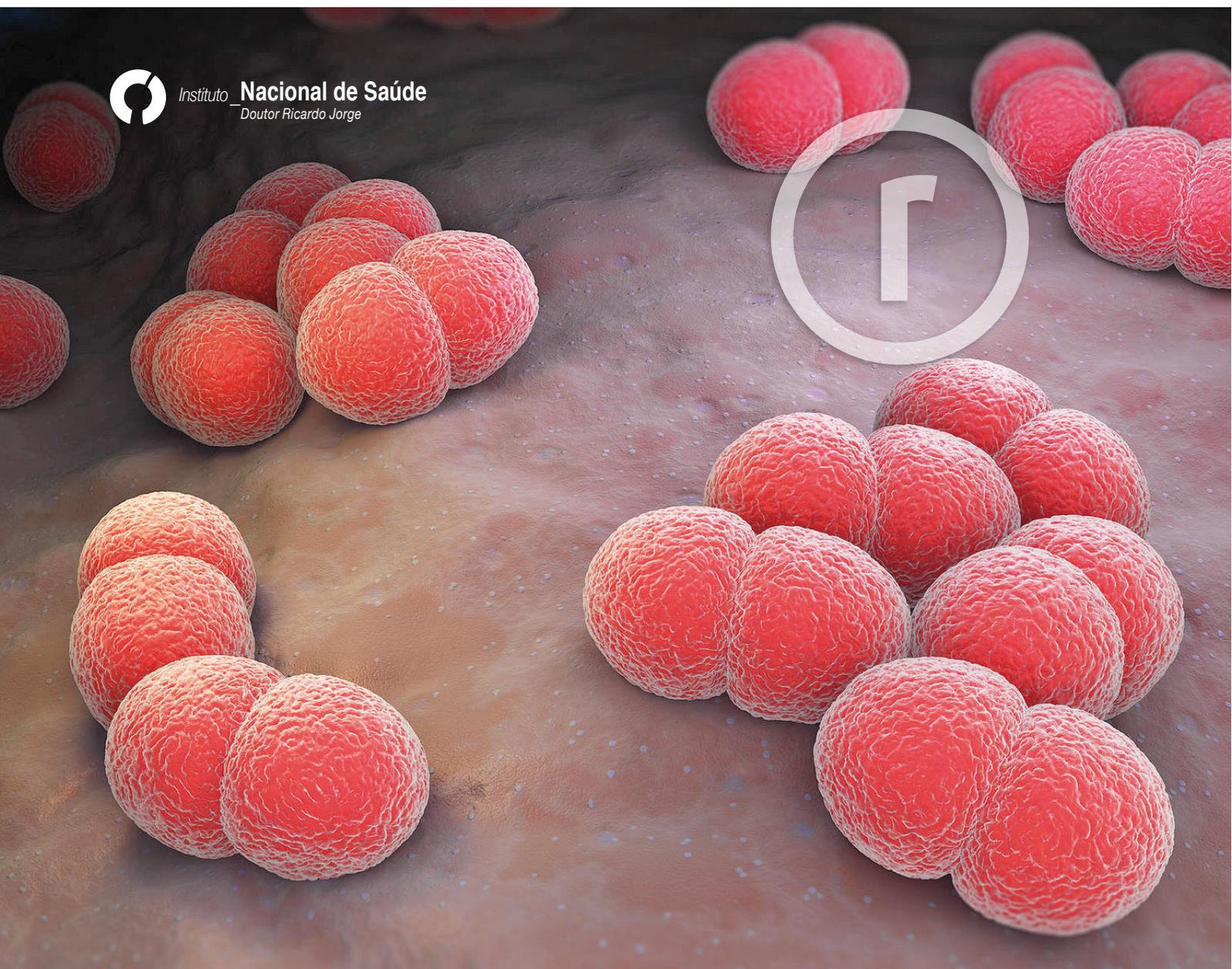
_autores:

Maria João Simões, Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*, INSA
João Vieira Martins, Divisão de Epidemiologia e Estatística, DGS

_local / data:
Lisboa
Maio 2020



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, 2007-2016 - Relatório da Rede de Laboratórios *VigLab*-Doença Meningocócica/ Departamento de Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Divisão de Epidemiologia e Estatística, Direção de Serviços de Direção de Serviços de Informação e Análise, Direção-Geral da Saúde. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2020. - 47 p. : il.

e-ISBN : 978-989-8794-71-0

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2020.

Título: Doença meningocócica invasiva em Portugal: vigilância epidemiológica integrada, 2007-2016

Relatório da Rede de Laboratórios *VigLab*-Doença Meningocócica 2015-2016

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

João Vieira Martins, Divisão de Epidemiologia e Estatística, Direção de Serviços de 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: Célia Betencourt, Paulo Gonçalves
Teresa Fernandes, Rita Sá Machado, Marina Ramos

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

Coleção: Relatórios científicos e técnicos

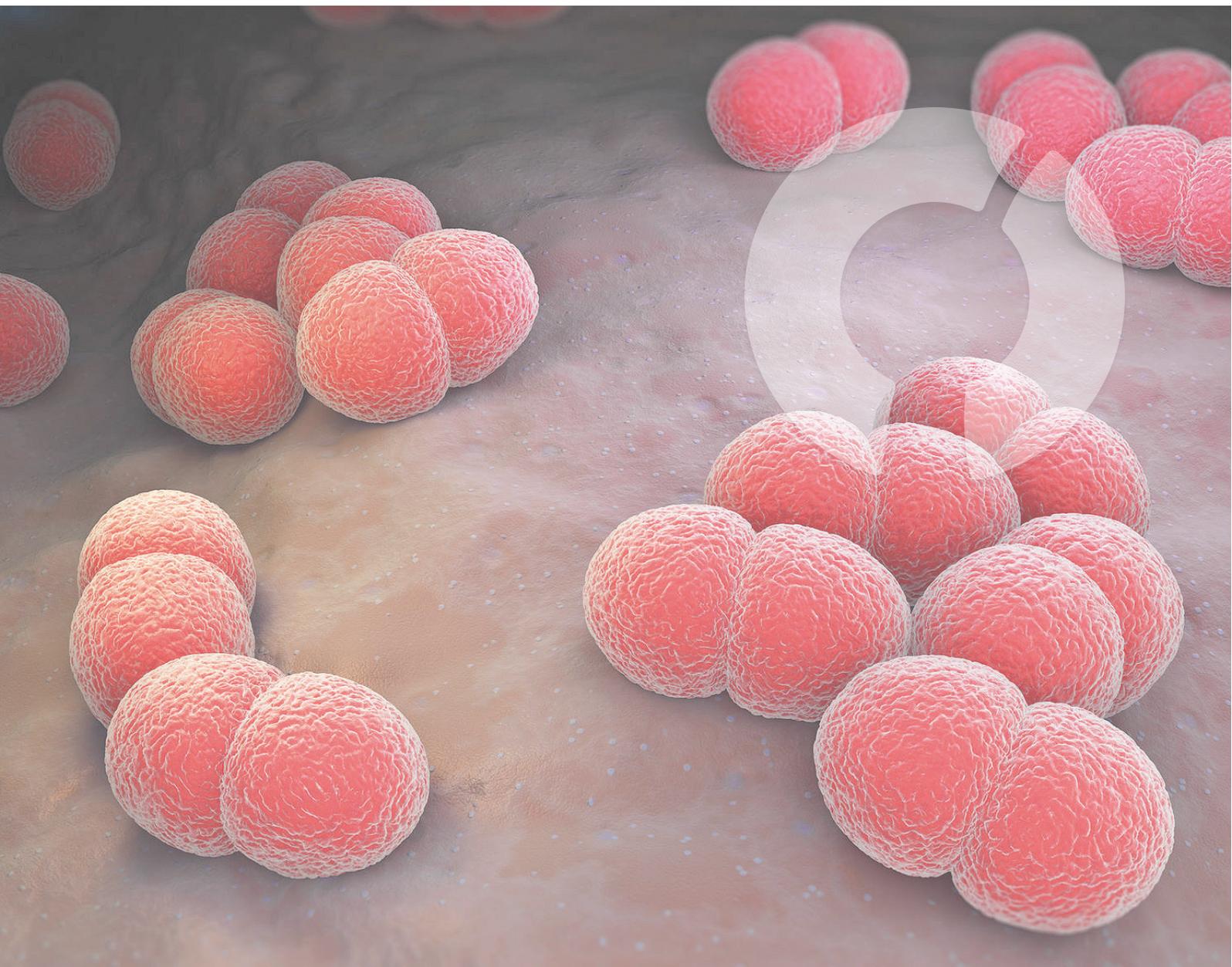
Coordenação técnica editorial: Elvira Silvestre

Composição gráfica: Francisco Tellechea

Lisboa, maio de 2020

Relatório 2015-2016 da Rede de Laboratórios *VigLab*-Doença Meningocócica elaborado em janeiro de 2019

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

_titulo:

Doença invasiva meningocócica em Portugal

Vigilância epidemiológica integrada, 2007-2016

_subtítulo:

Rede de Laboratórios *VigLab* – Doença Meningocócica

_edição:
INSA, IP

_autores:

María João Simões, Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*, INSA
João Vieira Martins, Divisão de Epidemiologia e Estatística, DGS

_local / data:
Lisboa
Maio 2020



Índice

Agradecimentos	5
Índice de figuras	6
Índice de tabelas	7
Siglas e acrónimos	8
1. Introdução	9
2. Metodologia	13
2.1 Definição de caso para efeitos de vigilância	15
2.2 Vigilância Epidemiológica integrada	15
2.3 Métodos laboratoriais	15
2.4 Análise de dados	17
3. Resultados	19
3.1 Taxa de incidência global e por grupo etário	21
3.2 Caracterização genotípica de estirpes	22
3.2.1 Distribuição de casos por grupo de <i>Neisseria meningitidis</i>	23
3.2.2 Genótipo por serogrupo	27
3.3 Estudo de suscetibilidade aos antibióticos	31
3.4 Óbitos	32
4. Discussão	35
4.1 Taxa de incidência global e por grupo etário	37
4.2 Distribuição de casos por serogrupo de <i>Neisseria meningitidis</i>	38
4.3 Caracterização de genótipos	39
4.4. Óbitos	40
5. Conclusões	41
Referências bibliográficas	45
Anexo – Definições de casos para a notificação de doenças transmissíveis	47
à rede comunitária	

Agradecimentos

Os autores agradecem 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.

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 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 registada em Portugal entre 2007 e 2016	21
Figura 2 – Taxa de incidência global (/100 000 habitantes) da doença invasiva meningocócica, 2007-2016, em Portugal	22
Figura 3 – Incidência da doença invasiva meningocócica por grupo etário em Portugal nos anos de 2007-2010 (valor médio), 2011-2014 (valor médio), 2015 e 2016	22
Figura 4 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica, por grupo, ocorridos em Portugal, 2007-2016	24
Figura 5 – Percentagem de casos confirmados de doença invasiva meningocócica, por grupo, ocorridos em Portugal, 2007-2016	24
Figura 6 – Número de casos acumulados de doença invasiva meningocócica do grupo B no primeiro ano de vida, em Portugal, por mês de idade, em 2011-2013 e em 2014-2016	25
Figura 7 – Incidência da doença invasiva meningocócica por serogrupo Y, por grupo etário, em Portugal nos anos de 2007-2016 (valor médio)	26
Figura 8 – Proporção dos genótipos mais frequentes de estirpes B isoladas em Portugal, 2015-2016	28
Figura 9 – Árvore filogenética estabelecida com base na análise dos alelos identificados por MLST de 131 estirpes de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B, com associação das variantes da proteína FetA a cada ST, 2011-2016	28
Figura 10 – Proporção de estirpes de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B com o subtipo P1.4, Portugal 2007-2016	29
Figura 11 – Árvore filogenética estabelecida com base na análise dos alelos identificados por MLST de 32 estirpes de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo Y isoladas em Portugal, 2009-2016. (Está assinalado o número de diferenças entre ST)	30
Figura 12 – Árvore filogenética estabelecida com base na análise dos alelos identificados por MLST de 15 estirpes de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo C isoladas em Portugal, 2009-2016, com identificação do genótipo (Está assinalado o número de diferenças entre ST)	31
Figura 13 – Número de óbitos em casos confirmados por doença invasiva meningocócica por ano e por grupo, em Portugal, 2003-2014	33
Figura 14 – Taxa de letalidade da DIM por grupo etário em Portugal entre 2003 e 2016	34
Figura 15 – Evolução da incidência de DIM observada em Portugal e nos 29 países europeus notificadores ao TESSy, ECDC (valores médios dos países notificadores), no período entre 2007 e 2016. A partir de 2010 os dados europeus referem-se apenas a casos confirmados de DIM	37
Figura 16 – Distribuição do número de casos de doença invasiva meningocócica por grupo B, ACWY e outros, por mês de idade em crianças menores de dois anos no Reino Unido, 2012	38

Índice de tabelas

Tabela 1 – Número total de casos de doença invasiva meningocócica, número e proporção de casos confirmados, possíveis e prováveis registados em Portugal em 2015 e 2016	21
Tabela 2 – Número de estirpes de <i>Neisseria meningitidis</i> caracterizadas e sua proporção relativamente ao total de estirpes identificadas (por cultura ou PCR)	23
Tabela 3 – Número, e respetiva proporção, de casos confirmados de doença invasiva meningocócica, por grupo, ocorridos em Portugal, 2007-2016	23
Tabela 4 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica do grupo B por grupo etário, ocorridos em Portugal, 2007-2016	25
Tabela 5 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica do grupo Y, por grupo etário, ocorridos em Portugal, 2007-2016	26
Tabela 6 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica do grupo C por grupo etário, ocorridos em Portugal, 2007-2016	27
Tabela 7 – Número de estirpes de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B com o subtipo P1.4 e a sua proporção relativamente ao total de estirpes B caracterizadas, Portugal, 2007-2016	29
Tabela 8 – Número e proporção de estirpes de <i>Neisseria meningitidis</i> cc213 e cc461 identificadas em Portugal, 2009-2016	30
Tabela 9 – Caracterização dos casos de DIM com óbito, registada entre 2015 e 2016	32
Tabela 10 – 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 2016	32
Tabela 11 – 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, 2003-2016	34

Siglas e acrónimos

CE – Comissão Europeia

cc – complexo clonal

CIM – Concentração inibitória mínima

DGS – Direção-Geral da Saúde

DIM – Doença invasiva meningocócica

DNO – Doenças de notificação obrigatória

ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*

EUCAST – *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

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

INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP

LCR – Líquido céfalo-raquidiano

MenB – Doença meningocócica por estirpes do grupo B

MenC – Doença meningocócica por estirpes do grupo C

MLST – *multilocus sequence typing*

ST – *Sequence type*

TESSy – *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 habitantes), uma elevada letalidade (8 a 10%) e uma frequência elevada de sequelas graves (cerca de 20%) ⁽¹⁾. 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.º 13/DEP da Direção-Geral da Saúde (DGS), de 5 de setembro de 2002 ⁽²⁾. 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 os casos suspeitos e a sua confirmação laboratorial, de modo a conhe-

cer-se a incidência da doença, mas também à caracterização dos grupos de estirpes de *Neisseria 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 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 Surveillance System* (TESSy, ECDC).

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

O objetivo deste relatório é dar a conhecer os resultados da Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Invasiva Meningocócica relativos aos anos de 2015 e 2016 e a sua evolução nos últimos 10 anos (2007-2016).

2

Metodologia



2.1 Definição de caso para efeitos de vigilância

Relativamente aos casos de Doença Invasiva Meningocócica (DIM) registados a partir de 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 e publicada pelo Jornal Oficial das Comunidades Europeias em 27 de setembro de 2012 (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 da sua alteração em 28 de abril de 2008.

2.2 Vigilância Epidemiológica integrada

A meningite meningocócica (DM) é monitorizada em Portugal desde 1927 pelo sistema de DNO, que se mantém até hoje. As outras formas de infeção meningocócica invasiva, como a septicémia, foram incluídas no sistema DNO em 1987 (Portaria n.º 766/86, de 26 de dezembro), mantendo-se a vigilância da DIM atualmente (Despacho n.º 15385-A/2016, de 21 de dezembro).

No âmbito do sistema DNO, todos os médicos têm a obrigação de notificar todos os casos de DIM quando 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.

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 analisados, 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.

Quaisquer discrepâncias observadas entre os dados deste relatório e dados apresentados 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 *Neisseria 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 gene em algumas estirpes, os *primers* e sondas utilizadas deixaram de ter homologia estando na base de resultados falsos negativos. A partir de 2015 a técnica foi substituída 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) ⁽³⁾.

A caracterização de estirpes de *Neisseria meningitidis* realizada no INSA é feita unicamente com técnicas moleculares (caracterização do genótipo). A caracterização dos grupos B, C, W e Y é feita por PCR com *primers* e sondas dirigidos ao gene *sia* (que codifica para polissialiltransferases necessárias para a biossíntese da cápsula) ⁽³⁾. A caracterização do grupo A é feita por PCR utilizando *primers* dirigidos ao gene *sacC* (que codifica para N-acetilmanosamina-1-fosfato, necessário para a biossíntese da cápsula) ⁽⁴⁾.

A caracterização do subtipo é realizada por amplificação e sequenciação das duas regiões variáveis do gene *porA*, designadas VR1 e VR2 que, pelo seu grau de polimorfismo, são a base da subtipagem de *Neisseria meningitidis* ⁽³⁾. 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

A caracterização da proteína FetA (*Ferric enterobactin transport protein A*, proteína de mem-

brana externa que funciona como um recetor do sideróforo com a mais alta afinidade para o ferro) realiza-se por amplificação e sequenciação de uma zona variável do gene *fetA* ⁽³⁾. 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*), de acordo com o protocolo publicado em PubMLST.org. 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 ⁽⁵⁾, 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 Δ representa a ausência de gene e o hífen (-) significa um ST não incluído em nenhum complexo clonal. Exemplo – B:P1.5-2, Δ :F1-8:ST16(-). Esta nomenclatura é a adotada para designar os genótipos de *Neisseria meningitidis* caracterizados 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 nos relatórios da *network* EU-IBIS ⁽⁶⁾ e do ECDC ⁽⁷⁻⁹⁾.



3

Resultados



No período de 10 anos em análise, entre 2007 e 2016, registaram-se em Portugal 766 casos de DIM. De acordo com a classificação de caso para efeitos de vigilância, 680 (88,8%) destes casos tiveram confirmação laboratorial e 86 (11,2%) tiveram apenas notificação clínica (casos possíveis ou prováveis).

No ano de 2015 registaram-se em Portugal 69 casos de DIM dos quais 66 (95,7%) tiveram confirmação laboratorial, 2 tiveram apenas notificação clínica (casos possíveis) e um caso teve notificação clínica e ligação epidemiológica (caso provável). No ano de 2016 registaram-se 43 casos de DIM, 42 casos tiveram confirmação laboratorial (97,7%), um caso foi classificado como possível (tabela 1).

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).

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 por 100 mil habitantes em 2015 foi de 0,67 casos e, em 2016, foi de 0,41 casos, observando-se uma tendência decrescente da incidência no período de 10 anos em análise (figura 2).

A análise 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 (figura 3). Embora este padrão de incidência por grupo etário seja o observado desde 2007-2010, verifica-se uma diminuição evidente nas idades até aos 1-4 anos, quando se compara o período de 2007-2010 com os dois últimos anos do período em análise (figura 3).

Tabela 1 – Número total de casos de doença invasiva meningocócica, número e proporção de casos confirmados, possíveis e prováveis registados em Portugal em 2015 e 2016.

Ano de início de sintomas	Número total de casos	Número e proporção de casos confirmados	Número e proporção de casos possíveis e prováveis
2015	69	66 (95,7%)	3 (4,3%)
2016	43	42 (97,7%)	1(2,3%)

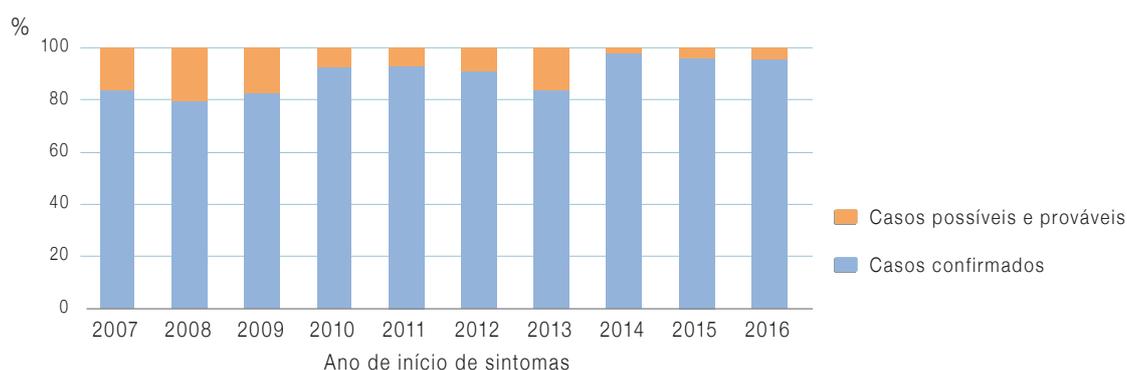


Figura 1 – Proporção de casos confirmados e prováveis ou possíveis de doença invasiva meningocócica registada em Portugal entre 2007 e 2016.

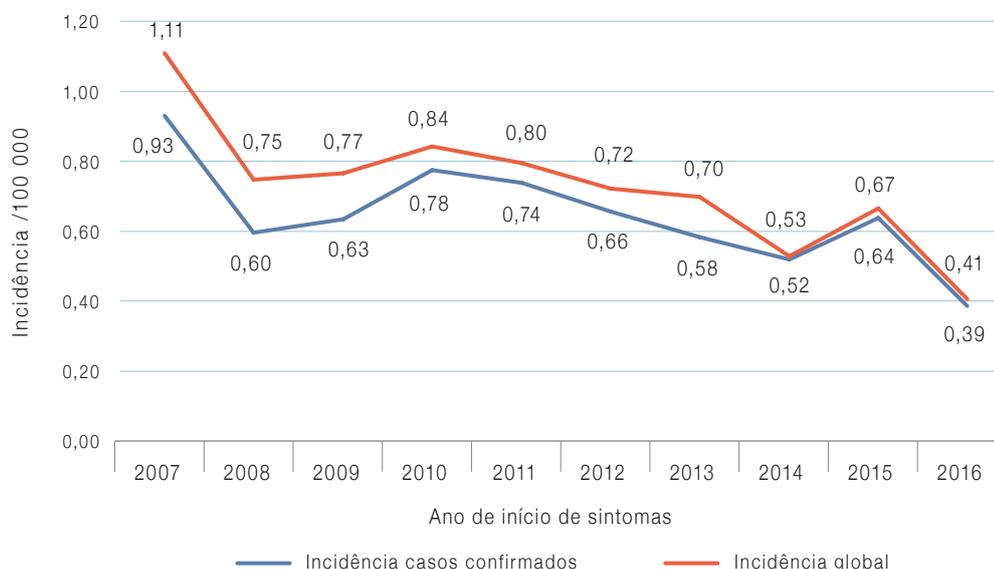


Figura 2 – Taxa de incidência global (/100 000 habitantes) da doença invasiva meningocócica, 2007-2016, em Portugal.

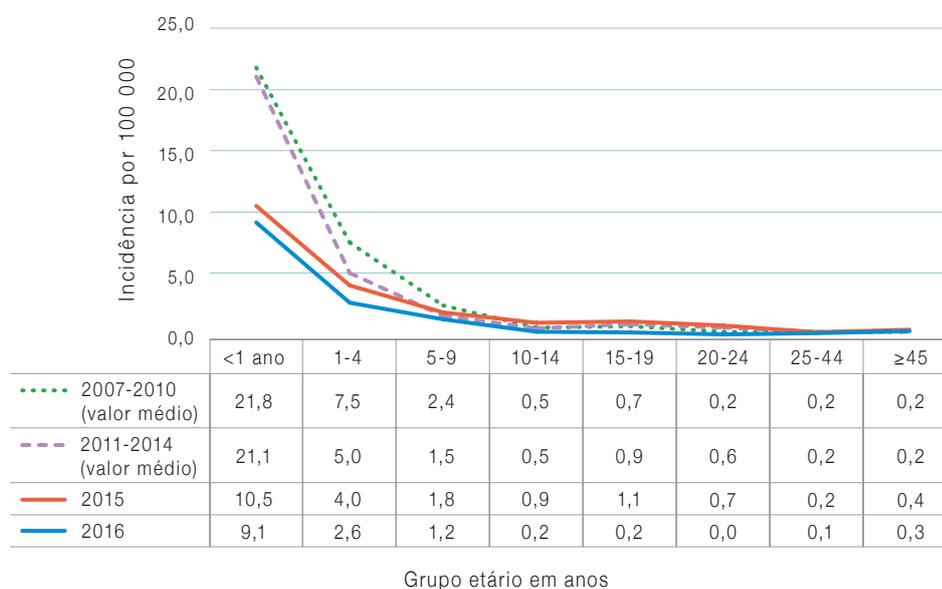


Figura 3 – Incidência da doença invasiva meningocócica por grupo etário em Portugal nos anos de 2007-2010 (valor médio), 2011-2014 (valor médio), 2015 e 2016.

3.2 Caracterização genotípica de estirpes

A caracterização do grupo e do subtipo (PorA) de *Neisseria meningitidis* foi realizada em estirpes isoladas em cultura ou identificadas por PCR em amostras clínicas, nos laboratórios hospitalares ou no laboratório de referência. A

caracterização do FetA e do tipo de sequência foi feita apenas em estirpes isoladas em cultura, enviadas pelos laboratórios hospitalares ao laboratório de referência. O número de estirpes caracterizadas em 2015 e 2016 e os alvos de caracterização estão referidos na [tabela 2](#).

Tabela 2 – Número de estirpes de *Neisseria meningitidis* caracterizadas e sua proporção relativamente ao total de estirpes identificadas (por cultura ou PCR).

Ano de isolamento	Grupo		Subtipo (PorA)		FetA		MLST (cc)	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
2015	62	93,9	53	80,3	48	72,7	48	72,7
2016	38	95,0	37	97,4	37	97,4	37	97,4

3.2.1 Distribuição de casos por grupo de *Neisseria meningitidis*

Dos 66 casos confirmados de DIM ocorridos em Portugal em 2015, em 62 (93,9%) foi conhecido o grupo e dos 42 casos confirmados em 2016, essa caracterização foi possível em 40 (95,2%) (tabela 2).

Grupo B: o grupo B manteve-se predominante, representando 72,7% e 76,2% do total dos casos confirmados, respetivamente, em 2015 e 2016 (tabelas 3, figuras 4 e 5).

Entre 2007 e 2016, as estirpes do grupo B têm sido sempre as mais predominantes, vindo o seu número a decrescer desde o início do período de 10 anos em análise (tabela 3, figuras 4 e 5).

Tabela 3 – Número, e respetiva proporção, de casos confirmados de doença invasiva meningocócica, por grupo, ocorridos em Portugal, 2007-2016.

Ano	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo W		Grupo Y		NG		Desc.		Total geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
2007	0	0,0	82	83,7	4	4,1	1	1,0	3	3,1	1	1,0	7	7,1	98
2008	1	1,6	57	90,5	0	0,0	0	0,0	3	4,8	1	1,6	1	1,6	63
2009	1	1,5	58	86,6	1	1,5	0	0,0	2	3,0	0	0,0	5	7,5	67
2010	2	2,4	49	59,8	6	7,3	0	0,0	0	0,0	3	3,7	22	26,8	82
2011	0	0,0	55	70,5	2	2,6	0	0,0	10	12,8	1	1,3	10	12,8	78
2012	0	0,0	45	65,2	3	4,3	1	1,4	4	5,8	2	2,9	14	20,3	69
2013	0	0,0	48	78,7	2	3,3	1	1,6	3	4,9	0	0,0	7	11,5	61
2014	0	0,0	33	61,1	2	3,7	0	0,0	5	9,3	4	7,4	10	18,5	54
2015	0	0,0	48	72,7	4	6,1	0	0,0	7	10,6	1	1,5	6	7,6	66
2016	0	0,0	32	76,2	0	0,0	1	4,8	6	14,3	0	0,0	3	4,8	42
Total Geral	4		507		24		5		43		13		84		680

NG = Não grupável Desc. = desconhecido

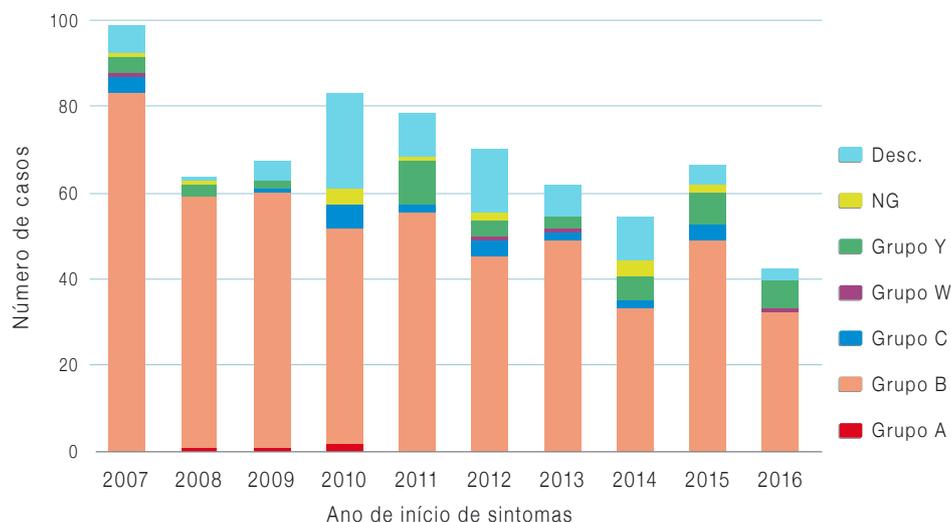


Figura 4 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica, por grupo, ocorridos em Portugal, 2007-2016.

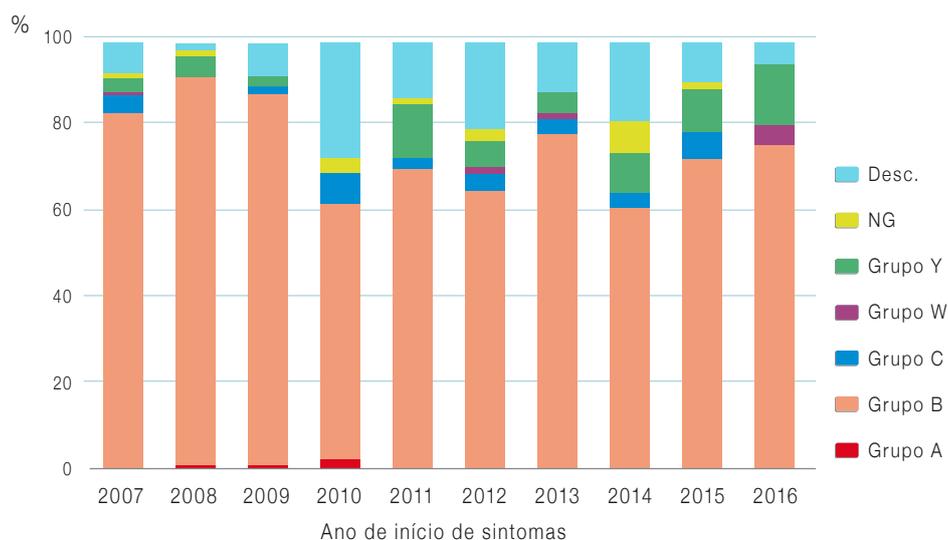


Figura 5 – Percentagem de casos confirmados de doença invasiva meningocócica, por grupo, ocorridos em Portugal, 2007-2016.

No período entre 2007 e 2016 ocorreram 507 casos confirmados de DIM por grupo B dos quais 145 (28,6%) em menores de 12 meses de idade (tabela 4).

No ano de 2014 ocorreu a introdução da vacina 4CMenB no mercado privado português, verificando-se em simultâneo um decréscimo de casos por grupo B em crianças com idade inferior a 12 meses (tabela 4).

A análise do triénio que precede a introdução desta vacina (2011-2013), a distribuição de casos acumulados por mês de idade, no primeiro ano de vida, tem um perfil característico que apresenta um pico aos 5 meses (figura 6). Em oposição, no triénio 2014-2016 o número de casos acumulados é inferior e o pico ocorre aos 4 meses (figura 6).

Tabela 4– Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica do grupo B por grupo etário, ocorridos em Portugal, 2007-2016.

Classes etárias (anos)	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
0 anos	21	18	17	13	19	12	21	10	8	6	145
1-4 anos	37	23	21	13	12	21	10	9	11	9	166
5-9 anos	9	9	6	9	5	4	5	5	6	4	62
10-14	4	1	1	0	3	0	0	1	2	0	12
15-19	1	2	4	4	2	3	3	2	5	1	27
20-24	2	0	1	1	4	0	2	0	1	0	11
25-44	2	1	3	2	2	3	1	4	4	2	24
≥45	6	3	4	7	8	2	6	2	11	10	59
Desconhecida	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Total	82	57	58	49	55	45	48	33	48	32	507

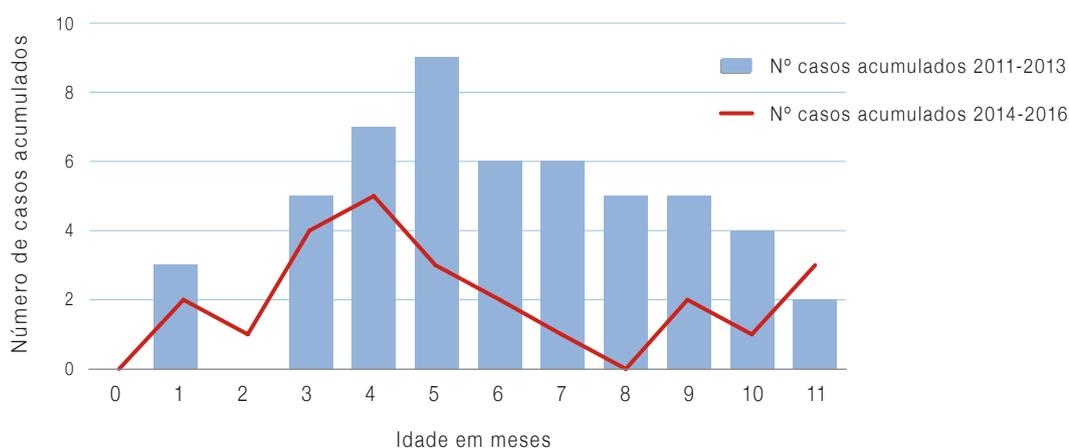


Figura 6 – Número de casos acumulados de doença invasiva meningocócica do grupo B no primeiro ano de vida, em Portugal, por mês de idade, em 2011-2013 e em 2014-2016.

Grupo Y:

Desde 2011 o grupo Y é o segundo mais frequente. Foram identificadas 7 estirpes (10,6%) em 2015 e 6 estirpes (15,0%) em 2016 ([tabela 3](#), [figuras 4 e 5](#)).

A análise comparativa do número de casos de DIM em Portugal no período de 10 anos, entre

2007 e 2016, indica que as estirpes do grupo Y ocorrem em todos os grupos etários ([tabela 5](#)). A incidência por grupo etário tem uma distribuição semelhante à DIM por todos os grupos, com um valor máximo em crianças com menos de um ano de idade, decrescendo acentuadamente e mantendo-se com valores muito baixos a partir dos 10-14 anos de idade ([figura 7](#)).

Tabela 5 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica do grupo Y, por grupo etário, ocorridos em Portugal, 2007-2016.

Classes etárias (anos)	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
0 anos	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
1-4 anos	1	2	0	0	2	0	0	2	0	0	7
5-9 anos	1	1	2	0	2	0	1	1	1	1	10
10-14	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	3
15-19	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	3
20-24	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	3
25-44	0	0	0	0	1	3	0	0	0	1	5
≥45	0	0	0	0	1	0	1	2	2	2	8
Desconhecida	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Total	3	3	2	0	10	4	3	5	7	6	43

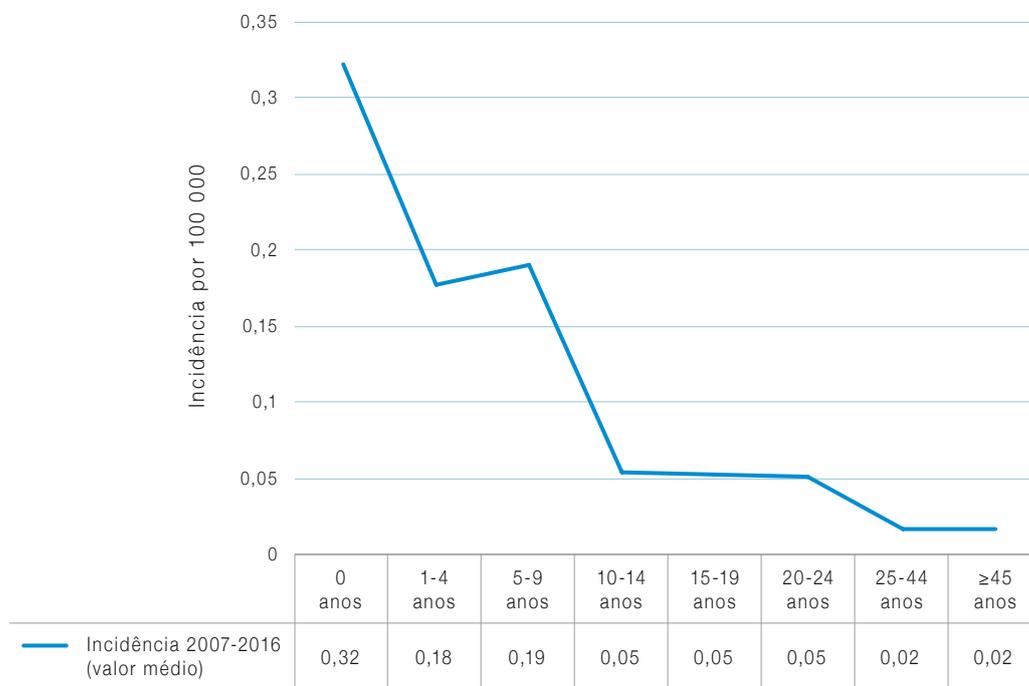


Figura 7 – Incidência da doença invasiva meningocócica por serogrupo Y, por grupo etário, em Portugal nos anos de 2007-2016 (valor médio).

Grupos C e W:

Em 2015 identificaram-se 4 estirpes do grupo C, duas das quais em adultos com idade superior a 60 anos e as restantes duas em indivíduos não nacionais e não residentes habituais em Portu-

gal, com idade entre 20 e 24 anos de idade ([tabela 3](#) e [tabela 6](#)).

Em 2016 ocorreram dois casos de DIM por grupo W, um caso numa criança com 6 anos e um outro caso num adulto de 61 anos.

Tabela 6 – Número de casos confirmados de doença invasiva meningocócica do grupo C por grupo etário, ocorridos em Portugal, 2007-2016.

Classes etárias (anos)	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
0 anos	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
1-4 anos	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
5-9 anos	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3
10-14	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-24	1	0	0	0	0	1	1	0	2	0	5
25-44	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	4
≥45	1	0	0	3	1	0	1	1	2	0	9
Total	4	0	1	6	2	3	2	2	4	0	24

3.2.2 Genótipo por serogrupo

Os marcadores epidemiológicos considerados para definição do genótipo foram o subtipo (proteína PorA), a proteína FetA e o tipo de sequência ou complexo clonal (MLST). Na análise de tipos de sequência o período de tempo considerado foi de 2009, ano a partir do qual o laboratório de referência passou a caracterizar por MLST todas as estirpes recebidas, até 2016. Na análise das variantes da proteína FetA o período de tempo considerado foi de 2011 a 2016, uma vez que o laboratório de referência passou a caracterizar esta proteína em todas as estirpes recebidas a partir de 2011.

Grupo B: Das estirpes caracterizadas em 2015 e 2016, os subtipos (PorA) mais frequentes continham as proteínas das famílias 22 e 7-2 da zona variável 1 (VR1), e 14, 4 e 13-1 da zona variável 2 (VR2).

No mesmo período, as estirpes do cc 41/44, foram as mais frequentes (29,7%), seguidas das estirpes do cc 213 (15,6%).

A caracterização da zona variável da proteína FetA apresentou uma grande diversidade genética, com predomínio de F5-8 e F1-5, representando, respetivamente, 14,9 e 10,4% do total de estirpes caracterizadas em 2015 e 2015.

Esta grande diversidade genética que as estirpes do grupo B apresentaram, bem como os genótipos mais frequentes em 2015-2016, pode ser observada na [figura 8](#).

Na análise feita a partir de 2011, ano a partir do qual foi feita a caracterização de FetA a todos os isolados, o estudo das variantes mais frequentes, isto é, as que estão presentes em 6

ou mais estirpes (n=131, 73,2% das estirpes B caracterizadas), revela uma associação entre variantes e alguns tipos de sequência ou complexos clonais. Por exemplo, todas as estirpes do cc461 continham a proteína F3-9. Contrariamente, existe alguma variabilidade de FetA em estirpes dos cc41/44 e cc213 ([Figura 9](#)).

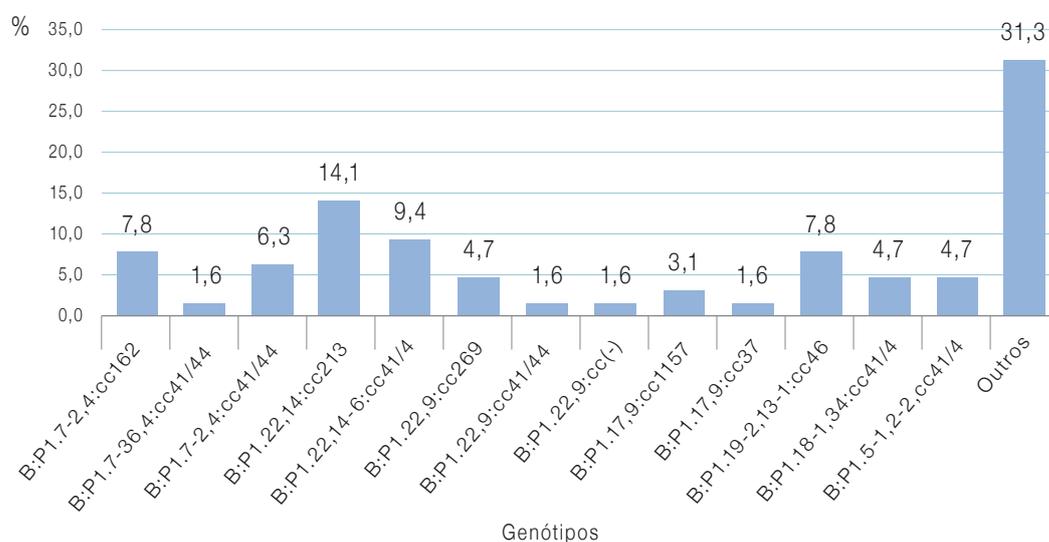


Figura 8 – Proporção dos genótipos mais frequentes de estirpes B isoladas em Portugal, 2015-2016.

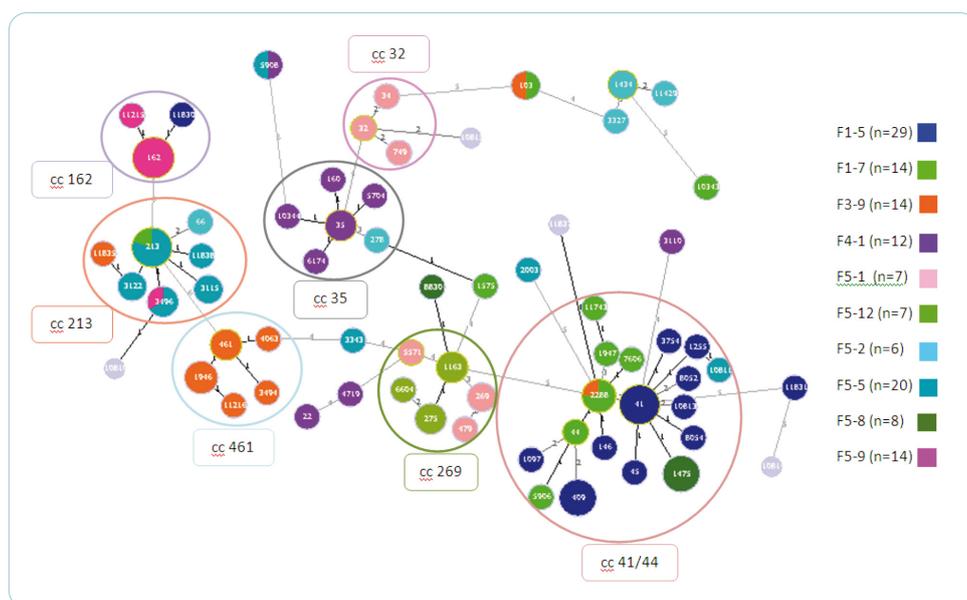


Figura 9 – Árvore filogenética estabelecida com base na análise dos alelos identificados por MLST de 131 estirpes de *Neisseria meningitidis* do grupo B, com associação das variantes da proteína FetA a cada ST, 2011-2016.

Na sequência da introdução da vacina tetravalente 4CMenB no mercado português, é importante monitorizar alguns marcadores epidemiológicos com o objetivo de detetar eventuais alterações na população bacteriana responsável por infeção invasiva. Destes marcadores destacam-se os seguintes:

- A proteína PorA da família 4 (P1.4), um dos constituintes da vacina tetravalente 4CMenB, tem sido identificada apenas em estirpes de *Neisseria meningitidis* do grupo B. A tendência crescente da proporção de estirpes P1.4 relativamente ao total de estirpes invasivas do grupo B, que foi observada entre 2006 (ano de início da caracterização do subtipo por sequenciação do gene *porA*) e 2014, foi invertida no biénio 2015-2016 (tabela 7, figura 10).

Tabela 7 – Número de estirpes de *Neisseria meningitidis* do grupo B com o subtipo P1.4 e a sua proporção relativamente ao total de estirpes B caracterizadas, Portugal, 2007-2016.

Anos de isolamento	Nº estirpes P1.4	% relativamente ao total de estirpes B caracterizadas
2007-2008	13	13,1
2009-2010	13	21
2011-2012	19	21,6
2013-2014	19	26,1
2015-2016	13	16,7

- Os complexos clonais ST461e ST213 mereceram uma atenção particular, dado que têm sido identificados apenas em estirpes de *Neisseria meningitidis* do grupo B e num estudo realizado pela técnica de Antigen Typing System (MATS) com estirpes isoladas em Portugal, uma taxa de cobertura pela vacina tetravalente 4CMenB entre 0% e 20%⁽¹⁰⁾ (tabela 8).

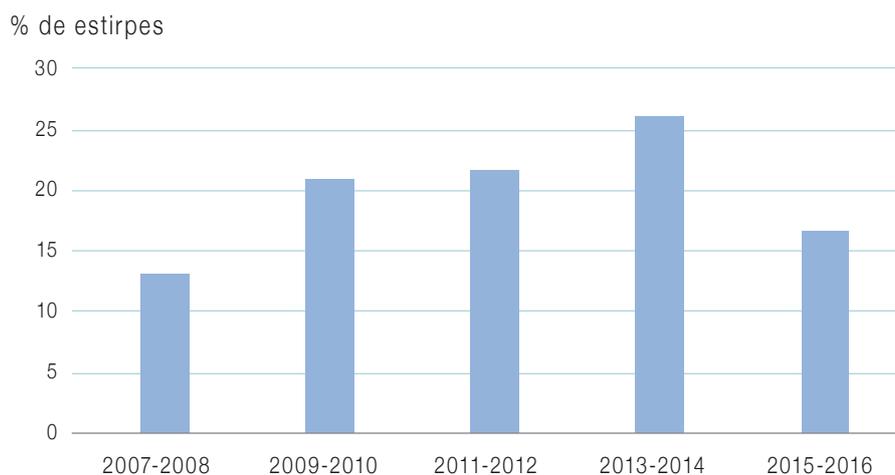


Figura 10 – Proporção de estirpes de *Neisseria meningitidis* do grupo B com o subtipo P1.4, Portugal 2007-2016.

Tabela 8 – Número e proporção de estirpes de *Neisseria meningitidis* cc213 e cc461 identificadas em Portugal, 2009-2016.

Ano de isolamento	cc213		cc461		Total de estirpes B caracterizadas
	Nº	%	Nº	%	
2009	3	8,1	1	2,7	37
2010	3	8,8	0	0,0	34
2011	3	7,1	2	4,8	42
2012	3	8,8	1	2,9	34
2013	3	9,4	5	15,6	32
2014	5	20,8	2	8,3	24
2015	8	21,1	1	2,6	38
2016	4	12,9	4	12,9	31

Grupo Y:

Das 37 estirpes do grupo Y notificadas de 2009 a 2016, o genótipo completo foi caracterizado em 32 estirpes (86,5%). Estas estirpes têm um

carácter clonal, sendo o complexo clonal mais frequente o cc23, representando 59,4% do total de estirpes caracterizadas deste grupo (figura 11).

Dois dos casos de DIM por grupo Y registados em 2011 constituíram um *cluster* ocorrido no Funchal. O genótipo da estirpe responsável, Y:P1.5-1,2-2:F3-7:ST6218(cc175), está notificada na base de dados em *Neisseria.org* unicamente em estirpes isoladas na África do Sul. Sabe-se que um dos destinos de emigração dos madeirenses na década de 60 do século passado foi a África do Sul, havendo uma forte ligação entre a comunidade madeirense e este país africano, podendo justificar este achado nesta região do país.

Em estirpes do grupo Y não se observou associação entre ST e as proteínas PorA e FetA.

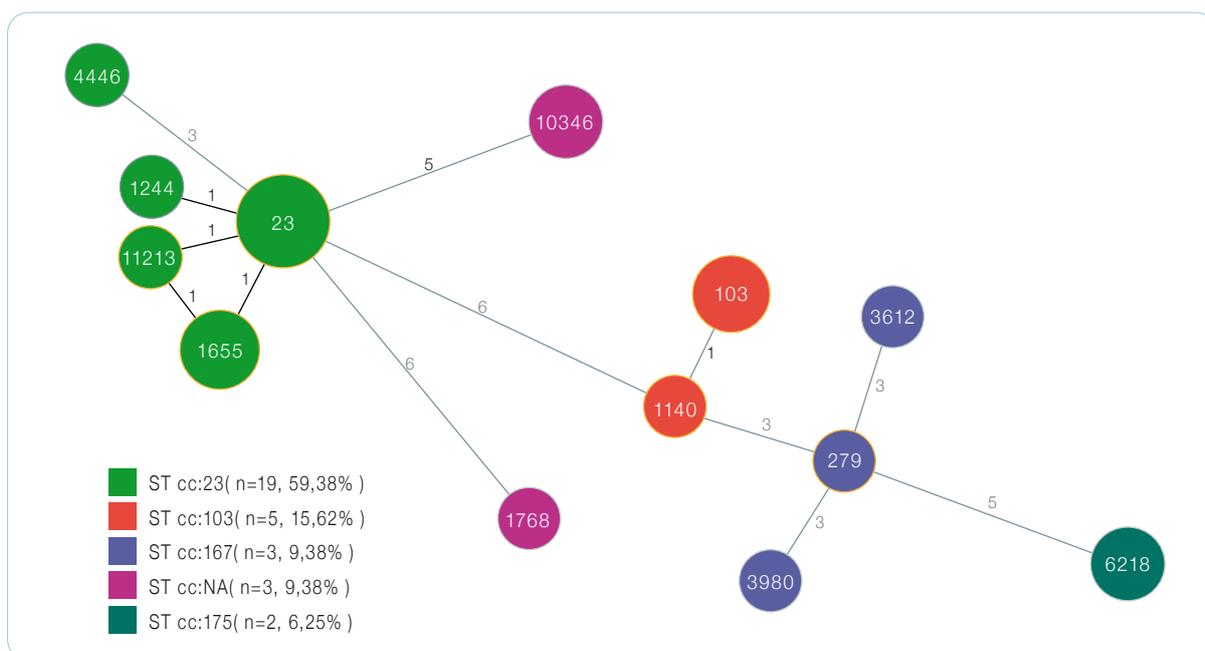


Figura 11 – Árvore filogenética estabelecida com base na análise dos alelos identificados por MLST de 32 estirpes de *Neisseria meningitidis* do grupo Y isoladas em Portugal, 2009-2016. (Está assinalado o número de diferenças entre ST).

Grupo C:

Das 20 estirpes do grupo C identificadas desde 2009, o genótipo completo foi caracterizado em 15 estirpes (75,0%). Observa-se um carácter clonal, com uma clara associação entre subtipo, fetA e ST. As proteínas FetA F3-3 e F3-6 encontraram-se associadas ao cc11, o qual representou 73,3% das estirpes do grupo C caracterizadas (subtipos P1.5,2 e P1.5-1,10-8)

Foram predominantes os genótipos C: P1.5-1,10-8:F3-6:ST11(cc11) (33,3%) e C:P1.5,2:F3-3:ST11(cc11) (26,7%) (figura 12).

Desde 2009 que o laboratório nacional de referência para *Neisseria meningitidis*, no INSA, procede ao estudo sistemático da suscetibilidade de *Neisseria meningitidis* aos antibióticos.

No período entre 2009 e 2016, foram detetadas entre as estirpes estudadas duas resistências aos antimicrobianos: uma estirpe, isolada em 2015, num indivíduo do sexo masculino com 55 anos de idade, foi resistente à rifampicina (CIM >32 mg/L) e uma estirpe, isolada em 2016, numa criança do sexo feminino com 5 anos de idade, apresentou resistência à ciprofloxacina

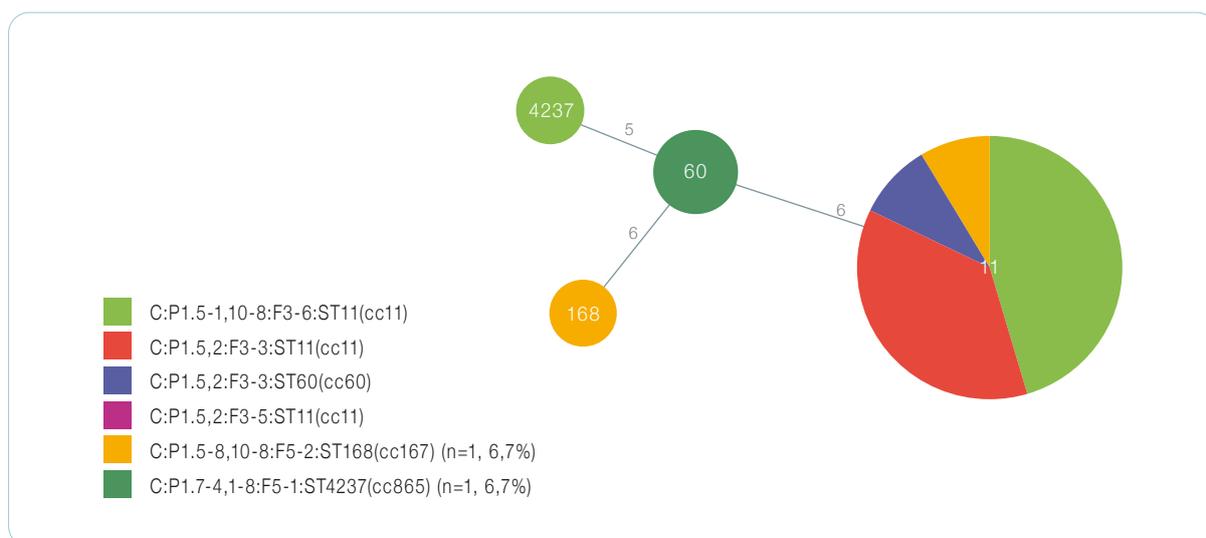


Figura 12 – Árvore filogenética estabelecida com base na análise dos alelos identificados por MLST de 15 estirpes de *Neisseria meningitidis* do grupo C isoladas em Portugal, 2009-2016, com identificação do genótipo (Está assinalado o número de diferenças entre ST).

3.3 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.

(CIM=0,38 mg/L). Relativamente à penicilina, tem-se observado o aumento da proporção de estirpes com CIM valores entre 0,125 e 0,5 mg/L, valor interpretável como suscetibilidade intermédia.

3.4 Óbitos

Em 2015 e 2016 registaram-se 8 óbitos por DIM, 6 em 2015 e 2 em 2016. A caracterização das estirpes respetivas encontra-se na [tabela 9](#).

Durante o período de 2003 a 2016, registaram-se 102 óbitos, 70 (68,6%) em casos confirmados e 32 (31,4%) em casos possíveis/prováveis ([tabela 10](#)).

Tabela 9 – Caracterização dos casos de DIM com óbito, registada entre 2015 e 2016.

Ano de início de sintomas	Idade	Sexo	Quadro clínico	Grupo	Complexo Clonal (MLST)	Classificação do caso
2015	22 meses	F	Meningite	B	213	conf
2015	68 anos	F	Sépsis	C	60	conf
2015	78 anos	F	Meningite	Y	ST10346 sem complex clonal	conf
2015	62 anos	F	Sépsis	B	18	conf
2015	5 anos	M	Meningite	B	41/44	conf
2015	15 anos	M	Meningite	Y	23	conf
2016	2 anos	F	Sépsis	B	162	conf
2016	9 meses	M	Sépsis	B	41/44	conf

F – feminino M- masculino

Tabela 10 – 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 2016.

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%
2013	4	3	1	25,0%
2014	5	5	0	0,0%
2015	6	6	0	0,0%
2016	2	2	0	0,0%
Total	102	70	32	31,4%

Do total de 70 óbitos por DIM confirmada ocorridos nos anos 2003 a 2016, a maior parte ocorreu na sequência de DIM por *N. meningitidis* do grupo B. Em 8 dos óbitos (11,4%) não foi possível determinar o grupo por falta de envio da estirpe ao INSA (figura 13).

Entre 2003 e 2016 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 (12,2%) do que entre os casos confirmados (5,7%) (tabela 11).

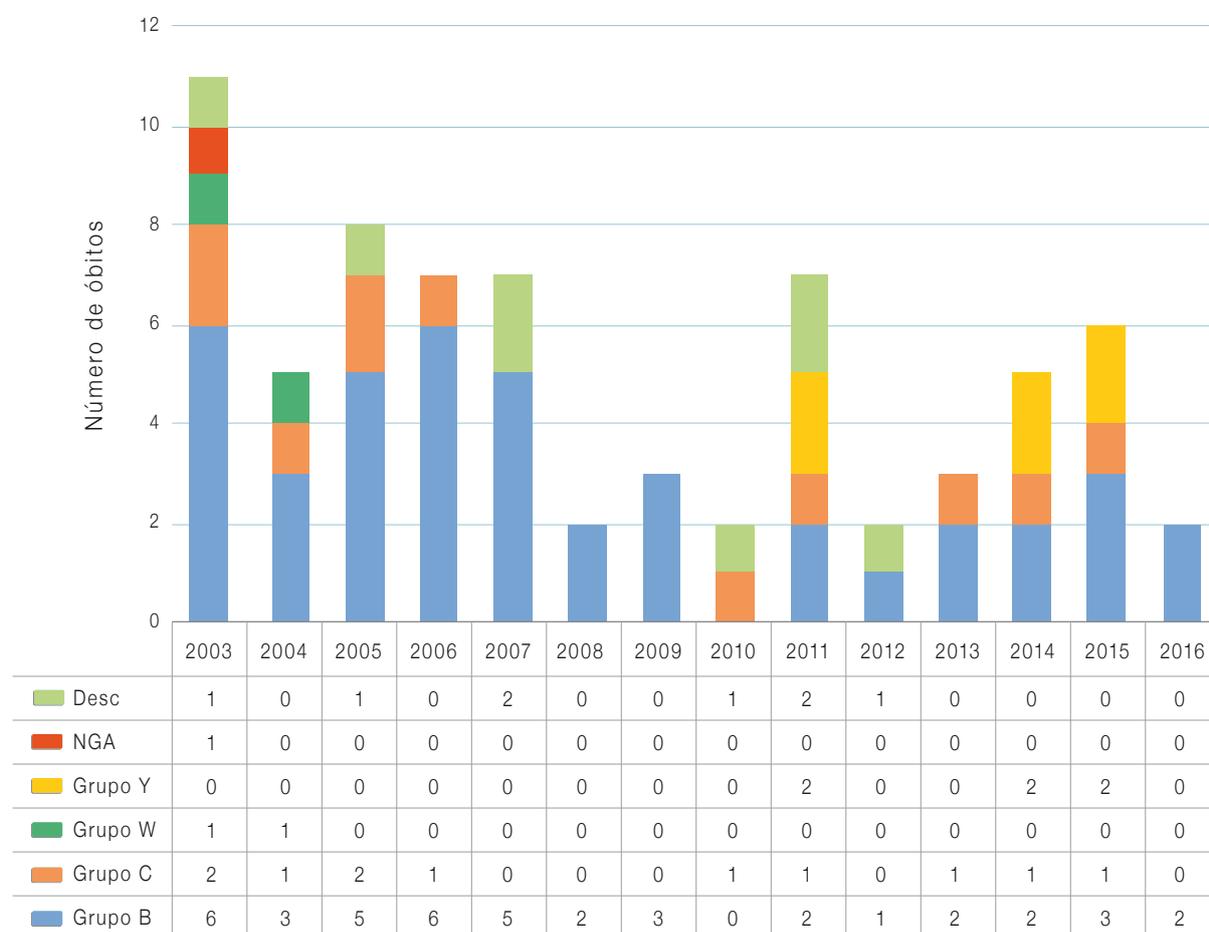


Figura 13 – Número de óbitos em casos confirmados por doença invasiva meningocócica por ano e por grupo, em Portugal, 2003-2014.

Tabela 11 – 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, 2003-2016.

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%
2013	3	62	4,8%	1	12	8,3%	4	74	5,4%
2014	5	54	9,3%	0	1	0,0%	5	55	9,2%
2015	6	66	9,1%	0	3	0%	6	69	8,7%
2016	2	42	4,7%	0	1	0	2	43	4,7%
Total	70	1191	5,9	32	266	12,0	102	1457	7,0

Quando analisada por grupo etário, entre 2003 e 2016 observa-se um valor mínimo da taxa de letalidade no grupo dos 15 aos 19 anos (4,3%).

A partir dos 45 anos a taxa de letalidade é crescente (figura 14).

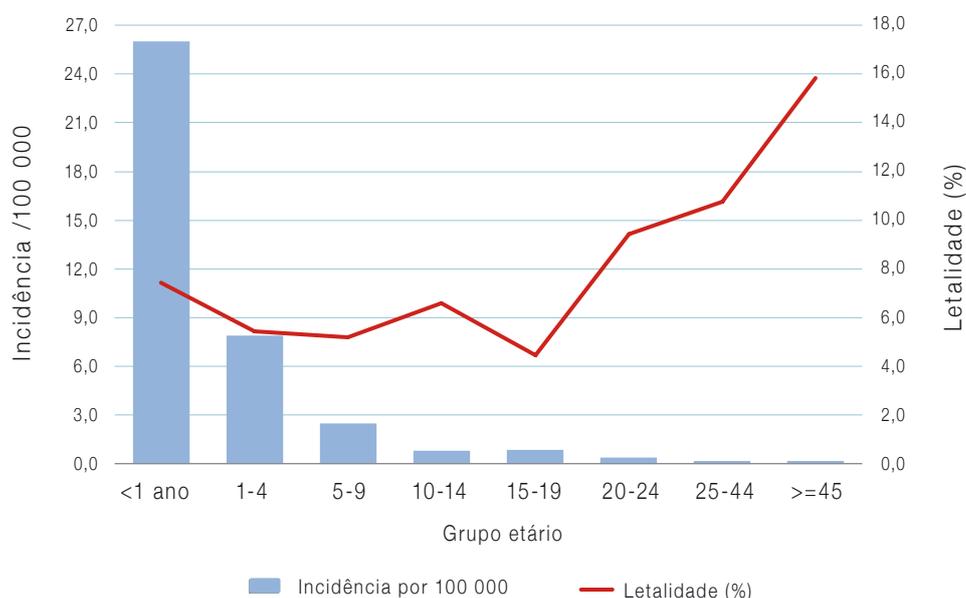


Figura 14 – Taxa de letalidade da DIM por grupo etário em Portugal entre 2003 e 2016.

4

Discussão



4.1 Taxa de incidência global e por grupo etário

A confirmação de casos e a consequente caracterização de estirpes é essencial para a qualidade do sistema de vigilância epidemiológica da DIM, os quais constituem a base da fundamentação de políticas de prevenção, controlo e da monitorização do seu impacte. No período de 10 anos, entre 2007 e 2016, observou-se uma tendência crescente na proporção de casos de DIM com confirmação laboratorial (figura 1).

As taxas de incidência global da DIM registadas em Portugal em 2015 e 2016, 0,67 e 0,41 casos por 100 mil habitantes, respetivamente (incidência de casos confirmados por 100 mil habitantes de 0,64 e 0,39, respetivamente), são valores semelhantes ao valor médio da taxa de incidência na Europa em 2014 (0,5 /100 mil) (9). Observa-se uma tendência decrescente da incidência da DIM em Portugal, que tem vindo

a ser observada também na Europa (figura 15). Em Portugal, o decréscimo ficou a dever-se principalmente à diminuição da DIM causada por estirpes do grupo B.

Em termos de distribuição etária, apresenta uma maior incidência nos primeiros anos de vida, tendo um maior número de casos registados nas crianças com menos 12 meses de vida, com valores elevados entre a idade de 1 anos e 4 anos. Depois desta idade apresenta uma diminuição da incidência, tendo ocorrido picos nos adolescentes (14 a 19 anos), comportamento que não se verificou em 2016.

O aumento do número de casos de DIM em adultos com idade superior ou igual a 25 anos, observado em 2015 e 2016, 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.

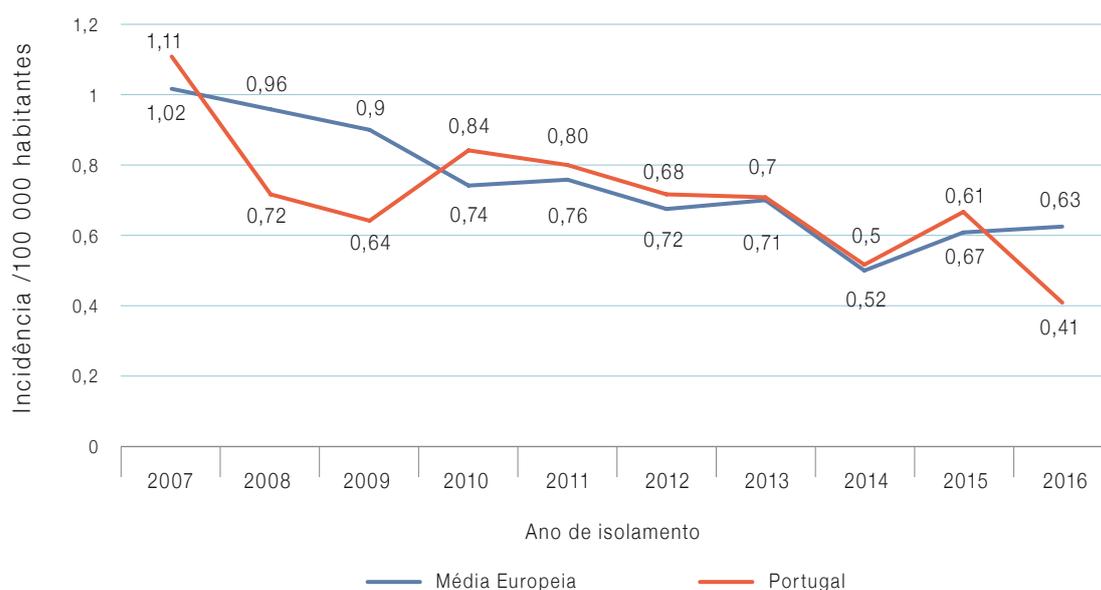


Figura 15 – Evolução da incidência de DIM observada em Portugal e nos 29 países europeus notificadores ao TESSy, ECDC (valores médios dos países notificadores), no período entre 2007 e 2016. A partir de 2010 os dados europeus referem-se apenas a casos confirmados de DIM.

4.2 Distribuição de casos por serogrupo de *Neisseria meningitidis*

A análise comparativa das estirpes invasivas responsáveis por DIM em Portugal no período de 10 anos, entre 2007 e 2016, indica que as estirpes do grupo B têm sido sempre as mais predominantes (tabela 3, figuras 4 e 5). Desde 2007, observa-se uma tendência decrescente na incidência da DIM por grupo B, mais acentuadamente em crianças com idade inferior ou igual a 4 anos. Embora menos acentuada, esta tendência é também observada no conjunto dos 29 países europeus notificadores ao TESSy⁽⁷⁻⁹⁾; O grupo etário mais afetado por DIM do grupo B é o das crianças menores de um ano. É, por conseguinte, importante observar a distribuição de casos neste grupo etário, uma vez que já existe a possibilidade de controlo da DIM do grupo B através da vacinação. Sem medidas de

controlo, em Portugal, a DIM por grupo B nas crianças menores de um ano tinha um perfil de distribuição etária característico, com um pico máximo entre os cinco e os seis meses de idade (figura 6). Este perfil é semelhante ao de outros países europeus, aqui exemplificado com a distribuição dos casos de DIM por mês de idade, no Reino Unido (figura 16)⁽¹¹⁾, e deve ser tido em consideração sempre que se equacionarem os esquemas de vacinação a adotar para proteção individual e eventual controlo da DIM por grupo B. A partir de 2014, o perfil da DIM por estirpes do grupo B observado em Portugal em crianças menores de 12 meses tem indicado um pico mais precoce, no quarto mês de idade.

A DIM por estirpes do grupo Y é a segunda mais frequente em Portugal e a sua distribuição por grupos etários é semelhante à DIM por todos os grupos, com a taxa de incidência mais

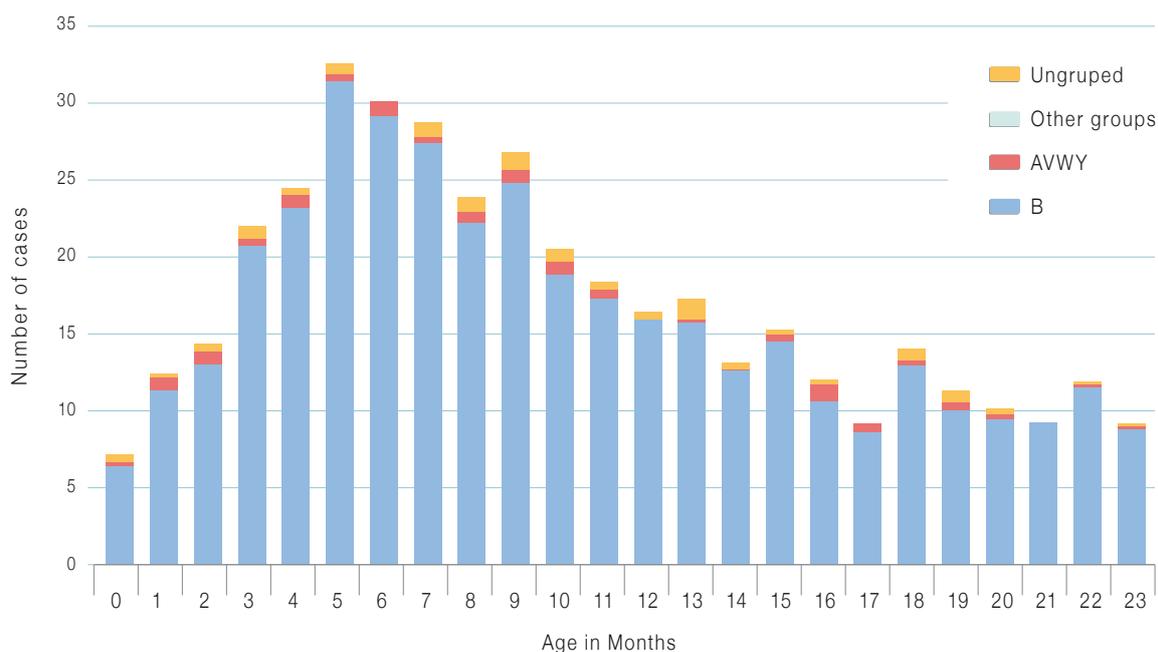


Figura 16 – Distribuição do número de casos de doença invasiva meningocócica por grupo B, ACWY e outros, por mês de idade em crianças menores de dois anos no Reino Unido, 2012. (Fonte: referência 11).

elevada registada em crianças menores de um ano de idade, seguida de um decréscimo até à ao grupo etário 10-14 anos. Estas estirpes são emergentes na Europa desde o início dos anos 2000 e têm um caráter clonal (cc ST-23).

Como resultado 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), nos três anos subsequentes, desde 2007 e até 2016, registaram-se apenas casos esporádicos de DIM por estirpes do grupo C, afetando maioritariamente adultos não vacinados. Em 2010 registou-se uma falência vacinal numa criança com 8 anos de idade. Em 2014 registou-se um caso de DIM por estirpes do grupo C numa criança não vacinada (idade inferior a 12 meses, idade recomendada para a vacinação segundo PNV em vigor à época).

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 única, aos 12 meses de idade, com base na existência de imunidade de grupo, a Comissão Técnica de Vacinação (CTV) recomendou estudos de avaliação da taxa de portadores na população de adolescentes e adultos, ou estudos de avaliação da prevalência de anticorpos bactericidas para *N. meningitidis* do serogrupo C, com o objetivo de avaliar o risco de transmissão de *N. meningitidis* na comunidade. Os resultados destes estudos permitirão informar sobre a eventual necessidade de reajustar o esquema vacinal da MenC no PNV, com o objetivo de controlar a transmissão em portadores assintomáticos.

As estirpes do grupo W continuam a ser muito pouco frequentes em Portugal, tendo sido notificados apenas 4 casos por este serogrupo no período de 10 anos em análise.

4.3 Caracterização de genótipos

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 hiper virulentos (HV) existentes ou emergentes e a sua dispersão geográfica. As linhagens hiper virulentas de *N. meningitidis*, definidas como as que estão associadas a doença particularmente grave (12), agrupam-se, maioritariamente, num número limitado de complexos clonais: ST-8, ST-11, ST-32, ST-41/44 e ST-269 (13). A letalidade por DIM pode estar associada à presença de genótipos particularmente virulentos mas também é afetada por fatores relacionados com o hospedeiro, como a idade e a existência de comorbilidades.

As estirpes de *Neisseria meningitidis* do grupo B têm sempre evidenciado uma grande diversidade de genótipos. As estirpes mais frequentes em 2015-2016 foram cc41/44 e cc213. Devido ao número baixo de estirpes invasivas identificadas em Portugal e ao curto tempo de utilização

da vacina MenB, é prematuro fazer a avaliação do impacto da sua utilização nos genótipos da população bacteriana.

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 ST23 (59,4% das estirpes do grupo Y, 2009-2016) o que sugere a emergência de um novo clone bem adaptado e endémico.

As estirpes de *Neisseria meningitidis* do grupo C têm um caráter clonal, sendo maioritário o cc11 (73,3% das estirpes C caracterizadas).

4.4 Óbitos

A taxa média de letalidade registada em Portugal no total de casos notificados de DIM (possíveis, prováveis e confirmados) foi de 7,0% no período de 2003 a 2016. É inferior aos 10% de letalidade reportada pelos 20 países europeus, em 2016⁽¹⁶⁾. Neste período, a letalidade foi mais elevada em casos possíveis/prováveis (12,0%) do que em casos confirmados (5,9%). Entre 2003 e 2016, 32 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.

De acordo com o esperado, as mais elevadas taxas de letalidade observadas entre 2003 e 2016 registaram-se em indivíduos com idade

igual ou superior a 65 anos. Contudo, uma vez que os óbitos considerados neste relatório são os que constam das notificações clínicas e inquéritos epidemiológicos enviados à DGS, é possível que alguns óbitos ocorridos após o inquérito epidemiológico não sejam contabilizados.

5

Conclusões



As taxas de incidência global da DIM registadas em Portugal em 2015 e 2016 foram, respetivamente, 0,67 e 0,41 casos por 100 mil habitantes.

Em 2016, a taxa de incidência foi a mais baixa observada no período de 10 anos, entre 2007 e 2016 ([figura 2](#)).

A incidência da doença invasiva meningocócica tem decrescido desde 2007. Esta tendência ficou a dever-se maioritariamente ao decréscimo de incidência em crianças com idade inferior a 4 anos e ao decréscimo de casos por estirpes do grupo B. Estes dados apontam para a importância de ser feito o estudo do impacto da introdução da vacina MenB no mercado livre nacional, em abril de 2014.

As estirpes de *Neisseria meningitidis* do grupo B mostraram ser geneticamente diversas. Em 2015-2016 os génotipos mais frequentes foram dos complexos clonais 41/44 (29,7%) e 213 (15,6%).

A mesma tendência decrescente da incidência da DIM por estirpes do serogrupo B foi observada em 28 países da EU, entre 2004 e 2014 ⁽¹⁴⁾.

As estirpes do grupo Y, as segundas mais frequentes em Portugal desde 2011, mostraram um caráter clonal, sendo maioritariamente cc23 (59,4%). Contrariamente ao que se observou na média dos países europeus, onde o grupo etário mais afetado por DIM do grupo Y foi o dos adultos, em Portugal, entre 2007 e 2016, a taxa de incidência mais elevada observou-se em crianças com idade inferior a 10 anos ⁽¹⁵⁾.

As estirpes do grupo C têm um caráter clonal, sendo maioritariamente cc11 (73,3%).

Desde 2007, depois da introdução da vacina MenC no PNV e da campanha de vacinação dos adolescentes decorrida entre 2006 e 2008, a DIM por grupo C tem sido esporádica em Portugal. Em 2014 registou-se o primeiro caso de DIM (até à data o único) por *Neisseria meningitidis* do grupo C numa criança de cinco meses de idade, depois da alteração do calendário vacinal em 2012.

Embora residuais, as estirpes do grupo C requerem vigilância apertada. Desconhece-se o grau de proteção da população portuguesa, particularmente de adolescentes e adultos jovens, o grupo etário onde se observam as mais elevadas taxas de portadores assintomáticos. Com o objetivo de avaliar a eventual necessidade de alterar o esquema vacinal da MenC, uma vez que a vacinação de crianças é realizada, desde 2012, apenas aos 12 meses de idade, são necessários estudos de portadores para avaliar sobre a manutenção da imunidade de grupo na população e estudos serológicos, para avaliar a o título protetor de anticorpos bactericidas séricos na população.

A taxa de letalidade por DIM (7,0%) verificada entre 2003 e 2016 está abaixo dos valores esperados (10%). Desconhece-se a taxa e o tipo de sequelas associados à doença. A notificação dos óbitos em casos com confirmação laboratorial tem melhorando ao longo dos anos. Nos dois últimos anos analisados todos os óbitos tinham identificação do serogrupo e uma grande parte foi analisada no laboratório de referência nacional, provando o sistema de vigilância de qualidade existente em Portugal para a DIM.

Os dados epidemiológicos aqui apresentados e a existência de novas vacinas evidenciam a utilidade da vigilância epidemiológica integrada da DIM em Portugal, sendo muito importante a sua melhoria contínua, 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 (ed). Control of Communicable Diseases Manual, 18th ed. Baltimore: American Public Health Assoc, United Book Press, 2004.
2. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa 13/DEP, de 5 de setembro de 2002. Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Meningocócica.
3. World Health Organization. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. 2nd ed. Geneva: WHO/CDC, 2011.
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. Thompson EA, Feavers IM, Maiden MC. Antigenic diversity of meningococcal enterobactin receptor FetA, a vaccine component. *Microbiology*. 2003 Jul;149(Pt 7):1849-58.
6. EU-IBIS Network. Invasive *Neisseria meningitidis* in Europe 2006. Health. London: Protection Agency, 2006.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2011. Stockholm: ECDC, 2013.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2012. Stockholm: ECDC, 2015.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease: annual epidemiological report for 2014. Stockholm: ECDC, 2015. Doutor Ricardo Jorge. Relatório Doença Meningocócica em Portugal 2000-2006. Lisboa, outubro 2007.
10. 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.
11. Ladhani SN, Flood JS, Ramsay ME, Campbell H, Gray SJ, Kaczmarski EB, Mallard RH, Guiver M, Newbold LS, Borrow R. Invasive meningococcal disease in England and Wales: implications for the introduction of new vaccines. *Vaccine*. 2012 May 21;30(24):3710-6.
12. Ramsay M. Current epidemiology of meningococcal disease in the UK and Europe [Em linha]. London: HPA Centre for Infections, 2011. Oral communication [consult.6/9/2014] <http://www.meningitis.org/assets/x/53989>
13. Maiden MC. Population structure of *Neisseria meningitidis*. In: Ferreirós C, Criado MT, Vázquez J (eds). *Emerging strategies in the Fight against meningitis molecular and cellular aspects*. Wymondham, UK: Horizon Scientific Press, 2002, p. 151-169.
14. Whittaker R, Dias JG, Ramliden M, Ködmön C, Economopoulou A, Beer N, Pastore Celentano L; ECDC network members for invasive meningococcal disease. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries,

- 2004-2014. *Vaccine*. 2017 Apr 11;35(16):2034-2041. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.007. Epub 2017 Mar 14.
15. Caugant DA. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *APMIS*. 1998 May;106(5):505-25.
 16. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease: annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC, 2018.

Anexo I

Definições de casos para a Doença Invasiva Meningocócica de notificação obrigatória no sistema nacional de informação de vigilância epidemiológica (SINAVE) segundo o despacho n.º 15385-A/2016 de 21 de dezembro.

Critérios clínicos

Pessoa que preenche pelo menos um dos quatro critérios seguintes:

- Sintomas e sinais meníngeos;
- Exantema petequial;
- Choque séptico;
- Artrite séptica.

Critérios laboratoriais

Pelo menos um dos quatro critérios seguintes:

- Isolamento de *Neisseria meningitidis* a partir de um local normalmente estéril, numa amostra biológica proveniente de um local normalmente estéril, incluindo lesões purpúricas;
- Deteção de ácido nucleico de *Neisseria meningitidis* a partir de uma amostra biológica proveniente de um local normalmente estéril, incluindo lesões purpúricas;
- Deteção do antigénio de *Neisseria meningitidis* no líquido cefalorraquidiano;
- Deteção de diplococos gram-negativos no líquido cefalorraquidiano.

Nota. — Todas as estirpes isoladas/detetadas devem ser enviadas ao Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), para determinação do serogrupo.

Critérios epidemiológicos

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.

_Departamento de Doenças Infecciosas

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal
Tel.: (+351) 217 519 200
E-mail: ddi@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

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