UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

**Prevalência e fatores associados ao estado de portador
de *Neisseria* spp. em núcleos familiares:
estudo de base populacional**

Jaqueline Costa Lima

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
doutor em Ciências.

Linha de pesquisa: Epidemiologia de doenças e
agravos à saúde

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

Coorientadora: Profa. Dra. Olga Akiko Takano

SÃO PAULO

2019

**Prevalência e fatores associados ao estado de portador
de *Neisseria* spp. em núcleos familiares:
estudo de base populacional**

Jaqueline Costa Lima

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
doutor em Ciências.

Linha de pesquisa: Epidemiologia de doenças e
agravos à saúde

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

Coorientadora: Profa. Dra. Olga Akiko Takano

SÃO PAULO

2019

É expressamente proibida a comercialização desse documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da Tese.

Este estudo contou com apoio financeiro de duas instituições de fomento à pesquisa: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso (Fapemat) – edital Universal 005/2015 [processo nº. 221685/2015] e bolsa de doutorado – edital 004/2015 [processo nº. 147598/2015] e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – edital Universal 001/2016 [processo nº. 429610/2016-5].

Dedicatória

*A todas as famílias de Cuiabá-MT
que nos receberam com confiança e
acreditaram em nosso trabalho.*

Agradecimentos

Aos meus pais Rosalina e Francisco pelo amor incondicional e cuidado. E a Melzinha, companheira inseparável.

Ao professor Eliseu Alves Waldman, pela paciência, bom humor e ensinamentos valiosos que serão levados para toda vida.

À professora Olga Akiko Takano, pela orientação sempre presente desde o mestrado, pelo carinho e confiança.

À Ana Paula Lemos do Instituto Adolfo Lutz (IAL), por ter me recebido com muito carinho desde a primeira vez, pela gentileza, paciência e apoio durante os quatro anos de doutorado.

À Maria Cecília Outeiro Gorla do IAL, sempre prestativa, atenciosa e presente.

Aos “filhos do Eliseu”: Priscila, Júlia, Mônica, Marcinha, Cris, Kleydson e em especial Eliana e Rodrigo, pelas valiosas trocas de conhecimento, lamentações, risadas e acima de tudo, por estarem sempre presentes durante todo esse tempo.

Aos colegas Jailson, Nuria, Rafael, Mayara, Fernando e Fran da turma do doutorado em Epidemiologia pela troca de experiências, pelas risadas e pelo apoio nesses quatro anos.

Aos amigos, inseparáveis desde a infância, Camila, Monalisa, Priscila, Leonardo e Galvão; Silene, pela amizade divertida e verdadeira; minha prima Poli, sempre presente em todos os momentos da minha vida; Felipe, pela amizade, carinho e companheirismo.

À Célia e Susy, companheiras de morada, pela boa convivência e amizade.

Aos membros da banca: Ana Paula Sayuri Sato, Marta Heloísa Lopes, Rita Barata Barradas que me receberam gentilmente para discutir e sugerir melhorias na Tese.

Ao Gilmar, professor de estatística da UFMT, pelos ensinamentos em estatística, em especial em amostragem e por ser prestativo em todos os momentos de dúvidas durante a pesquisa.

À Inês Stranieri, por auxiliar com as análises laboratoriais no laboratório de pesquisa da UFMT.

Aos alunos de graduação em Estatística da UFMT, Alexandre, Elba, Edilson, Sandra e em especial a Ana Vitória e Franciele por terem auxiliado, gentilmente, na árdua tarefa de coleta de dados.

À Deise e Maria da Guia, por terem auxiliado na coleta de material de orofaringe.

Aos estagiários do laboratório de pesquisa UFMT, Lucas José, Mayra e Ramiré pelo auxílio com as amostras coletadas.

À UFMT, por ter cedido transporte, aos motoristas que pacientemente nos conduziam por toda cidade e em especial à Diene, responsável pelo setor que nos dava todo suporte necessário.

À Fapemat pelo fomento à pesquisa e bolsa de doutorado.

Ao CNPq pelo apoio financeiro à pesquisa.

A todos aqueles que direta ou indiretamente me apoiaram nesta jornada.

Lima JC. Prevalência e fatores associados ao estado de portador de *Neisseria* spp. em núcleos familiares: estudo de base populacional. [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2019.

RESUMO

Introdução – O estado de portador assintomático ocorre quando o hospedeiro alberga o agente etiológico sem apresentar doença. Os fatores associados ao estado de portador de *Neisseria* não patogênica (NNP) e *Neisseria meningitidis* (*Nm*) diferem entre si, no entanto, as características epidemiológicas de ambas ainda são pouco exploradas.

Objetivos – Estimar a prevalência, analisar possíveis diferenças em distintos estratos sociais, identificar o genótipo das cepas isoladas, assim como, investigar fatores associados ao estado de portador de *Nm* e de NNP em núcleos familiares residentes em Cuiabá-MT.

Método – Estudo transversal de base populacional, desenvolvido de 07/2016 a 07/2017, incluindo todos os moradores de uma amostra probabilística estratificada composta de 243 núcleos familiares (domicílios) de área urbana, em bairros de alta e baixa renda do município de Cuiabá. Foram incluídos os domicílios com ao menos uma criança de 12 e 60 meses de idade. Todos os residentes nos domicílios selecionados foram submetidos a coleta de *swab* de orofaringe para o isolamento de *Neisseria* spp. Para a comparação de proporções utilizou-se o teste do qui-quadrado. Foram estimadas as razões de prevalências (RP) com seus respectivos intervalos de confiança 95% (IC_{95%}) e para a investigação de fatores associados ao estado de portador de *Nm* e de NNP foram utilizados modelos de regressão de Poisson. O ajuste das variáveis no modelo final foi avaliado pelo teste de Hosmer e Lemeshow.

Resultados: Foram estudados 1.050 indivíduos residentes em 233 núcleos familiares. A prevalência de portadores de *Neisseria* spp. foi de 10,6% (111/1.050), a de *Nm* de 2,4% (25/1.050) e de NNP de 8,2% (86/1.050). Dentre 111 portadores, 62 (56,0%) foram por *N. lactamica*, 25 (22,0%) por *Nm*, 21 (19,0%) por *N. subflava*., duas (2,0%) por *N. mucosa* e uma (1,0%) por *N. polysaccharea*. Das *Nm*, 76% (19/25) eram não grupáveis, 16% (4/25) eram do sorogrupo B, 4% (1/25) do sorogrupo C e 4% (1/25) do sorogrupo W. A prevalência de *Nm* em bairros de baixa renda foi de 2,8% (23/816) e nos de alta renda de 0,8% (2/234) ($p=0,058$), com uma razão de prevalência (RP) de 3,3 (IC_{95%}:0,8-13,9). A prevalência de NNP em bairros de baixa renda foi de 8,2% (67/816) e em bairros de alta renda de 8,1% (19/234), com uma RP de 1,0 (IC_{95%}:0,6-1,6). Permaneceram

independentemente associados ao estado de portador de *Nm* após ajuste para conviver com tabagista no domicílio e por número de pessoas por dormitório: i) residir em bairro de baixa renda ($RP_{ajustada}=2,6$); ii) faixa etária de 5 a 14 anos ($RP_{ajustada}=2,7$); iii) faixa etária de 15 a 29 anos ($RP_{ajustada}=2,4$) e faixa etária de 30 e anos e mais ($RP_{ajustada}=1,4$). Após o ajuste para a infecção respiratória nos últimos cinco dias, apresentar asma, três ou mais pessoas por dormitório e sexo masculino, mostraram-se independentemente associados ao estado de portador de NNP: i) pertencer a faixa etária de cinco a 14 anos de idade ($RP_{ajustada}=2,8$) e de menores de cinco anos de idade ($RP_{ajustada}=7,2$); ii) residir em casa precária/quitinete ($RP_{ajustada}=2,1$). **Conclusões** – O contexto social influencia o estado de portador de *Nm* e NNP. As vacinas conjugadas meningocócicas podem prevenir doenças direta e indiretamente e tais resultados podem subsidiar a elaboração de estratégias de intervenção, especialmente para a identificação de grupos alvo de programas de vacinação.

Palavras-chave: Doença meningocócica, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria* não patogênica, estado de portador.

Lima JC. Prevalence and factors associated with *Neisseria* spp. carrier state in family households: population-based study [thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2019.

ABSTRACT

Introduction – The asymptomatic carrier state occurs when the host harbors the etiologic agent without presenting disease. The associated factors with the carrier state of non-pathogenic *Neisseria* (NNP) and *Neisseria meningitidis* (*Nm*) differ among them, however, the epidemiological characteristics of both are still poorly explored.

Objectives – To estimate the prevalence, to analyze possible differences in different social strata, to identify the genotype of the isolated strains, as well as to investigate associated factors with the *Nm* and NNP carrier state in family's households living in Cuiabá-MT.

Methods – A cross-sectional study was conducted in 07/2016 a 07/2017, in the city of Cuiabá, including all residents of a stratified probabilistic sample which was composed by 243 urban households (families nucleus) with high and low income neighborhoods of the city of Cuiabá. Households with at least one child between 12 and 60 months age were included. All residents in the selected households were submitted to oropharynx swab collection for the isolation of *Neisseria* spp. To compare proportions the chi-square test was used. For the estimates of prevalence ratios (PR) and the respective 95% confidence intervals (95% CIs), for the analysis of the associated factors with *Nm* and NNP carrier state Poisson regression models were used. The adjustment of the variables in the final model was evaluated by the Hosmer e Lemeshow test.

Results – A total of 1,050 individuals residing in 233 families nucleus were studied. The prevalence of *Neisseria* spp. was of 10.6% (111/1,050), *Nm* of 2.4% (25/1,050) and NNP of 8.2% (86/1,050). Among 111 carriers, 62 (56.0%) were by *N. lactamica*, 25 (22.0%) by *Nm*, 21 (19.0%) by *N. subflava*, two (2.0%) by *N. mucosa* and one (1.0%) by *N. polysaccharea*. Of the *Nm*, 76% (19/25) were non-grouping, 16% (4/25) were serogroup B, 4% (1/25) serogroup C and 4% (1/25) serogroup W. Prevalence of *Nm* in low-income neighborhoods was 2.8% (23/816) and high-income (0.8%) (2/234) ($p=0.058$), with a prevalence ratio of 3.3 (95% CI:0.8-13.9). The prevalence of NNP in low-income neighborhoods was 8.2% (67/816) and in high-income neighborhoods of 8.1% (19/234), with a PR of 1.0 (95% CI:0.6-1.6). They

remained independently associated with *Nm* state after adjusting to live with a smoker at home and by number of people per dormitory: i) living in a low-income neighborhood ($PR_{adjusted}=2.6$); ii) age group of 5 to 14 years ($PR_{adjusted}=2.7$); iii) age range of 15 to 29 years ($PR_{adjusted}=2.4$) and age group of 30 years and over ($PR_{adjusted}=1.4$). After adjusting for respiratory infection in the last five days, presenting asthma, three or more people per dormitory and male sex, were independently associated with NNP status: i) belonging to the age group of five to 14 years of age ($PR_{adjusted}=2.8$) and of children under five years of age ($RP_{adjusted}=7.2$); ii) residing in a precarious home/kitchenette ($PR_{adjusted}=2.1$). **Conclusions** – The social context influences the carrier state of *Nm* and NNP. Meningococcal conjugate vaccines can prevent diseases directly and indirectly and such results may support the development of intervention strategies, especially for the identification of target groups of vaccination programs.

Keywords: Meningococcal disease, *Neisseria meningitidis*, Non-pathogenic *Neisseria*, carrier state.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 AGENTE ETIOLÓGICO	18
1.2 IMUNIDADE	20
1.3 PATOGENIA	22
1.4 ASPECTOS CLÍNICOS	22
1.5 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	23
1.6 ESTADO DE PORTADOR DE <i>Neisseria</i> spp. E FATORES ASSOCIADOS	25
1.7 FATORES DE RISCO PARA DOENÇA MENINGOCÓCICA	29
1.8 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA MENINGOCÓCICA	30
1.9 PREVENÇÃO E CONTROLE	33
1.10 DOENÇA MENINGOCÓCICA INVASIVA NO BRASIL	38
1.11 DOENÇA MENINGOCÓCICA NA REGIÃO CENTRO-OESTE	40
2 HIPÓTESE	45
3 OBJETIVOS	46
4 MATERIAL E MÉTODOS	47
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	47
4.2 ÁREA DE ESTUDO	47
4.3 DEFINIÇÕES E CONCEITOS	50
4.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO	50
4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	51
4.6 FONTE DE DADOS	51
4.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO	52
4.8 CÁLCULO DO NÚMERO DA AMOSTRA	52
4.9 SELEÇÃO DA AMOSTRA	53
4.10 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO E PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS	56
4.11 PRÉ-TESTE	58
4.12 CRIAÇÃO E MANEJO DO BANCO DE DADOS	58
4.13 ANÁLISE DOS DADOS	58
4.14 ASPECTOS ÉTICOS	60
5 RESULTADOS	61
6 DISCUSSÃO	85

7 CONCLUSÕES.....	95
8 REFERÊNCIAS	96
APÊNDICES	108
APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	108
APÊNDICE 2 – Questionário.....	110
APÊNDICE 3 – Termo de responsabilidade dos pesquisadores	118
APÊNDICE 4 – Características dos núcleos domiciliares localizados em bairros de alta e de baixa renda	119
APÊNDICE 5 – Características dos núcleos domiciliares com a presença de portadores de <i>Neisseria meningitidis</i>	123
APÊNDICE 6 – Características dos núcleos domiciliares com a presença de portadores de <i>Neisseria</i> não patogênica	125
ANEXOS	127
ANEXO 1 – Termo de Autorização da Secretaria de Atenção Básica do município de Cuiabá-MT	127
ANEXO 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller da Universidade Federal de Mato Grosso.....	128
Eliseu Alves Waldman	131
Olga Akiko Takano	132
Jaqueline Costa Lima.....	133

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição das taxas de incidência de doença meningocócica nas capitais da região centro-oeste do Brasil, 2001-2017.....	40
Figura 2 - Cobertura vacinal da vacina conjugada meningocócica C (VCMC) em menores de um ano de idade nas capitais da região Centro-oeste do Brasil, 2011-2017.....	41
Figura 3 - Incidência da doença meningocócica invasiva por faixa etária nas capitais da região Centro-oeste no período de 2001 a 2017.....	42
Figura 4 - Distribuição percentual por sorogrupos dos casos de doença meningocócica nas capitais da região Centro-oeste do Brasil, 2007-2017.....	43
Figura 5 - Bairros de alta e baixa renda de Cuiabá-MT, 2018.....	49
Figura 6 - Distribuição espacial dos bairros de Cuiabá sorteados para esta pesquisa, segundo o nível da renda.....	54
Figura 7 - Representação do processo de seleção da amostra de domicílios incluídos no estudo.....	56
Figura 8 – Distribuição etária dos indivíduos de zero a cinco anos de idade (n=316), Cuiabá-MT, 2016-2017.....	62
Figura 9 – Distribuição das <i>Neisseria</i> spp. entre os 111 portadores residentes nos 233 núcleos familiares, Cuiabá-MT, 2016-2017.....	66
Figura 10 – Distribuição dos portadores de <i>Neisseria</i> spp segundo faixa etária, Cuiabá-MT, 2016-2017.....	67
Figura 11 – Distribuição de <i>Neisseria meningitidis</i> (n=25) segundo sorogrupo dos moradores de Cuiabá-MT, 2016-2017.....	67
Figura 12 – Residências localizadas em bairros de baixa (A) e alta renda (B), respectivamente, Cuiabá-MT.....	71
Figura 13 – Distribuição dos domicílios, segundo a idade e o número de portadores de <i>Neisseria</i> spp, Cuiabá-MT, 2016-2017.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos indivíduos, segundo condições socioeconômicas e demográficas, em bairros de alta e baixa renda, Cuiabá (MT), 2016-2017.....	63
Tabela 2 – Distribuição dos moradores, segundo características dos domicílios, em bairros de alta e baixa renda, Cuiabá (MT), 2016-2017.....	64
Tabela 3 – Características dos indivíduos, segundo perfil de morbidade e estilo de vida dos moradores, em bairros de alta e baixa renda, Cuiabá (MT), 2016-2017.....	65
Tabela 4 – Distribuição dos isolados de <i>Neisseria meningitidis</i> (n=25) segundo perfil genotípico e fenotípico com sorogrupo/genogrupo.....	69
Tabela 5 – Investigação de fatores socioeconômicos e demográficos associados ao estado de portador de <i>Neisseria meningitidis</i> , Cuiabá (MT), 2016-2017.....	77
Tabela 6 – Investigação de fatores relativos às características dos domicílios associados ao estado de portador de <i>Neisseria meningitidis</i> , Cuiabá (MT), 2016-2017.....	78
Tabela 7 – Investigação de fatores relativos a morbidades e estilo de vida associados ao estado de portador de <i>Neisseria meningitidis</i> , Cuiabá (MT), 2016-2017.....	79
Tabela 8 – Modelo final para a investigação de fatores associados ao estado de portador de <i>Neisseria meningitidis</i> , município de Cuiabá, 2016-2017.....	80
Tabela 9 – Investigação de fatores sociodemográficos associados ao estado de portador de <i>Neisseria</i> não patogênica, Cuiabá (MT), 2016-2017.....	81
Tabela 10 – Investigação de fatores relativos a características dos domicílios associados ao estado de portador de <i>Neisseria</i> não patogênica, em bairros de alta e baixa renda, Cuiabá (MT), 2016-2017.....	82
Tabela 11 – Investigação de fatores relativos a morbidade e estilo de vida associados ao estado de portador de <i>Neisseria</i> não patogênica, em bairros de alta e baixa renda, Cuiabá (MT), 2016-2017.....	83
Tabela 12 – Modelo final para a investigação de fatores associados ao estado de portador de <i>Neisseria</i> não patogênica, município de Cuiabá, 2016-2017.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CTA	<i>Cystine tripticase agar</i>
DMI	Doença Meningocócica Invasiva
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EAPV	Eventos Adversos Pós-Vacinação
ESF	Estratégia Saúde da Família
EUA	Estados Unidos da América
Fapemat	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso
FPP	Fração Prevenida na População
HUJM	Hospital Universitário Júlio Müller
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDB	Indicadores e Dados Básicos para a Saúde no Brasil
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
LOS	Lipooligossacarídeos
MLEE	<i>Multilocus Enzyme Electrophoresis</i>
MLST	<i>Multi Locus Sequence Typing</i>
Nm	<i>Neisseria meningitidis</i>
NNP	<i>Neisseria</i> não patogênica
NV	Nascidos Vivos
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR-RT	Reação em Cadeia pela Polimerase em Tempo Real
PCV	Proporção de Casos Vacinados
PIB	Produto Interno Bruto
PME	Proteínas da membrana externa
PNI	Programa Nacional de Imunização
PPV	Proporção da População Vacinada
RIPSA	Rede Interagencial de Informações para a Saúde
RT	Razão de Taxas

Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
ST	<i>Sequence typing</i> , tipo de sequência
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFMT	Universidade Federal de Mato Grosso
USP	Universidade de São Paulo
VCMC	Vacina Conjugada do Meningococo C
VCNT	Vancomicina, colistina, nistatina e trimetoprima
WGS	<i>Whole genome sequencing</i> , sequenciamento completo do genoma

1 INTRODUÇÃO

A doença meningocócica invasiva (DMI) descrita no início do século XIX por Gaspard Vieussieux é uma das principais causas de meningite bacteriana e sepsse fulminante, configurando-se como um relevante problema de saúde pública devido a sua distribuição global, potencial epidêmico e alta letalidade (WHO, 2011; PACE e POLLARD, 2012; SÁFADI et al., 2014). Em todo mundo, estima-se que ocorra anualmente aproximadamente meio milhão de casos de doença meningocócica invasiva, desses 50 mil evoluem para óbito e 60 mil indivíduos apresentam sequelas permanentes (WHO, 2002; HARRISON et al., 2009).

A faringe humana hospeda uma microbiota complexa, incluindo bactérias pertencentes ao gênero *Neisseria*. A maioria dos membros deste gênero são comensais não patogênicos, que raramente causam doença invasiva, mas a *Neisseria meningitidis* (*Nm*), o meningococo, é uma exceção (STEPHENS et al., 2007).

Atualmente, a introdução de novas tecnologias (vacinas) tem modificado a epidemiologia da DMI (HARRISON, 2006). As vacinas conjugadas e polissacarídicas são importantes para o controle da doença, pois são seguras e eficazes (TROTTER et al., 2005). Entretanto, apesar de descrita no início do século XIX e amplamente estudada, especialmente, nas últimas três décadas, algumas questões permanecem pouco conhecidas, particularmente a duração do estado de portador, os mecanismos de proteção e o impacto a longo prazo da vacinação em portadores (TROTTER et al., 2005).

1.1 AGENTE ETIOLÓGICO

A *Nm* caracteriza-se por ser um diplococo Gram-negativo, aeróbico, envolta por uma cápsula polissacarídica composta por lipídios, proteínas de membrana externa (PME) e lipooligossacarídeos (LOS). As *Nm* capsuladas são patogênicas e as não capsuladas são frequentemente encontradas na nasofaringe de portadores assintomáticos (CAUGANT e MAIDEN, 2009). O ácido siálico presente na cápsula de *Nm* é o

principal fator de virulência, confere a capacidade de penetrar na circulação sanguínea, a resistência à fagocitose e a opsonização mediadas pelos neutrófilos (LEE, 1987; CALLE et al., 2015).

Os meningococos podem ser classificados pelas características fenotípicas: sorogrupos, sorotipos, sorosubtipos e imunotipos. Existem 12 sorogrupos (A, B, C, E, H, I, K, L, W, X, Y e Z) que se distinguem pela composição química da cápsula (HARRISON et al., 2013), dos quais, seis estão associados à doença invasiva (A, B, C, X, Y e W) (TROTTER e MAIDEN, 2009). A importância relativa de cada sorogrupo varia com a localização geográfica, bem como outros fatores de risco como a idade (CDC, 2012).

A classificação das *Nm* em sorotipos e sorosubtipos é feita com base na imunorreatividade das proteínas da membrana externa (PME) (CALLE et al., 2015). Os 17 sorotipos descritos, até o momento, são determinados pelas proteínas de superfície, PorB2 e PorB3, da membrana externa. Os sorosubtipos são definidos pelas proteínas de classe 1 da membrana externa (PorA) e são descritos, até o momento, 15 subtipos (SACCHI et al., 1998). Imunotipos (L1-L12) dependem da reatividade dos anticorpos monoclonais (CALLE et al., 2015) e são expressos pelos agrupamentos de lipooligossacarídeos (LOS), totalizando 13 imunotipos (VAN DEUREN et al., 2000; HARRISON et al., 2006, 2009).

A *Nm* utiliza alguns mecanismos que lhe propicia ampla variabilidade antigênica, resultando geralmente da pressão seletiva decorrente da imunidade naturalmente adquirida ou induzida pela vacina (HARRISON et al., 2009). A variação antigênica ocorre principalmente por meio de transferência horizontal de genes, que permite ao microrganismo adquirir grandes sequências de DNA, como por exemplo, o fenômeno de *switching*, que é o mecanismo de mudança do fenótipo capsular (SWARTLEY et al., 1997; HARRISON et al., 2009).

O fenômeno da "*switching*" ou "troca capsular" é um mecanismo de evasão aos anticorpos anti-capsulares que se formam durante a imunidade adquirida. Beddek et al. (2009), demonstraram que a cepa invasiva W:2a:P1.7-2,4 isolada de 12 casos de DMI em 2003, incomum na Nova Zelândia, apresentava genes capsulares de todo o *locus* de uma cepa de *Nm* sorogrupo C (C:2a:P1.7-2,4). Segundo os autores, esses achados fornecem forte evidência circunstancial à teoria estabelecida de que cepas causadoras de doenças adquirem DNA e, portanto, estrutura antigênica, a partir de outras cepas colonizadoras (BEDDEK et al., 2009).

Esse fenômeno de "troca capsular" parece ser frequente nas cepas de *Nm* e a bactéria consegue escapar dos anticorpos de uma pessoa vacinada e causar a doença. É necessária uma monitorização contínua para detectar alterações na estrutura das cepas circulantes de meningococos numa comunidade, que possam comprometer a eficácia das vacinas aplicadas (BEDDEK et al., 2009).

Possivelmente, os eventos responsáveis pelo *switching* da cápsula são a colonização simultânea de cepas presentes na nasofaringe humana, a transformação através do intercâmbio genético de genes da biossíntese da cápsula e de permuta alélica (SWARTLEY et al., 1997). O *switching* foi observado, por outros autores, no Canadá e na Itália entre os sorogrupos B e C (KERTESZ et al., 1998; STEFANELLI et al., 2003).

O *switching* não é um evento raro, por isso tem sido associada ao surgimento e persistência da DMI no mundo. Além disso, atenção redobrada deve ser dada a este fenômeno pelo fato da maioria das vacinas meningocócicas terem como alvo justamente a cápsula (SWARTLEY et al., 1997; MUSTAPHA et al., 2016).

A prevalência de portadores de *Nm* na nasofaringe humana situa-se em torno de 10% a 35% (CAUGANT e MAIDEN, 2009; HARRISON et al., 2009; READ, 2014), que parece aumentar em situações de epidemia e pode facilitar a ocorrência do *switching* (SWARTLEY et al., 1997). Pressupõe-se que o fenômeno de *switching* ocorra durante a colonização simultânea por duas ou mais cepas de *Nm* de sorogrupos distintos na nasofaringe (HARRISON, 2006). A capacidade da *Nm* permutar o material genético responsável pela produção da cápsula pode alterar o sorogrupo. Como a proteção conferida pelas vacinas é sorogrupo específica, esse fenômeno pode ter consequências na utilização e formulação das vacinas antimeningocócicas (SÁFADI et al., 2012; MUSTAPHA et al., 2016).

1.2 IMUNIDADE

A ausência de anticorpos bactericidas protetores é o fator mais importante para o desenvolvimento da DMI, porém, polimorfismos genéticos e outros cofatores do hospedeiro podem contribuir para a doença (GOLDSCHNEIDER et al., 1969).

O estado de portador de *Nm* permite ao hospedeiro adquirir imunidade natural ou também por imunidade cruzada com interespecies do gênero *Neisseria* não

patogênica (CAUGANT e MAIDEN, 2009). O estado de portador de *Neisseria* não patogênica influencia a suscetibilidade do hospedeiro à infecção e invasão da *Nm*, fato pelo qual portadores saudáveis de *Neisseria lactamica* (*Nl*) exibem alguma proteção contra a colonização por *Nm* através da indução de anticorpos por reação cruzada (DEASY et al., 2015; TROTTER et al., 2016; DIALLO et al., 2016).

Até recentemente, a *Nl* foi considerada a *Neisseria* não patogênica geneticamente mais semelhante à *Nm* (DIALLO et al., 2016). Por outro lado, estudos de *whole genome sequencing* (WGS) identificaram que a *Neisseria polysaccharea* (*Np*) e *Neisseria bergeri* (*Nb*) estão mais intimamente relacionadas com a *Nm* do que a *Nl* (BENNETT et al., 2012; DIALLO et al., 2016).

Portanto, essas bactérias também podem influenciar a colonização e invasão da *Nm* (BENNETT et al., 2012; DIALLO et al., 2016) e a presença de uma *Neisseria* não patogênica na faringe humana pode impedir a colonização por *Nm* por competição (DIALLO et al., 2016).

A indução da imunidade se faz por meio de dois mecanismos: imunização natural passiva através da passagem de imunoglobulinas por via transplacentária, e imunização natural ativa, como resultado do estado de portador (GOLDSCHNEIDER et al., 1969). O efeito de imunidade natural passiva adquirida é restrito aos primeiros meses de vida, em que o recém-nascido fica protegido pelos anticorpos IgG maternos (GOLDSCHNEIDER et al., 1969).

No entanto, a presença de anticorpos maternos pode inibir a resposta humoral infantil às vacinas (BORROW et al., 2013). Já na infância (KHATAMI e POLLARD, 2010), a imunidade natural é adquirida progressivamente com a idade pela colonização no trato respiratório superior por bactérias do gênero *Neisseria* (HARRISON et al., 2011). Assim, a imunidade adquirida progressivamente com a idade é um fator determinante na prevalência do estado de portador (CHRISTENSEN et al., 2010). Há também a imunidade induzida pelas vacinas do meningococo, tanto as polissacarídicas como as conjugadas.

O estado de portador de *Nm* é um mecanismo de imunização, o que resulta em respostas de anticorpos protetores sistêmicos (GOLDSCHNEIDER et al., 1969; STEPHENS, 1999; CAUGANT e MAIDEN, 2009).

1.3 PATOGENIA

A *Nm* coloniza a nasofaringe do hospedeiro, aderindo-se a receptores específicos da mucosa nasofaríngea intra ou subepitelial (TZENG e STEPHENS, 2000; VAN DEUREN et al., 2000), através de suas fímbrias (pili ou adesinas). O epitélio danificado por tabagismo ativo ou passivo ou ainda, por doença viral que também altera a integridade da superfície da mucosa e influencia a imunidade local e sistêmica (VAN DEUREN et al., 2000), aumenta o risco para o estado de portador ou para a doença meningocócica invasiva.

Utilizando sua protease anti-IgA, a *Nm* consegue inativar a IgA secretória local, atingindo a corrente sanguínea. O fator de virulência que facilita a sobrevivência do meningococo na corrente sanguínea é a sua cápsula polissacarídica que o protege contra mecanismos de defesa do hospedeiro, como fagocitose e o sistema complemento, chegando então aos diferentes órgãos, como pele, meninges, coração, pulmão e adrenal (FARHAT e MARQUES, 1999). A partir desse processo, a *Nm* sobrevive e prolifera, por sua virulência ou por não ter sido neutralizada pelo sistema imune (FARHAT e MARQUES, 1999; VAN DEUREN et al., 2000).

Apesar da passagem da bactéria através da barreira hematoencefálica não ser bem compreendida, ela atinge o espaço subaracnóideo, onde a sua multiplicação é facilitada pela debilidade do sistema imunológico, devido à falta de complemento, imunoglobulinas e fagócitos (FARHAT e MARQUES, 1999). O período de incubação da DMI varia de dois a dez dias, com média de três a quatro dias (BRASIL, 2009).

1.4 ASPECTOS CLÍNICOS

Para a ocorrência da DMI, pelo menos quatro condições devem ser satisfeitas: exposição a uma cepa patogênica, colonização da nasofaringe, passagem pela mucosa faríngea e sobrevivência do meningococo na corrente sanguínea (VAN DEUREN et al., 2000).

A DMI é uma infecção bacteriana aguda que pode apresentar um amplo espectro clínico, variando desde febre transitória e bacteremia oculta (presença de bactéria em

hemocultura, sem um foco identificável) até formas fulminantes, com a morte do indivíduo em poucas horas após o início dos sintomas (VAN DEUREN et al., 2000; BRASIL, 2014). O meningococo pode invadir a corrente sanguínea e causar doença invasiva grave, manifestando-se como meningite ou sepse (EDMOND et al., 2010). A letalidade da DMI varia de 9% a 12%, podendo ser mais elevada por influência do sorogrupo predominante e da qualidade da assistência, e pode variar com a idade e com a forma clínica (HARRISON et al., 2011; MASUDA et al., 2015). Cerca de 11% a 19% dos sobreviventes podem sofrer sequelas duradouras, como a surdez, amputações de membros, disfunção cognitiva e outras complicações do sistema nervoso central (PALMGREN, 2009; PACE e POLLARD, 2012).

A infecção invasiva pela *Nm* pode desencadear distintas manifestações clínicas, sendo mais frequentemente observadas a meningococcemia sem meningite, que se caracteriza por ser a forma mais grave com alta letalidade, com cerca de cinco a 20% dos casos (STEPHENS et al., 2007; CDC, 2015) e a meningite com ou sem meningococcemia (RAGHUNATHAN et al., 2004). Também podem ser observadas artrites, pericardites, meningoencefalite, meningococcemia crônica, celulites, conjuntivites, pneumonias e doença inflamatória pélvica (VAN DEUREN et al., 2000).

Geralmente, um indivíduo com DMI apresenta febre alta, prostração, dor de cabeça, vômitos, petéquias, rigidez de nuca e confusão mental. Em menores de um ano de idade, as manifestações podem ser mais inespecíficas, sem rigidez de nuca, contudo, pode-se observar o abaulamento da fontanela (ROSENSTEIN et al., 2001). É importante ressaltar que a evolução do quadro clínico do indivíduo dependerá de fatores como a endotoxina liberada pela bactéria, o estado imune do hospedeiro e a resposta a endotoxina (STEPHENS et al., 2007).

1.5 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico laboratorial é realizado por meio do isolamento da *Nm* no líquido cefalorraquidiano, sangue ou raspado de lesões epiteliais. O isolamento por cultura é considerado o “padrão ouro” para confirmação diagnóstica da DMI, no entanto, pode ser falso-negativo na vigência de tratamento prévio com antibióticos (VAN DEUREN et al., 2000; BRASIL, 2009).

A técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) também é utilizada, pois tem a vantagem de não ser influenciada pelo uso prévio de antibióticos e apresenta-se com alta especificidade e sensibilidade (VAN DEUREN et al., 2000). Outros exames laboratoriais utilizados para o diagnóstico são a bacterioscopia direta (liquor), a aglutinação pelo látex (liquor e soro) e a contra-imuneletroforese cruzada – CIE (liquor e soro) (VAN DEUREN et al., 2000).

Na genotipagem da *Nm*, a técnica *Multilocus Sequence Typing* (MLST) tem sido frequentemente utilizada em substituição ao método *Multilocus Enzyme Eletroforese* (MLEE), que se baseia na sequência de sete fragmentos de genes constitutivos (*abcZ*, *adK*, *aroE*, *fumC*, *gdh*, *pdhC*, e *pgm*) (MAIDEN et al., 1998; HARRISON et al., 2009) e o perfil de alelos identifica um *sequence typing* (ST), que por sua vez é definido como um complexo clonal (genótipo ancestral comum) (MAIDEN et al., 1998). A maioria das cepas responsáveis pela DMI pertence ao complexo clonal identificado pelo método MLST como: ST-32, ST-41/44, ST-23, ST-11 (CAUGANT, 1998).

O MLST é útil para analisar a relação entre as características genéticas dos clones de meningococos, a natureza de suas mudanças evolucionárias e o seu potencial para causar epidemias independentemente do sorogrupo (CALLE et al., 2015), auxiliando na melhor compreensão da dinâmica dos portadores de meningococos e sua disseminação (TZENG e STEPHENS, 2000). O MLST é aplicável a quase todas as espécies bacterianas patogênicas como a *Nm* e não patogênicas e a muitos organismos haploides (MAIDEN et al., 1998). Além disso, essa técnica possibilita a comparação dos dados de sequências de genes, entre laboratórios, por meio de bancos de dados de sequências genéticas *online*, permitindo uma análise do comportamento da DMI em todo o mundo (MAIDEN et al., 1998).

Para o tratamento da DMI é essencial o uso de antibioticoterapia, tão logo se estabeleça o diagnóstico clínico, não necessitando aguardar confirmação laboratorial. Recomenda-se o uso de penicilina G cristalina ou ampicilina, administrada por via venosa por um período de sete a 14 dias, ou mais, dependendo da evolução clínica (BRASIL, 2009). Caso haja suspeita de resistência à penicilina, as drogas alternativas são cefalosporinas de terceira geração, ampicilina ou cloranfenicol (HARRISON, 2006).

1.6 ESTADO DE PORTADOR DE *Neisseria* spp. E FATORES ASSOCIADOS

Todos os seres vivos interagem entre si. Essa interação pode se dar através de uma colonização, quando algum agente está presente na superfície do organismo em pequena quantidade, multiplicando-se numa proporção suficiente para manter-se, mas sem produzir reação do hospedeiro. Uma interação comensal se dá quando um organismo associado a outro, ambos pertencentes a espécies distintas entre si, não sofrem efeitos adversos em decorrência dessa relação. O mutualismo acontece através da associação entre dois seres vivos, na qual ambos são beneficiados, resultando em dependência mútua (FORATINI, 1992). Infecção é a penetração, alojamento e multiplicação de um agente etiológico no organismo de um hospedeiro, causando-lhe danos, com ou sem aparecimento de sintomas clinicamente reconhecíveis (WALDMAN, 1998).

As bactérias do gênero *Neisseria* colonizam a superfície das mucosas dos seres humanos de forma assintomática, caracterizando o estado de portador, a maioria das bactérias pertencentes a este gênero são comensais não-patogênicas (NNP) (*Neisseria lactamica*, *Neisseria polysaccharea*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria subflava*, entre outras) e raramente causam doença invasiva (POLLARD e FRASCH, 2001). No entanto, as *Neisseria* patogênicas como a *Nm* e a *Neisseria gonorrhoeae* (*Ng*) são de relevância para saúde pública, pois a primeira é a principal causa de meningites bacterianas em todo o mundo e a segunda é responsável pela gonorreia, doença transmitida sexualmente (MAIDEN, 2008; BENNETT et al., 2014).

Os fatores associados ao estado de portador de NNP e *Nm* diferem entre si, as primeiras são conhecidas por apresentarem características epidemiológicas diferentes da *Nm*, além da presença de uma NNP na faringe impedir a colonização por *Nm*, embora isso possa não se aplicar a cepas hiperinvasivas (DIALLO et al., 2016).

Os mecanismos que induzem a imunidade à *Nm* são pouco conhecidos, embora aceita-se que a imunidade naturalmente adquirida à *Nm*, ou seja, aquela não adquirida em virtude do estímulo da vacina pode ser resultante do estado de portador de comensais intimamente relacionados, como a *Neisseria lactamica* (*Nl*) (POLLARD e FRASCH, 2001; EVANS et al., 2011; DIALLO et al., 2016).

Mais atenção tem sido dada ao estado de portador de *Nm* após a introdução das vacinas meningocócicas em vários países (TROTTER e MAIDEN, 2009), no entanto, pouco se sabe sobre as NNP e como elas atuam na proteção ao estado de portador de *Nm*. O conhecimento sobre o estado de portador de NNP é importante no entendimento da dinâmica de transmissão de *Nm* e como seu comportamento se dá nas diferentes localidades do mundo, em contextos não epidêmicos e na população, uma vez que os poucos estudos que existem são realizados em populações específicas como em estudantes universitários, militares, escolares (CLEARY et al., 2016).

O contexto social no qual os indivíduos estão inseridos é determinante em vários eventos de saúde pública, inclusive para estado de portador de *Nm*, porém ainda é um campo pouco explorado (CLEARY et al., 2016), especialmente sobre NNP. Além disso, o melhor entendimento sobre mecanismos de imunidade natural pode fornecer subsídios para o desenvolvimento de vacinas e estratégias de vacinação que sejam capazes de reduzir a carga de doenças infecciosas imunopreveníveis (POLLARD e FRASCH, 2001).

A relação entre a incidência da DMI e a prevalência de portadores na população não é claramente compreendida (TROTTER et al., 2006). Embora a presença de portadores de bactérias do gênero *Neisseria* seja comum em várias ou na maioria das populações humanas, situando-se em torno de 10% (CARTWRIGHT et al., 1987), a doença meningocócica invasiva é um evento relativamente raro (TROTTER et al., 2006).

A colonização da nasofaringe de seres humanos por *Nm* (WHO, 2002; STEPHENS, 2007) constitui uma relação comensal bem-sucedida entre o hospedeiro e a bactéria, sem que ambos sejam afetados, caracterizando o estado de portador (YAZDANKHAH e CAUGANT, 2004; CAUGANT e MAIDEN, 2009).

O estado de portador pode ser crônico, com duração de vários meses, intermitente ou transitório (CAUGANT e MAIDEN, 2009), porém, aceita-se que cerca de 90% dos portadores mantenham a mesma cepa, por um período de cinco a seis meses (CAUGANT e MAIDEN, 2009). Alguns autores sugerem que a duração do estado de portador pode variar de acordo com a cepa e com a idade do hospedeiro (TROTTER e GREENWOOD, 2007). Embora a DMI apresente variação sazonal, as taxas de portadores parecem não variar conforme as estações do ano (TROTTER e MAIDEN, 2009). Estudo recente demonstrou ainda que, a prevalência de portadores de *Nm* e *Neisseria* não patogênica não variam com as estações do ano, sendo a *Nl* a espécie mais

prevalente em todas as estações do ano (DIALLO et al., 2016).

Portadores assintomáticos de *Nm* comportam-se como reservatórios, contribuindo para a persistência e a propagação da bactéria na população (TROTTER e GREENWOOD, 2007). A compreensão da epidemiologia e história natural do estado de portador é importante para o melhor conhecimento do comportamento da DMI (TROTTER e GREENWOOD, 2007; KRISTIANSEN et al., 2011).

O estado de portador é influenciado por alguns fatores: idade, proximidade de contatos sociais, ser do sexo masculino (MACLENNAN et al., 2006; CAUGANT e MAIDEN, 2009; GIOIA et al., 2015; DIALLO et al., 2016; NUNES et al., 2016).

Em crianças menores de cinco anos a prevalência de portadores de *Nm* é menor, aumentando em adolescentes. Nesse grupo etário verificou-se o predomínio da *Nl* (STEPHENS, 2007). Prevalências mais elevadas de *Nm* são encontradas, especialmente, em locais com maior aglomeração como em residências onde várias pessoas dormem no mesmo quarto e em locais de convívio social (HUGHES e LEPOW, 1999), ou ainda, em acampamentos militares e alojamento de universitários (YAZDANKHAH e CAUGANT, 2004).

A prevalência de portadores de *Nm* situa-se em torno de 4,5% em pré-escolares e escolares, eleva-se para 7,7% aos 10 anos de idade e atinge seu pico aos 19 anos com 23,7%, declinando a partir dessa idade (TROTTER e GREENWOOD, 2007; CAUGANT e MAIDEN, 2009; CHRISTENSEN et al., 2010). Há também uma elevação na prevalência nos idosos, possivelmente devido à elevada prevalência de doenças crônicas e aglomerações associadas aos locais de cuidados de longa permanência (HARRISON et al., 2011).

No cinturão da meningite na região do Sub-Saara Africano, por sua vez, a prevalência de portadores varia de 3% a mais de 30% (TROTTER e GREENWOOD, 2007).

No período de 1971-75, houve uma grande epidemia de DMI no Brasil com epicentro em São Paulo provocada inicialmente pelo sorogrupo C e com sobreposição com o sorogrupo A, no final do período, a incidência chegou a 179/100.000 habitantes-ano (DE MORAES e BARATA, 2005). Nessa ocasião, Munford *et al.* (1974), desenvolveram um estudo de portador, cujos resultados mostraram que a prevalência de portadores era mais alta (17,0%) em contatos domiciliares de casos de DMI, do que entre os contatos esporádicos (3,2%) (MUNFORD et al., 1974). Em domicílios com casos de DMI em adultos haviam baixas taxas de portadores, entretanto, naqueles em

que a DMI ocorria em uma criança as taxas eram mais altas (MUNFORD et al., 1974). Esses achados sugeriam que o adulto introduzia a infecção por DMI no domicílio e a disseminava para as crianças (MUNFORD et al., 1974).

Estudo realizado em Campinas–SP, no ano de 2012, avaliou a prevalência de portadores de *Nm* em 1.208 adolescentes de 11 a 19 anos de idade, estudantes de escolas públicas e privadas do município (DE MORAES et al., 2015). Esses autores encontraram uma prevalência média de 9,9% de portadores, principalmente do sorogrupo C (1,32%), seguido pelo sorogrupo B (0,99%), E (0,74%), Y (0,49%), e W (0,25%).

Nesse estudo, dentre as diversas variáveis analisadas, apenas a baixa escolaridade dos pais permaneceu independentemente associada ao risco de portador de *Nm* (DE MORAES et al., 2015). Os autores salientam que este estudo foi o primeiro passo para o avanço no conhecimento sobre estado de portador em adolescentes no Brasil, importante para estratégias futuras, no sentido de otimizar o impacto da Vacina Conjugada do Meningococo C (VCMC) no programa de vacinação (DE MORAES et al., 2015).

Após introdução da VCMC, WECKX et al. (2017) avaliaram a prevalência de portadores em 967 indivíduos entre um e 24 anos de idade em Embu das Artes-SP, e encontraram uma prevalência de 9% de portadores de *Nm*. As prevalências variaram conforme faixa etária: 6,2% entre menores de quatro anos de idade, 8,5% em indivíduos de 5 a 9 anos de idade, 12,5% entre 10 a 14 anos, 12,6% entre indivíduos com 15 a 19 anos e 9% em grupos etários de 20 a 24 anos. Dentre os portadores, o sorogrupo C foi predominante (18,4%) seguido pelo sorogrupo B (12,6%) (WECKX et al., 2017). O estado de portador de *Nm* no grupo etário de 15 a 19 anos de idade esteve independente e positivamente associado ao número de membros da família (WECKX et al., 2017).

Os fatores associados ao estado de portador são semelhantes aos fatores associados a DMI. Alguns cofatores aumentam suas incidências como coinfeções por *Mycoplasma*, vírus influenza e outras infecções respiratórias virais ou bacterianas; fumantes ou expostos ao tabagismo; danos ao trato respiratório superior por fatores ambientais como umidade relativa do ar muito baixa, superfície da mucosa seca e trauma induzido por poeira; indivíduos do sexo masculino; nível socioeconômico mais baixo (TZENG e STEPHENS, 2000; YAZDANKHAH e CAUGANT, 2004; MACLENNAN et al., 2006; STEPHENS, 2007; GIOIA et al., 2015; NUNES et al., 2016). O uso recente de antibióticos é considerado fator de proteção para estado de

portador (DOMINGUEZ et al., 2001; MACLENNAN et al., 2006).

1.7 FATORES DE RISCO PARA DOENÇA MENINGOCÓCICA

Os fatores de risco para desenvolvimento da DMI estão relacionados às características do agente quanto a sua virulência; às condições do ambiente, que facilitam a exposição à bactéria e aos fatores do hospedeiro que aumentam a colonização bacteriana, invasão e sobrevivência no sangue (VAN DEUREN et al., 2000; RAGHUNATHAN et al., 2004; STEPHENS, 2007).

Dentre as características relativas a virulência da *Nm* destaca-se a cápsula polissacarídica, a adenosina, os fatores de aquisição de nutrientes e a habilidade de liberar a endotoxina contida nas vesículas da membrana externa (CAUGANT, 1998; RAGHUNATHAN et al., 2004). A virulência da *Nm* pode ser definida pelo número de casos da doença que ocorrem em uma população depois de sua introdução (STEPHENS, 2007).

Quanto ao hospedeiro, diversos fatores são apontados: asplenia funcional e anatômica; deficiências ou polimorfismos genéticos do sistema imunológico inato; exposição passiva ou ativa à fumaça do cigarro (TZENG e STEPHENS, 2000); coinfeções do trato respiratório de origem viral ou bacteriana (MACLENNAN et al., 2006); infecção pelo HIV; viajar para áreas epidêmicas e aglomerações (prisões, hospitais psiquiátricos, residências de estudantes, militares) (BLOCK et al., 1999; HARRISON et al., 2009; WHO, 2011).

O risco para os viajantes internacionais depende da carga da DMI no país de destino, da duração da viagem e do comportamento dos viajantes, incluindo o grau e intensidade de contato com a população local (POLLARD e SHLIM, 2002). No Nepal, de 1983 a 1984 durante uma epidemia do sorogrupo A, seis viajantes adquiriram DMI, resultando em duas mortes, e todos tiveram contato próximo com a população local (COCHI et al., 1987).

Um exemplo de aglomeração de pessoas como fator de risco para DMI, envolvendo especificamente militares, ocorreu recentemente na Coreia em um campo de treinamento. Foram registrados três casos de DMI, dos quais um paciente evoluiu

para óbito. O sorogrupo responsável foi o W do complexo ST-8912. Vários autores reforçaram que uma atenção especial deve ser dada a essa população pelo alto risco de transmissão por contato (JO et al., 2015). Contatos domiciliares de um doente tem risco de desenvolver doença invasiva 500 a 800 vezes maior que na população geral (CDC, 2005).

Outros fatores como pertencer ao sexo masculino, idade, especialmente adolescentes e adultos jovens, e baixa condição socioeconômica também estão relacionados ao risco de desenvolvimento de DMI e ao estado de portador (MACLENNAN et al., 2006). Os homens apresentam maior risco entre 45 e 50 anos de idade, enquanto que, entre as mulheres, o risco é maior após os 50 anos de idade (HARRISON, 2006).

Um maior conhecimento dos fatores de risco para DMI pode subsidiar o aprimoramento de estratégias de intervenções de saúde pública, uma vez que vacinas ainda estão em desenvolvimento ou em constante aperfeiçoamento.

1.8 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA MENINGOCÓCICA

A *Nm* coloniza exclusivamente o trato respiratório de seres humanos (WHO, 2002; STEPHENS, 2007). A transmissão da *Nm* ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias e secreções salivares entre indivíduo infectado (doente ou portador) e indivíduo suscetível (STEPHENS, 2009). Considera-se que o contato direto é o único meio de transmissão, dada a baixa resistência do meningococo às condições do meio, onde ele sobrevive por pouco tempo, exigindo um contato próximo e prolongado com a fonte de infecção, como, por exemplo contatos domiciliares que apresentam maior risco de DMI (WHO, 2012).

A DMI pode acometer indivíduos de todas as faixas etárias, porém a incidência é mais elevada entre as crianças menores de cinco anos de idade (TZENG e STEPHENS, 2000), com aproximadamente 50% dos casos. As crianças tornam-se vulneráveis a DMI a partir do sexto mês de vida quando começam a perder a proteção dos anticorpos maternos (HARRISON et al., 2011; AZEVEDO et al., 2013).

Em situações de epidemias e surtos, a incidência da doença tende a aumentar associada a um desvio para faixas etárias mais velhas (TZENG e TEPHENS, 2000),

atingindo especialmente jovens de 10 a 19 anos, que representam o segundo grupo mais atingido (HARRISON et al., 2011; BACCARINI et al., 2013). Entretanto, no cinturão da meningite na região do Subsaariana africana a incidência é mais elevada em maiores de 20 anos de idade nos períodos epidêmicos (HARRISON et al., 2011).

A doença meningocócica ocorre em níveis endêmicos em praticamente todos os países (DE MORAES e BARATA, 2005), porém seu comportamento pode variar em diferentes regiões. Em países desenvolvidos como Estados Unidos da América (EUA), estudo realizado em Massachusetts mostrou declínio na incidência de DMI entre 1988 e 2011, passando de 1,6/100 mil para 0,2/100 mil habitantes-ano no período (PERUSKI et al., 2014). Embora os motivos para esse acentuado declínio não sejam claros, principalmente na faixa etária de zero a quatro anos de idade, acredita-se que essa redução (especialmente do sorogrupo B), possa ser relacionada a introdução da vacina contra *H. influenzae* tipo B (Hib) conjugada à proteína meningocócica da membrana externa (OMP) do sorogrupo B (PERUSKI et al., 2014). Em contraposição a essa situação de baixa incidência, no cinturão da meningite na África Subsaariana, a incidência da DMI pode atingir 1.000/100 mil habitantes-ano (HARRISON et al., 2009).

O comportamento da DMI varia por sorogrupo e ocorre de forma desigual em todo mundo, embora as causas dessa distribuição sejam desconhecidas, sabe-se que, diferenças relacionadas a imunidade e fatores ambientais entre populações desempenham um papel fundamental (CALLE et al., 2015). O sorogrupo A é responsável por grandes epidemias na África (HARRISON, 2006; HARRISON et al., 2011; CALLE et al., 2015) e, em menor proporção, na China e Rússia. Surtos envolvendo o sorogrupo A foram relatados desde a Segunda Guerra Mundial, inclusive em países desenvolvidos da América do Norte e Europa, mas por razões não compreendidas estes surtos desapareceram (STEPHENS et al., 2007).

Os sorogrupos B e C predominam nos países industrializados e são responsáveis pela maioria dos casos de DMI na Europa e nas Américas, além de serem responsáveis por níveis endêmicos da doença e estarem entre os principais causadores de morte por seps (STEPHENS et al., 2007; CALLE et al., 2015). Como a vacina para o sorogrupo B ainda não está na rotina de imunização da maioria dos países isso faz com que haja taxas mais elevadas da doença na América do Norte, Europa, e Austrália, incluindo recentes surtos nos EUA e Canadá (CDC, 2015; SADARANGANI et al., 2015).

Os sorogrupos B, C e Y predominam entre os casos de DMI nos EUA (CDC,

2015), cada um responsável por um terço dos casos (KHATAMI e POLLARD, 2010). A incidência anual de DMI nesse país é de 0,3/100.000 habitantes-ano (KHATAMI e POLLARD, 2010). A introdução da vacina conjugada quadrivalente (MenACWY®) foi eficaz na prevenção e controle da DMI pelo sorogrupo C e de surtos de Y (CDC, 2015). Na Europa, 90% dos casos da doença endêmica estão associados ao sorogrupo B, com incidências de 1,3 a 1,7/100mil habitantes-ano (KHATAMI e POLLARD, 2010).

O sorogrupo W era pouco frequente no mundo todo até o final do século passado. A partir do ano 2000, no entanto, com o retorno dos peregrinos de Meca (Arábia Saudita), evento denominado de Hajj, o sorogrupo W do complexo clonal ST-11 passa a ser responsável por surtos em vários lugares do mundo. O complexo ST-11, geralmente associado ao sorogrupo C, tem sido encontrado nestes surtos do sorogrupo W, sugerindo a ocorrência de troca capsular (“switching”) do sorogrupo C para o W (HARRISON et al., 2009).

Atualmente, o sorogrupo W tem sido encontrado em países latino-americanos como Argentina e Chile com casos associados ao complexo ST-11 (SÁFADI et al., 2013). No Brasil, esse sorogrupo é o terceiro mais prevalente, também associado ao complexo ST-11/complexo ET-37 e foi isolado em várias cidades brasileiras, porém, nenhuma das cepas isoladas são relacionadas ao evento do Hajj (LEMOS et al., 2010). Nos EUA, o sorogrupo W corresponde a 4% dos casos de DMI (KHATAMI e POLLARD, 2010).

Casos de DMI pelo sorogrupo Y são comuns nos EUA, Colômbia, Canadá, Israel e nos países nórdicos (OMS, 2002), enquanto o sorogrupo X provoca epidemias em Gana (CALLE et al., 2015).

A DMI também é caracterizada por sua sazonalidade, com a maioria dos casos ocorrendo no final do inverno e início da primavera (HARRISON et al., 2009; HALPERIN et al., 2012). Na África, com seus biomas variando de deserto a floresta tropical, os casos de DMI apresentam maior incidência nos períodos mais secos do ano e diminuem com o início da estação chuvosa (HARRISON et al., 2009; HALPERIN et al., 2012).

Por outro lado, a sazonalidade pode ser determinada em boa parte pela umidade relativa do ar, sugerindo que, condições de baixa umidade no inverno possam aumentar a *sobrevivência da bactéria [grifo nosso]* e permitir que ela se transmita de forma eficiente da fonte de infecção para o novo hospedeiro (TAMERIUS et al., 2013). Além disso, em algumas regiões tropicais a transmissão ocorre durante a estação chuvosa,

enquanto que em outros locais também tropicais não experimentem uma estação bem definida (TAMERIUS et al., 2013).

1.9 PREVENÇÃO E CONTROLE

A prevenção da DMI é efetuada através da quimioprofilaxia e vacinação. Na quimioprofilaxia, a droga de primeira escolha é a rifampicina, a qual deve ser administrada simultaneamente a todos os comunicantes, no prazo de até 48 horas da exposição à fonte de infecção. A ceftriaxona é uma alternativa de tratamento profilático (HARRISON, 2006). As causas de falhas na quimioprofilaxia são a administração tardia ou de forma incorreta e resistência à rifampicina (VAN DEUREN et al., 2000).

Os objetivos da quimioprofilaxia são reduzir o risco de adquirir a doença invasiva e erradicar o estado de portador dos contactantes. A administração do antibiótico, como profilático, após o 14^o dia do início da doença no caso índice, provavelmente terá pouco ou nenhum efeito benéfico. Além disso, casos secundários podem aparecer várias semanas depois do contato com o caso índice, sendo a vacinação um grande apoio a quimioprofilaxia, quando um surto é causado por um sorogrupo em que há vacina disponível (CALLE et al., 2015).

A quimioprofilaxia somente é indicada para o tratamento de portadores assintomáticos de nasofaringe e orofaringe, quando os mesmos forem contatos diretos de casos de DMI (contato domiciliares e em ambiente institucional – escolas, asilos, etc.) e quando puder ser iniciada até um dia após a exposição. Esta recomendação fundamenta-se nas seguintes justificativas: i) A possibilidade do meningococo criar resistência; ii) efeitos colaterais da droga; iii) evidências de que a fonte de infecção da cepa virulenta está entre os comunicantes domiciliares do indivíduo e iv) quando se amplia muito a quimioprofilaxia, pode ocorrer a erradicação do estado portador de cepas não patogênicas que conferem imunidade cruzada aos outros meningococos (CDC, 2013).

A vacinação é considerada a melhor estratégia de controle para a prevenção da DMI (CDC, 2007). Há três tipos de vacinas para DMI: a vacina meningocócica polissacarídica que foi a primeira a ser desenvolvida e utilizada desde o início dos anos 1970, disponível para os sorogrupos A, C, W e Y e a vacina meningocócica conjugada

atualmente disponível no mercado na forma monovalente para o sorogrupo C e as quadrivalentes, para os sorogrupos A, C, W e Y (CDC, 2012; HARRISON et al., 2011).

As vacinas polissacarídicas são efetivas em crianças maiores de dois anos de idade e adultos, porém não induzem uma resposta de memória imunológica em menores de dois anos de idade; não interferem no estado de portador; podem induzir hiporresponsividade em doses subsequentes do sorogrupo C e A (STEPHENS, 2007) e não conferem imunidade de rebanho (HARRISON et al., 2011).

As vacinas conjugadas meningocócicas têm como vantagens a produção de resposta imune T-dependente, memória imunológica, efeito “booster” e a proteção indireta com a redução do estado de portador (POLAND, 2010). Apesar de sua capacidade de estimular a memória imunológica em crianças a partir de dois meses de idade, é necessária a dose de reforço, uma vez que em lactentes e menores de dois anos de idade o nível de anticorpos diminui rapidamente (COHN e HARRISON, 2013). Em publicação recente, estudo realizado na Austrália, em 2011, mostrou que a duração da imunidade induzida pela VCMC durante a infância é dependente da idade no momento da vacinação (PERRET et al., 2015).

Uma das vantagens da vacina conjugada, em relação à polissacarídica, refere-se ao fato de proteger os vacinados contra o estado de portador, porém, esse efeito protetor somente apresenta impacto, em termos populacionais, quando ela se estende a vacinação dos grupos etários mais velhos (TROTTER et al., 2004; SÁFADI et al., 2012; WECKX et al., 2017), responsáveis pela introdução da *Nm* no domicílio, onde se aceita que seja o principal local de transmissão desse agente para menores de cinco anos (MUNFORD et al., 1974).

Por outro lado, há evidências de que desde a introdução das vacinas conjugadas do sorogrupo C no Reino Unido houve uma queda de cerca de dois terços do estado de portador desse sorogrupo em indivíduos de 15 a 17 anos de idade, bem como redução semelhante na população não vacinada em todas as idades, indicando uma proteção de rebanho, ou seja, proteção indireta (MAIDEN e STUART, 2002).

Também cabe salientar que a indução ou não da proteção de rebanho parece depender da estratégia de vacinação adotada. Tendo em vista que a imunidade não é duradoura, para alcançar a imunidade de rebanho é necessária obter alta cobertura em curto espaço de tempo como ocorreu na campanha de 1975 que logrou praticamente interromper a epidemia vigente (DE MORAES e BARATA, 2005).

Com o avanço da tecnologia, diversas vacinas conjugadas foram desenvolvidas no decorrer dos últimos anos com composição variada tanto em combinações de sorogrupos como tipo de proteína carreadora e métodos de conjugação. As estratégias de vacinação com a VCMC variaram nos diferentes países, tanto em relação ao grupo de risco quanto aos sorogrupos circulantes (TROTTER e MAIDEN, 2009).

No Reino Unido, a VCMC foi introduzida na rotina em 1999 (crianças de três e quatro meses com reforço aos 12 meses) e realizada uma campanha de vacinação em massa para jovens menores de 18 anos, com elevada cobertura vacinal. Avaliação feita dez anos após a introdução da vacina, constatou expressiva diminuição (de 1,85 casos por 100 mil habitantes-ano para menos de 0,02 casos por 100 mil habitantes-ano) na morbimortalidade pela DMI pelo sorogrupo C na população alvo, sugerindo alta efetividade e proteção indireta ao longo dos anos (CAMPBELL et al., 2010).

Resultado semelhante foi verificado no Canadá, oferecendo inclusive proteção às faixas etárias que não foram incluídas na vacinação de rotina para meningococo C. Após a inclusão dessa vacina em 2001, a incidência de DMI no Canadá reduziu de 1,2 casos por 100 mil habitantes para 0,66 casos por 100 mil habitantes em 2006. Esse declínio é atribuível às campanhas de vacinação em massa e a programas de imunização de rotina iniciados após uma série de surtos do sorogrupo C no final do século XX (BACCARINI et al., 2013).

Os EUA licenciaram a vacina (A, C, Y, W) conjugada ao toxóide diftérico, em 2005, para o grupo de adolescentes de 11 a 12 anos de idade, para não vacinados previamente até 15 anos, para indivíduos no primeiro ano de faculdade que dividiam dormitórios e indivíduos entre 11 a 55 anos com risco de desenvolver a DM. Essa estratégia foi ampliada em 2007 para as faixas etárias de dois a 10 anos de idade com risco de DMI e de 11 a 18 de anos de idade. Em 2009, recomendaram dose de reforço a cada cinco anos para os indivíduos com risco de DMI. Entretanto, apesar da diminuição de casos de DMI em adolescentes entre 11 e 18 anos, os autores não observaram a imunidade de rebanho (COHN e HARRISON, 2013).

Cada país define seu esquema vacinal, Austrália introduziu a VCMC em 2003 com uma única dose aos 12 meses de idade e uma campanha para todas as crianças e adolescentes até 19 anos de idade (TERRANELLA et al., 2011). A Holanda em 2002 introduziu a VCMC com uma única dose aos 14 meses e uma campanha de vacinação em massa de crianças de um a 18 anos de idade, e observou-se diminuição dos casos de DM, não apenas na faixa etária de risco (menores de 14 meses), mas em todos os grupos

etários, inclusive em não vacinados, demonstrando proteção de rebanho (GREEFF et al., 2006).

Países que adotaram a vacinação em adolescentes, como por exemplo, a Holanda, apresenta uma incidência de DMI de <1 caso por 100 mil habitantes (JAFRI et al., 2013) e uma prevalência de portadores em torno de 16% (van RAVENHORST et al., 2017). Por outro lado, a França, cujo esquema vacinal da VCMC era voltado para crianças (uma dose entre 12 e 24 meses; e *catch-up* de 2 a 24 anos) (HARRISON et al., 2011), apresentou uma incidência de DMI de < 2 casos por 100 mil habitantes e uma prevalência de portadores de 5,6% (DELBOS et al., 2013).

Até o ano de 2009, doze países europeus haviam incluído na rotina do programa de imunização a VCMC (HALPERIN et al., 2012). Alguns países utilizaram as vacinas no programa de imunização infantil com um reforço no segundo ano de vida (Reino Unido, Irlanda, Itália, Grécia, Portugal, Espanha e Islândia), enquanto outros recomendaram a vacinação no segundo ano de vida (Bélgica, Chipre, Países Baixos, Luxemburgo e Alemanha) (HALPERIN et al., 2012). Alguns países (EUA e Holanda) estenderam a vacinação até adolescentes (HARRISON et al., 2011).

Em 2010, países africanos (Chade, Burkina Faso, Mali e Niger) introduziram uma vacina contra o sorogrupo A conjugada com o toxóide tetânico, em uma parceria público-privada, com público-alvo de um a 29 anos de idade. Em Burkina Faso, casos de DMI já vinham diminuindo antes da introdução da vacina e o decréscimo adicional registrado em 2011 pode ter sido causado por imunidade naturalmente adquirida decorrente da epidemia, ainda assim o país atingiu o menor nível desde 1995, onde não houve a ocorrência de surto e nenhum caso de DMI por este sorogrupo. Em contrapartida, no Chade a vacinação teve uma efetividade de 94%, com uma incidência de DMI de 2,5/100.000 habitantes-ano, sendo uma experiência muito exitosa, porém os autores discutem a possibilidade de ocorrência do fenômeno *switching* da cápsula ou aumento de outros sorogrupos (DAUGLA et al., 2014).

No Brasil, a VCMC foi introduzida em 2010 no calendário nacional pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde para crianças menores de dois anos (primeiras duas doses aos três e cinco meses, com reforço aos 15 meses) (BRASIL, 2014).

Os estados brasileiros têm autonomia para definir seu calendário vacinal e o esquema vacinal adotado na Bahia foi diferente, devido a uma epidemia de DMI provocada pelo sorogrupo C na capital Salvador em fevereiro de 2010.

A vacinação de rotina para Salvador foi diferente (vacina meningocócica C conjugada ao toxóide tetânico - MenC-TT, Neisvac-C, Baxter) do esquema adotado pelo PNI (vacina meningocócica C conjugada ao toxóide diftérico - MenC-CRM197, Novartis) e a população alvo foram as crianças menores de um ano de idade com reforço no segundo ano, além de uma vacinação em massa em jovens de 10 a 24 anos de idade (CARDOSO et al., 2012). Após um ano da introdução da vacina, observou-se um declínio de 73% na incidência de DMI na população vacinada, porém no grupo etário da campanha de vacinação em massa, a cobertura vacinal foi baixa e com impacto limitado (CARDOSO et al., 2012). Outra publicação, ainda sobre a introdução da VCMC em Salvador em 2010, mostrou que a efetividade global da VCMC foi de 98% (CARDOSO et al., 2015).

Em 2017, o PNI alterou o esquema vacinal da VCMC ampliando para adolescentes entre 12 e 13 anos de idade. Em 2018, o calendário vacinal contou com uma nova alteração na VCMC ao adicionar a faixa etária de 11 a 14 anos, aplicando um reforço ou dose única de acordo com a situação vacinal do indivíduo (PNI, 2018).

No Distrito Federal, também houve redução de 80% na incidência global da DMI após a introdução da VCMC, porém a incidência já estava diminuindo anteriormente à introdução da vacina (TAUIL et al., 2014).

Um estudo realizado no município de São Paulo–SP, estimou o impacto e a efetividade direta da VCMC, na incidência e mortalidade, nas coortes de nascidos com e sem indicação de vacinação, demonstrando o impacto da VCMC na incidência global da DMI, ou seja, independente dos sorogrupos, mensurada pela Fração Prevenida na População (FPP). Para menores de um, um e dois anos de idade a FPP foi de 62,7%, 69,6% e 61,4%, respectivamente (CONDE, 2014).

Para DMI pelo sorogrupo C o impacto foi de 81,6% e 67,9% para menores de dois anos e de dois a três anos de idade, respectivamente, e na mortalidade a FPP foi de 84,2% para menores de quatro anos de idade. A VCMC foi altamente efetiva (97,7%) na população-alvo (CONDE, 2014). A autora concluiu que houve elevado impacto nas coortes de nascidos com indicação de vacinação, sugerindo que a vacina conferiu proteção para a doença, principalmente para formas mais graves (CONDE, 2014).

Após a implementação da vacinação de rotina no programa de imunização do Brasil, observou-se um impacto significativo sobre as taxas de incidência (50%) nos grupos etários para os quais a vacina foi direcionada, mas sem impacto nas demais faixas etárias (SÁFADI et al., 2014). A investigação sobre a eficácia, efetividade e

impacto da vacina, incluindo efeitos indiretos é fundamental para subsidiar políticas públicas, com as devidas adaptações de acordo com as necessidades individuais e de conhecimento sobre a carga da doença na população que são inerentes a cada país.

Ainda é um grande desafio o desenvolvimento de uma vacina efetiva contra o meningococo do sorogrupo B devido à cápsula do sorogrupo B ser semelhante à estrutura da molécula de adesão das células neurais no cérebro fetal humano (HARRISON et al., 2011). Por isso, optou-se pelo desenvolvimento de uma vacina usando proteínas de membrana externa. Desde 1991, Cuba utiliza este tipo de vacina na rotina de imunização. Esta vacina controlou a DMI em Cuba com a diminuição da morbidade em 93% e mortalidade em 98% (HARRISON, 2006). No entanto, sua efetividade varia conforme as características das proteínas de membrana externa da *Nm* sorogrupo B circulante, o que constitui um obstáculo para o seu uso, considerando a elevada diversidade antigênica das cepas do sorogrupo B (HARRISON, 2006).

Em 2013, foi licenciada na Europa uma nova vacina do meningococo do sorogrupo B que contém três tipos de antígenos: *factor-H binding protein* (fHbp), *neisserial adhesion A* (NadA) e *Neisseria heparin-binding antigen* (NHBA). Tais antígenos foram combinados com vesículas da membrana externa da cepa epidêmica da nova Zelândia (NZ98/254 ou PorA sorotipo P1.4) (COHN e HARRISON, 2013; ANDREWS e POLLARD, 2014). Revisão sistemática e metanálise publicadas recentemente, demonstraram que, tal vacina é segura e apresenta alta imunogenicidade no curto prazo em crianças e adolescentes, embora menos consistente em crianças para a cepa NZ98/254 (FLACCO et al., 2018).

1.10 DOENÇA MENINGOCÓCICA INVASIVA NO BRASIL

O Brasil é o país latino-americano com as maiores taxas de incidência e mortalidade por DMI (SÁFADI et al., 2013). As incidências da DMI variam de menos de 0,1/100.000 habitantes-ano no México, Peru, Paraguai e Bolívia para 2,0/100.000 habitantes-ano no Brasil (HALPERIN et al., 2012; SÁFADI et al., 2013).

Atualmente, a *Nm* é a principal causa de meningite bacteriana (MB) no Brasil (AZEVEDO et al., 2013). Desde 2005, o país vem presenciando epidemias associadas ao sorogrupo C (LEMOES et al., 2007; AZEVEDO et al., 2013), com taxas de letalidade

de 20% e taxas de incidência elevadas em crianças menores de dois anos de idade (8/100.000 habitantes-ano) e 40% dos casos em menores de quatro anos de idade (AZEVEDO et al., 2013).

Os primeiros casos de DMI registrados no país datam do início do século XX, entre imigrantes europeus residentes em São Paulo (DE MORAES e BARATA, 2005). Desde então, ocorreram quatro grandes epidemias de DMI, que atingiram vários pontos do país, mas que foram registradas, com detalhes, no município de São Paulo (DE MORAES e BARATA, 2005). A maior delas ocorreu na década de 1970, quando se observou sobreposição de duas ondas epidêmicas causadas, respectivamente, pelos sorogrupos A e C, que alcançaram seu pico, em 1974, com taxa de 179/100.000 habitantes-ano (DE MORAES e BARATA, 2005). A partir dessa epidemia, tornou-se obrigatória a notificação da DMI no Brasil.

Nos anos de 1986 a 2004, a taxa de incidência anual média no município de São Paulo foi de 5,3/100.000 habitantes-ano, a taxa anual média de mortalidade de 1,0/100.000 habitantes-ano e a de letalidade média 20,5% (MASUDA et al., 2015). Nesse estudo os autores verificaram que dois grupos etários se mostraram independentemente associados ao óbito por DM: as crianças entre um e dois anos de idade e adultos maiores de 40 anos de idade (MASUDA et al., 2015).

No Sul do país, de 1971 a 2000, a incidência média em Santa Catarina foi de 6,4/100.000 habitantes-ano com uma taxa de letalidade de 17,2% (PURICELLI et al., 2004).

No nordeste brasileiro, Salvador (BA) sofreu com um aumento na incidência de DMI desde 2007, chegando em 2009 com uma taxa de incidência de 1,5 casos por 100.000 habitantes-ano e 50 óbitos naquele ano (CARDOSO et al., 2012). Para combater a epidemia, o governo estadual introduziu a VCMC em uma campanha de vacinação em 2010 em menores de cinco anos até adultos jovens (24 anos de idade), que resultou na diminuição da incidência da DMI do sorogrupo C nos grupos etários nos quais a vacina foi direcionada (CARDOSO et al., 2015).

1.11 DOENÇA MENINGOCÓCICA NA REGIÃO CENTRO-OESTE

Na região Centro-oeste em 2009, período anterior à introdução da VCMC, as capitais Campo Grande, Cuiabá, Goiânia e Distrito Federal apresentaram incidências respectivamente de 0,8, 1,1, 1,5 e 2,2, passando para 0,1, 0,5, 0,3 e 0,8 casos por 100.000 habitantes-ano em 2017, sete anos após a introdução da VCMC (Sinan, 2018) (Figura 1).

Figura 1 – Distribuição das taxas de incidência de doença meningocócica nas capitais da região centro-oeste do Brasil, 2001-2017

Fonte: Sinan, 2018.

*DM: Doença Meningocócica.

Após a introdução da VCMC, a capital Cuiabá apresentou a maior incidência de DMI em 2012 com 2,5 casos por 100 mil habitantes-ano, cujo principal responsável foi o sorogrupo B e o maior número de casos se concentrou na faixa etária de zero a quatro anos e de dez a 19 anos de idade.

A cobertura vacinal da VCMC se distribui diferentemente nas capitais da região centro-oeste. Cuiabá apresentou uma cobertura homogênea no período de 2011 a 2017, enquanto que Campo Grande e Brasília sofreram importantes alterações nesse mesmo período (Figura 2).

Figura 2 - Cobertura vacinal da vacina conjugada meningocócica C (VCMC) em menores de um ano de idade nas capitais da região Centro-oeste do Brasil, 2011-2017

*2017 com dados preliminares de janeiro a dezembro.

Fonte: Programa Nacional de Imunizações (PNI), 2018

A incidência por faixa etária da DMI também se distribui diferentemente nas capitais da região centro-oeste, entretanto, a faixa etária com maiores incidências é a de zero a quatro anos de idade antes da introdução da VCMC, principalmente do sorogrupo C em todas as capitais. Após a introdução da vacina a redução dos casos nessa faixa etária ficou mais acentuada nas capitais Goiânia e Brasília, sendo mais heterogênea nas capitais Cuiabá e Campo Grande (Figura 3).

Em todas as capitais da região centro-oeste a maior proporção de casos de DMI foi pelo sorogrupo C. Em Goiânia, nos anos de 2010 e 2014 o percentual de casos por esse sorogrupo foi de 77,8 e 80%, respectivamente. No ano de 2012 em Cuiabá, 46,2% dos casos foram pelo sorogrupo B, sendo o maior de todas as capitais de 2007 a 2017 (BRASIL, 2015a) (Figura 4).

Mesmo após a introdução da VCMC, a maior proporção dos casos de DMI continua sendo pelo sorogrupo C. Por outro lado, também, após 2010 todas as capitais apresentaram casos de DMI em maiores proporções pelos sorogrupos B, W e Y.

No Distrito Federal, as taxas de incidência da DM diminuíram de 2,0 em 2005-2009 para 0,8 casos por 100 mil habitantes-anos em 2011, reduzindo em 85% a incidência da doença de 2009 (ano anterior à introdução VCMC) a 2011 em crianças menores de quatro anos de idade (TAUIL et al., 2014).

Figura 3 - Incidência da doença meningocócica invasiva por faixa etária nas capitais da região Centro-oeste no período de 2001 a 2017

A) Campo Grande-MS

B) Cuiabá-MT

C) Goiânia-GO

D) Brasília-DF

Fonte: Sinan, 2018 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2017). *Nota: as figuras A, B, C e D possuem escalas distintas.

Figura 4 - Distribuição percentual e absoluta por sorogrupos dos casos de doença meningocócica nas capitais da região Centro-oeste do Brasil, 2007-2017

A) Campo Grande-MS

B) Cuiabá-MT

C) Goiânia-GO

D) Brasília-DF

Fonte: Sinan, 2018 (Sinan-Net de 2007 a 2017)

*Ign: Ignorado

O aprimoramento da vigilância, o uso mais amplo da quimioprofilaxia de contatos, a introdução recente da VCMC, o melhor acesso a assistência hospitalar e, de forma mais difusa, a melhora das condições habitacionais e do padrão de vida da população brasileira e possivelmente a queda da fecundidade, especialmente, a partir do início deste século, contribuíram para a redução da morbimortalidade por DMI no Brasil na última década (PURICELLI et al., 2004; MASUDA *et al.*, 2015).

No entanto, a despeito da relevância em saúde pública da DMI no Brasil, o seu comportamento tem sido pouco estudado em algumas regiões, especialmente, a região Centro-Oeste. Dado que o comportamento da DMI é fortemente influenciado pelas

condições de vida da população (BARATA, 1988; DE MORAES e BARATA, 2005) e considerando as profundas alterações que a região centro-oeste sofreu no último quarto de século, consideramos de particular interesse, estudos sobre o tema nessa região. Sua principal atividade econômica é o agronegócio que influenciou no processo do êxodo rural da região, resultando em um rápido crescimento da população que ocupou os centros urbanos e criou condições para o surgimento de novas cidades (VIEIRA NETO, 2008), o que traz impactos diretos nas condições de vida e saúde da comunidade.

Entre as capitais da região centro-oeste, Cuiabá apresenta o maior percentual de habitações subnormais (8,9%); de analfabetos (4,5%), além do segundo pior índice de Gini (0,601), inferior somente ao de Brasília (0,637) e a segunda maior taxa de fecundidade (1,8) da região centro-oeste, atrás somente de Campo Grande (2,1) (IBGE, 2010).

O melhor conhecimento desse processo é relevante para subsidiar a elaboração e o aprimoramento das estratégias de vacinação em capitais de médio porte populacional do Brasil que ainda foram pouco estudadas. Essa pesquisa foi desenvolvida com a finalidade de obter respostas que possam dar contribuições ao PNI visando o aprimoramento de estratégias de controle da DMI. O conhecimento da distribuição dos sorogrupos da *Nm* poderá subsidiar os gestores na decisão de futura implementação de vacina.

Até onde é de nosso conhecimento foi realizado apenas um estudo em núcleos familiares no Brasil, em um contexto epidêmico, na década de 1970 de DMI no município de São Paulo-SP (MUNFORD et al., 1974) e que apresentava objetivos diferentes do proposto na presente pesquisa. Foi realizado um estudo de base populacional, na tentativa de buscar entender o comportamento epidemiológico da *Nm* e da *NNP* nos indivíduos residentes em núcleos familiares e se o contexto em que vivem (bairros de alta e baixa renda) influenciam nesse comportamento em uma capital de médio porte populacional na região centro-oeste do Brasil.

2 HIPÓTESE

- 1) O estado de portador de *Neisseria meningitidis* e o estado de portador de *Neisseria* não patogênica apresentam comportamento epidemiológico distintos entre si, sendo a primeira influenciada por condições socioeconômicas, enquanto que, a segunda é influenciada predominantemente pela idade.

3 OBJETIVOS

- 3.1 Descrever o perfil dos núcleos familiares e dos indivíduos estudados no município de Cuiabá -MT, em 2016-2017, segundo características do bairro de residência (baixa e alta renda) e características sociodemográficas, econômicas e comorbidades dos membros das famílias e características ambientais;
- 3.2 Descrever e comparar na população estudada, os indivíduos não portadores e portadores de *Neisseria meningitidis* e de *Neisseria* não patogênica segundo características sociodemográficas, comorbidades dos membros das famílias e condições ambientais;
- 3.3 Estimar a prevalência de portadores de *Neisseria meningitidis*, descrever as características moleculares das cepas isoladas e investigar fatores associados ao estado de portador dos indivíduos residentes em Cuiabá (MT);
- 3.4 Estimar a prevalência de *Neisseria* não patogênica e investigar fatores associados ao estado de portador de *Neisseria* não patogênica em indivíduos residentes em Cuiabá (MT).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal de base populacional, com componentes descritivo e analítico.

4.2 ÁREA DE ESTUDO

A cidade de Cuiabá, capital do estado de Mato Grosso e cidade-sede da região metropolitana do Vale do Rio Cuiabá, possui aproximadamente 3.500 km² de extensão e uma população de 551.100 habitantes, sua densidade demográfica é de 157,66 hab./km² (IBGE, 2013). A zona urbana concentra cerca de 98% da população, distribuída em 116 bairros. A capital possui população jovem, aproximadamente 29% dela encontrando-se na faixa etária de 20 e 34 anos de idade. O grupo etário de 0 a 19 anos declinou em cerca de 8,5% nos últimos 10 anos e atualmente perfaz 31,0% da população do município. Entre 2000 e 2010, seu crescimento populacional anual médio foi de 1,3%. O índice de envelhecimento (número de pessoas de 60 e mais anos de idade, para cada 100 pessoas menores de 15 anos de idade) passou de 3,7% para 5,2%. A esperança de vida ao nascer aumentou de 67,5 anos, em 1991, para 75,0 anos em 2010 (IPEA, 2010). Em 2010, a taxa de fecundidade total (filhos por mulher em idade fértil) era de 1,8, a taxa de mortalidade infantil situava-se em 15,5 óbitos por mil nascidos vivos e a taxa de analfabetismo de 4,3% aos 15 anos ou mais (IPEA, 2017; IBGE, 2017).

Cuiabá não é homogênea em relação aos seus indicadores socioeconômicos, a razão de renda em Cuiabá, no ano de 2010 foi de 25,6, ou seja, pessoas situadas no quintil superior (20%) da distribuição da renda (os mais ricos) apresentaram, rendimentos 25,6 vezes mais elevados do que aqueles situados no quintil inferior (os mais pobres). Aproximadamente, 53,7% da população é classificada como de renda média-baixa e baixa, enquanto que 2,3% pertence ao grupo de alta renda. A maior

densidade demográfica situa-se nos bairros onde residem os segmentos mais pobres da população, com apenas um bairro concentrando cerca de 11% da população (IBGE, 2010). Em 2011, o número médio de pessoas por domicílio foi de 3,2 e de 1,7 pessoas por dormitório (IBGE, 2011). A figura 5 apresenta foto aérea de um bairro de alta e um bairro de baixa renda, respectivamente.

A economia está concentrada no comércio e na agroindústria. Com um Produto Interno Bruto (PIB) de aproximadamente 12,4 bilhões de reais em 2010, que abrange 17,4% do total do PIB estadual e 0,3% do PIB do Brasil (IBGE, 2010). A contribuição do setor de serviços no PIB municipal é pouco mais que 7 milhões, enquanto a indústria contribui com cerca de 2 milhões de reais (IBGE, 2010).

De 2000 para 2010 o município elevou o seu Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) em 13,4%, passando de 0,692 para 0,785, este último classificado como alto. Comparando-se os últimos dois censos com o de 2010 a dimensão do IDH que mais cresceu em termos absolutos foi o da Educação. De 2000 para 2010 o crescimento no IDHM educação foi de 0,149, seguida pelo IDHM Longevidade (0,073) e pelo IDHM Renda (0,044).

A cidade é referência estadual e regional para tratamentos de saúde, contando com serviços distribuídos em todos os níveis de atenção. São 25 hospitais públicos, 237 unidades de serviços ambulatoriais e 89 estratégia saúde da família (ESF). Além disso, a cidade conta com 103 unidades de serviço de apoio à diagnose e terapia. São oferecidos 1.878 leitos para internação hospitalar (CNES, 2015).

Figura 5 – Bairros de alta e baixa renda de Cuiabá-MT, 2018

A) Bairro Jardim das Américas (alta renda)

B) Bairro Jardim Florianópolis (baixa renda)

Fonte: Google Maps, 2018

4.3 DEFINIÇÕES E CONCEITOS

Foi considerada com vacinação completa aquela criança que, mediante comprovação pela “caderneta de vacinação”, apresentava-se com esquema completo de vacinação para a idade, conforme esquema de vacinação preconizado pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) e com intervalo de no mínimo de 10 dias desde a última dose (CAMPBELL et al., 2010).

Foi considerado esquema completo de vacinação para VCMC, o recomendado em 2016 para crianças menores de dois anos: duas doses aos três e cinco meses, com reforço aos 12 meses; para crianças entre 12 e 23 meses de idade: dose única (BRASIL, 2016).

Portanto, foram consideradas nesta pesquisa as seguintes classificações quanto a vacinação da criança: i) esquema completo de vacinação com a VCMC para a idade; ii) criança com vacinação incompleta para a idade; iii) criança não vacinada pela VCMC.

Considerou-se como população residente em área urbana, aquela cujo domicílio situava-se em área interna ao perímetro urbano de uma cidade ou vila, determinado por lei municipal (IBGE, 2010).

Entende-se por domicílio um local estruturalmente separado e independente que se destina a servir de habitação a uma ou mais pessoas, ou que esteja sendo utilizado como tal (IBGE, 2010).

Foi considerada como núcleo familiar (indivíduos residentes no mesmo domicílio), o conjunto de pessoas ligadas por laços de parentesco, dependência doméstica ou normas de convivência (IBGE, 2010).

Considerou-se como portador de *Neisseria sp.*, o indivíduo que apresentou a colonização do trato respiratório (CAUGANT, 2009) por alguma bactéria do gênero *Neisseria*, comprovada por isolamento em cultura.

4.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de referência foi composta por indivíduos residentes em área urbana do município de Cuiabá e que faziam parte de núcleos familiares residentes em

um mesmo domicílio. A população de estudo foi constituída por dois grupos: i) núcleos familiares que incluíram crianças menores de cinco anos de idade e que residiam em bairros de baixa renda; ii) núcleos familiares que incluíram crianças menores de cinco anos de idade e que residiam em bairros de alta renda.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo os indivíduos pertencentes a núcleos familiares residentes em domicílios sorteados pela pesquisa e localizados em bairros de baixa e alta renda de Cuiabá, que possuíam ao menos uma criança entre 12 e 60 meses de idade, que dispusesse de caderneta de vacinação e cujos pais ou responsável legal tenham aprovado a participação da criança no estudo após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

Foram incluídos todos os indivíduos pertencentes aos núcleos familiares residentes nos domicílios sorteados e que cumprissem os critérios de inclusão da pesquisa.

Foram excluídos do estudo os núcleos familiares cujos menores de cinco anos de idade: 1) tivessem recebido tratamento com antibiótico durante os sete dias anteriores à entrevista por qualquer motivo; 2) ausência dos responsáveis durante a visita domiciliar após duas tentativas.

4.6 FONTE DE DADOS

Foram utilizadas as seguintes fontes de dados: i) questionário estruturado elaborado para esta pesquisa (APÊNDICE 2); ii) resultados do isolamento e identificação das cepas de *Neisseria* spp. realizados no Laboratório de Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM); iii) fotografia da caderneta de vacinação das crianças, onde foram obtidas todas as informações relativas à vacinação; iv) resultados da identificação das cepas de *Neisseria* spp, sorogrupagem e sorotipagem das

cepas de *Neisseria meningitidis* e tipagem molecular das cepas de *Neisseria meningitidis* realizados no Laboratório de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL) em São Paulo.

4.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis dependentes foram: estado de portador de *Nm* e estado de portador de *NNP*. As variáveis de estudo independentes utilizadas foram: características sociodemográficas (características da residência, sexo, idade, escolaridade, renda familiar), hábitos e comorbidades, as relativas ao agente etiológico (fenótipo e o genótipo), vacinação anti-meningococo C, estilo de vida e tipo de atividades sociais relativas ao trabalho, estudo e ao lazer e intervenções de saúde pública (vacina do meningococo C).

4.8 CÁLCULO DO NÚMERO DA AMOSTRA

Inicialmente, dividiu-se os 116 bairros de Cuiabá em três grupos, respectivamente, os de alta, média e baixa renda, segundo o estrato social predominante entre os residentes. Dos 116 bairros existentes em Cuiabá, 61 (52,6%) deles são predominantemente de baixa renda, 30 (25,9%) de alta renda e 25 (21,5%) bairros de média renda. Foram incluídos para fins de cálculo da amostra, os 335.000 indivíduos residentes dos 61 bairros de baixa renda e os 95.000 residentes dos 25 bairros de alta renda.

Após levantarmos o número de domicílios por bairros de alta e baixa renda existentes e baseado no Censo de 2010, estimamos que cada domicílio teria em média três moradores, considerando que deveriam ter ao menos uma criança menor de cinco anos de idade, planejamos uma amostra estratificada por renda com sorteio aleatório dos domicílios, respeitando a proporcionalidade da quantidade de crianças residentes nos dois grupos de bairros incluídos no estudo. Estima-se em 30 mil residentes menores de

cinco anos de idade em bairros de baixa renda e de 10 mil residentes menores de cinco anos de idade em bairros de alta renda.

O plano amostral inicial previa a seleção de 350 domicílios com ao menos uma criança entre 12 e 60 meses de idade, de forma que o estudo tivesse um nível de 95% de confiança e um poder de 80% para detectar uma *odds ratio* (OR) igual a 2,5. Foi considerada uma proporção de 1:3, ou seja, 88 domicílios localizados em bairros de alta renda com ao menos uma criança menor de cinco anos de idade e 260 domicílios localizados em bairros de baixa renda com ao menos uma criança menor de cinco anos de idade. Para cada domicílio selecionado, também seriam incluídos no estudo todos os demais moradores do mesmo domicílio, podendo ser ou não membros da família. Baseado no Censo de 2010, o número médio de pessoas por domicílio em Cuiabá era de 3,2, portanto, esperava-se que a amostra fosse composta por 1.120 indivíduos.

No entanto, por dificuldades operacionais como tempo, logística, recursos humanos e de financiamento, foi possível selecionar 243 domicílios e desses 233 permaneceram na amostra final. Essa amostra tem um nível de 95% de confiança e um poder de 75%. Foi considerada uma proporção de 1:3, ou seja, 59 domicílios localizados em bairros de alta renda e 174 domicílios localizados em bairros de baixa renda. Para essa amostra, considerou-se a população de menores de cinco anos de idade, estimada para 2012 (40.539 habitantes). O procedimento de amostragem foi representativo da população residente em cada grupo de bairros sorteados. Para cada criança selecionada, foram incluídos todos os residentes do domicílio, ou seja, moradores da mesma habitação, podendo ser ou não membros da família.

4.9 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Todos os domicílios de cada bairro pertencentes aos estratos de bairros de baixa e alta renda foram incluídos no sorteio (utilizando os nomes das ruas e posição da casa na rua). Após o sorteio dos bairros de baixa e de alta renda, efetuou-se o sorteio dos domicílios dos bairros sorteados e caso o domicílio sorteado não tivesse entre os residentes uma criança menor de cinco anos, ou seja, não cumprisse esse critério de inclusão a pesquisadora principal do estudo seguiria como procedimento padronizado a busca de um domicílio da vizinhança que contasse com ao menos uma criança menor de

cinco anos entre os residentes, iniciando esse procedimento pelo primeiro domicílio do lado esquerdo da casa inicialmente sorteada. Caso não encontrasse, faria novas tentativas, sucessivamente nas casas vizinhas do lado esquerdo, até o final da quadra. Quando não fossem encontrados domicílios que cumprissem os critérios de inclusão neste estudo, a pesquisadora iniciava novamente a busca por domicílios nas casas vizinhas do lado direito da primeira residência sorteada, repetindo o mesmo procedimento. Se mesmo assim, não encontrasse as crianças propostas, a pesquisadora estendia a procura por todo o quarteirão da primeira residência sorteada, respeitando o sentido anti-horário (MORAES et al., 1992). Quando o núcleo familiar residia em prédio, a pesquisadora utilizava a mesma lógica para o andar, podendo se estender aos andares vizinhos.

Para a seleção da amostra foram sorteados 32/116 (27,6%) bairros, sendo 18/116 e 14/116 bairros pertencentes, respectivamente, aos predominantemente de baixa e alta renda, respeitando a proporção de habitantes residentes em cada uma dessas duas áreas, ou seja, de 1:3 para os bairros predominantemente ricos e de dois terços para os predominantemente pobres, resultando na seleção de 59 núcleos familiares residentes em bairros de alta renda e 174 núcleos familiares residentes em bairros de baixa renda (Figura 6).

Figura 6 - Distribuição espacial dos bairros de Cuiabá sorteados para esta pesquisa, segundo o nível da renda

Foram visitados 818 domicílios no período de julho de 2016 a julho de 2017. Desse total, houve recusa em atender os entrevistadores em 5,7% (47/818), 24,0% (197/818) imóveis estavam fechados ou vagos, 4,9% (40/818) eram estabelecimentos exclusivamente comerciais, 27,8% (227/818) não possuíam moradores menores de cinco anos de idade e 7,8% (64/818) não se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo.

Dos 64 domicílios que possuíam crianças menores de cinco anos, mas que não cumpriam os critérios de inclusão para participação na pesquisa em 64,1% (41/64) os responsáveis legais não estavam presentes na residência no momento da entrevista, 20,3% (13/64) não estavam com a caderneta de vacinação da criança na residência e 14% (9/64) tinham crianças que haviam tomado antibiótico nos sete dias anteriores à entrevista. Desses domicílios, 79,7% (51/64) pertenciam a bairros de baixa renda e 20,3% (13/64) a bairros de alta renda.

Foram incluídos no estudo 243 núcleos familiares, porém, não foi possível realizar a coleta de material biológico de dez núcleos familiares pelos seguintes motivos: i) em seis (2,5%) domicílios por mudança da família para outra cidade; ii) em quatro (1,7%) por recusa em realizar a coleta de orofaringe mesmo após ter aceitado a participar do estudo.

A amostra final foi formada por 233 núcleos familiares abrangendo 1.103 indivíduos, dos quais, 1.050 indivíduos (95,2%) permaneceram no estudo e aceitaram realizar a coleta de material biológico de orofaringe, pois os demais 53 (4,8%) residentes nos núcleos familiares incluídos no estudo se recusaram a realizar a coleta (Figura 7).

Figura 7 - Representação do processo de seleção da amostra de domicílios incluídos no estudo

4.10 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO E PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS

Todos os componentes dos núcleos familiares incluídos no estudo foram submetidos à coleta de material biológico da orofaringe. Antes do início da coleta das amostras de orofaringe dos participantes do estudo, houve treinamento técnico da equipe de coleta. Foi realizada apenas uma coleta com auxílio de um *swab* em cada criança e seus respectivos familiares/agregados. Caso algum morador do domicílio estivesse em uso de antibióticos, era agendada uma nova data de coleta para este morador.

Após a coleta de material da orofaringe, o *swab* foi introduzido em tubos plásticos (capacidade de 4,0-5,0 ml) bem vedados, com tampa de rosca, contendo 1,0 ml

de meio de transporte STGG (Skim Milk-Tryptone-Glucose-Glycine). O tubo de transporte foi identificado com o código de identificação do indivíduo através de etiqueta adesiva e foi mantido refrigerado em embalagem térmica com gelo reciclável, 4-8°C, até o encaminhamento ao Laboratório de Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller, no período máximo de 4 horas.

As amostras coletadas de orofaringe foram semeadas em placas com meio de cultura seletivo Thayer-Martin modificado com VCNT (vancomicina, colistina, nistatina e trimetoprim) e adicionado de 5% de sangue de carneiro, para isolamento de *Neisseria sp.* Após 24 e 48 horas de incubação a 37°C com 5% de CO₂, as placas foram inspecionadas e as colônias suspeitas de *Neisseria sp* foram subcultivadas em ágar-sangue para obtenção de culturas puras que foram examinadas pela coloração de Gram, pela reação de oxidase e pela reação da catalase. Foram utilizadas placas Vitek para leitura no equipamento VITEK® 2 Compact para identificação das *Neisserias*.

Uma vez os isolados tenham sido identificados como cepas de *Neisseria sp*, de forma presuntiva, foram congeladas em solução de Greaves e mantidas a -20°C até o momento de serem transportadas ao Instituto Adolfo Lutz (IAL) – São Paulo. O transporte foi realizado por via aérea, com as amostras acondicionadas em gelo seco.

A identificação genotípica das cepas foi realizada por sequenciamento do gene *rplF* utilizando-se a metodologia descrita por Bennett et al., 2014. A designação dos alelos foi feita de acordo com o website <https://pubmlst.org/neisseria/>.

Os isolados identificados como *Neisseria meningitidis* foram sorogrupoados utilizando-se teste de soroaglutinação em placa. Foram utilizados antissoros produzidos no IAL, para os sorogrupos: A, B, C, W, Y, E, X e Z.

Para a determinação do sorotipo e sorosubtipo das cepas de *N. meningitidis*, foi empregado a técnica de dot-blotting (WEDEGE et al., 1990), utilizando-se de um painel de 17 anticorpos monoclonais para PorB e 15 anticorpos monoclonais para PorA (LEMOS et al., 2007).

A tipagem de sequência multilocus das cepas de *N. meningitidis* foi realizada por sequenciamento gênico utilizando-se a metodologia descrita por MAIDEN et al., 1998. A determinação dos alelos e designação dos tipos de sequências foram feitas de acordo com o website <http://neisseria.org/Nm/typing/mlst>. O consenso das sequências alinhadas e editadas foi determinado pelo programa de computador Lasergene DNA STAR (DNASTAR Inc.).

4.11 PRÉ-TESTE

Com intuito de verificar possíveis imprecisões na formulação das perguntas incluídas no questionário, no levantamento dos dados e/ou na coleta de material biológico foi realizado um pré-teste, aplicando-se o questionário em 10 núcleos familiares que foram incluídos na amostra final. Houve treinamento da equipe de campo que contou com a presença de duas alunas estagiárias do Programa de Iniciação Científica da UFMT para realização das entrevistas, dois estagiários voluntários que auxiliaram na identificação das amostras de *Neisseria* spp. no Laboratório de Pesquisa do HUJM/UFMT e duas enfermeiras treinadas para a coleta de material de orofaringe.

4.12 CRIAÇÃO E MANEJO DO BANCO DE DADOS

Com as informações obtidas mediante a aplicação de questionários e dos resultados laboratoriais após a coleta do material biológico, criou-se uma base de dados, a qual foi armazenada em meio eletrônico, mediante dupla digitação, utilizando o Programa EpiData[®], versão 3.2 e analisados no programa Stata[®], versão 15. Previamente a digitação da base de dados foi elaborado um dicionário de variáveis.

4.13 ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva com intuito de conhecer as distribuições das características da população de estudo. Para as comparações das variáveis categóricas, utilizou-se o teste do qui-quadrado e exato de Fisher. As variáveis contínuas foram testadas para a distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov–Smirnov. As comparações das variáveis com distribuição normal foram feitas por meio dos testes *t* de Student e a análise de variância. Para as variáveis, cuja distribuição não foi normal utilizou-se os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Algumas das

variáveis contínuas foram categorizadas e analisadas também pelo teste do qui-quadrado e exato de Fisher.

Para análise, as variáveis foram assim definidas: chefe da família – considerou-se como chefe da família àquele indivíduo com maior renda do domicílio; raça/cor – a raça/cor contida no questionário foi a do responsável pelo domicílio, referida pelo indivíduo entrevistado; coorte de nascidos em janeiro de 2009 – considerou-se a coorte de nascidos a partir de janeiro de 2009, portanto, com indicação da VCMC; renda familiar – foi considerada como renda familiar do domicílio, a contribuição mensal de todos os indivíduos trabalhadores da residência; eventos sociais – foi considerado como eventos sociais, a participação dos indivíduos em reuniões de amigos e/ou parentes onde se encontravam 10 ou mais pessoas por um tempo de 4 horas ou mais como, por exemplo, aniversários, churrascos, festas (excluem escolas, colégio, faculdade e trabalho).

Foram estimadas as razões de prevalência (RP) para a comparação das proporções. Para investigação dos fatores associados ao estado de portador utilizamos dois modelos de regressão de Poisson, tomando como variável dependente, respectivamente, ser portador de *Neisseria* não patogênica ou de *Neisseria meningitidis* ajustada para idade e sexo e como variáveis independentes os potenciais fatores de risco. As estimativas das RP bruta e ajustada, com os respectivos intervalos de confiança 95%, se deu por meio do modelo de regressão de Poisson.

Para o modelo final de regressão de Poisson foram selecionadas as variáveis com um valor de $p < 0,20$ e aquelas com plausibilidade biológica. A significância estatística (5%) das variáveis nos modelos foi avaliada pelo teste de Hosmer e Lemeshow.

Se nossos resultados forem próximos da literatura, espera-se que a prevalência de *Nm* e *NNP* seja em torno de 10%, o que poderia trazer percalços na análise do modelo final pelo baixo número de eventos de desfecho. Prevendo isso, seguiremos as recomendações de Szklo e Javier Nieto (2007) que salientam que o verdadeiro valor do RP se encontra em torno do ponto estimado, embora o intervalo de confiança possa ter ultrapassado a unidade, provavelmente, pelo tamanho da amostra.

4.14 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa cumpre todos os requisitos estabelecidos na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM) da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) (CAAE: 44626815.8.0000.5541). As entrevistas foram realizadas após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 3), por parte dos responsáveis pelos menores e foram informados sobre o possível desconforto durante a realização da coleta de material biológico de orofaringe. Os autores assumiram o compromisso de que nenhuma informação que permita identificar os sujeitos incluídos no estudo será divulgada, de forma a garantir a privacidade e a confidencialidade das informações, além do anonimato do envolvidos na pesquisa, de forma que os dados obtidos sirvam exclusivamente aos propósitos deste estudo (APÊNDICE 4). Após o término da pesquisa, os participantes receberam os resultados da cultura de orofaringe.

5 RESULTADOS

O estudo abrangeu 233 núcleos familiares (domicílios) que eram compostos por 1.103 indivíduos, dos quais 1.050 (95,2%) submeteram-se a coleta de amostra de orofaringe e foram efetivamente incluídos no estudo.

Comparando os 53/1.103 (4,8%) indivíduos pertencentes aos núcleos familiares incluídos no estudo e que recusaram submeterem-se a coleta de amostra de orofaringe com os 1.050/1.103 (95,2%) que efetivamente participaram da pesquisa, verificamos que os primeiros apresentavam a média e a mediana da idade mais elevada, respectivamente: 29,7 *versus* (vs.) 22,1 anos de idade ($p=0,004$) e 29,0 vs. 21,0 anos de idade ($p=0,007$), apresentavam maior proporção de indivíduos do sexo masculino (71,7% vs. 45,8%, $p<0,001$), de indivíduos que frequentam eventos sociais semanalmente (86,8% vs. 74,5%, $p=0,003$), de tabagistas (28,3% vs. 12,0%, $p=0,004$) e de etilistas (45,7% vs. 27,7%, $p=0,009$).

Características da população de estudo

Dos 1.050 indivíduos que tiveram amostra de orofaringe coletada, 234 (22,3%) residiam em bairros predominantemente de alta renda e 816 (77,7%) de baixa renda, refletindo a proporção de habitantes de cada área de residência dos dois estratos incluídos na amostra, 569 (54,2%) eram mulheres, 250 (23,9%) possuíam menos de 9 anos de estudo formal e 220 (21,0%) 12 anos ou mais de estudo, 975 (92,9%) residiam em casa de alvenaria ou apartamento, 700 (66,7%) em residência própria; 316 (30,1%) eram ≤ 5 anos de idade, portanto, uma média de 1,3 crianças ≤ 5 anos de idade por domicílio (Figura 8).

Dessas crianças, 93,3% (295/316) receberam ao menos uma dose da VCMC, 0,3% (1/316) não foi vacinada e para 6,3% (20/316) delas, não temos informação sobre vacinação. Das 295 crianças vacinadas, em 288 (97,6%) o esquema vacinal da VCMC foi realizado na rede pública, em 1,3% (4/295) o esquema foi realizado pela rede privada e em 1,0% (3/295) em ambos os serviços. Lembrando que o critério de inclusão deste estudo estabelecia que ao menos um menor de cinco anos de idade possuísse a

caderneta de vacinação e que esta foi considerado como criança índice para a inclusão do domicílio na pesquisa. Das 233 crianças índice, 89,7% (209/233) eram nascidas em Cuiabá, 2,2% (5/233) nasceram no interior do estado de Mato Grosso, 3,4% (8/233) eram de outros estados e 4,7% (11/233) não havia essa informação.

Verificou-se que 32,2% (59/183) dos indivíduos com 40 anos ou mais apresentavam hipertensão arterial sistêmica (HAS) e 11,5% (21/183) diabetes. A presença de infecção respiratória aguda nos cinco dias anteriores à entrevista situou-se em 9,0% (95/1.050) dos indivíduos que compuseram a amostra e 6,0% (19/316) indivíduos com ≤ 5 anos de idade referiam asma.

Figura 8 – Distribuição etária dos indivíduos de zero a cinco anos de idade (n=316), Cuiabá-MT, 2016-2017

A seguir, a população estudada será descrita, segundo o bairro de residência classificado de acordo com o estrato social predominante (alta e baixa renda). As características socioeconômicas e demográficas da população estudada estão apresentadas na Tabela 1.

A média de idade dos 1.050 indivíduos incluídos no estudo foi de 22,1 anos e a mediana de 21,0 anos, com idade mínima de 15 dias e máxima de 95 anos de idade. Comparando os moradores de bairros de baixa renda com os de alta renda (Tabela 1), verificou-se que os primeiros eram mais jovens, com menor proporção de indivíduos com de 30 anos ou mais de idade (31,0% vs. 42,7%; $p < 0,001$), a média e mediana da idade dos moradores foi menor entre os de baixa renda, respectivamente, 21,7 anos vs.

23,4 anos ($p=0,227$) e 20,0 anos vs. 25,0 anos ($p=0,127$), embora não tenham sido estatisticamente significativas.

Comparando os moradores de bairros de baixa renda com os de alta renda (Tabela 1), verificou-se menor proporção de: i) indivíduos com 12 anos ou mais de estudo formal (12,4% vs. 51,5%, $p<0,001$); ii) renda familiar superior a sete salários mínimos (6,1% vs. 39,0%, $p<0,001$); iii) pais como responsável pelo domicílio (49,3% vs. 65,4%, $p<0,001$); iv) menores de cinco anos de idade que frequentavam creches (29,6% vs. 44,3%, $p=0,026$). Encontrou-se maior proporção de: i) pretos e pardos (83,1% vs. 55,6%, $p<0,001$); ii) evangélicos/ protestantes (36,4% vs. 30,8%, $p=0,014$). A distribuição por sexo não apresentou diferenças (54,2% do sexo feminino vs. 45,8% do sexo masculino, $p=0,311$).

Tabela 1 - Características dos indivíduos, segundo condições socioeconômicas e demográficas, em bairros de alta e baixa renda, Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características dos indivíduos	Bairro de residência						Valor de p
	Total n=1.050		Alta renda n=234		Baixa renda n=816		
	N	%	N	%	N	%	
Distribuição etária^a (anos)							<0,001
< 5	296	28,2	70	29,9	226	27,8	
5 a 14	149	14,2	25	10,7	124	15,2	
15 a 29	251	24,0	39	16,7	212	26,0	
30 a 49	250	23,9	80	34,2	170	20,9	
≥ 50	102	9,7	20	8,5	82	10,1	
Média da idade* (anos)	22,1		23,4		21,7		0,227
Mediana da idade* (anos)	21,0		25,0		20,0		0,127
Sexo							0,311
Feminino	569	54,2	120	51,3	449	55,0	
Masculino	481	45,8	114	48,7	367	45,0	
Escolaridade do responsável (anos)							<0,001
≥ 12	220	21,0	119	51,5	101	12,4	
9-12	577	55,1	85	36,8	492	60,3	
< 9	250	23,9	27	11,7	223	27,3	
Escolaridade da mãe (anos)							<0,001
≥ 12	216	20,6	117	50,0	99	12,1	
9-12	668	63,6	100	42,7	568	69,6	
< 9	166	15,8	17	7,3	149	18,3	
Renda familiar (salários mínimos)							<0,001
Mais de 7	139	13,5	90	39,0	49	6,1	
4 a 7	231	22,4	53	22,9	178	22,2	
≤ 4	662	64,1	88	38,1	574	71,7	
Responsável pelo domicílio[%]							<0,001
Mãe	86	8,2	36	15,4	50	6,1	
Pai	555	52,9	153	65,4	402	49,3	
Outros [#]	409	39,0	45	19,2	364	44,6	
Raça/cor do responsável							<0,001
Branca	213	20,3	89	38,0	124	15,2	
Preta/Parda	808	77,0	130	55,6	678	83,1	
Outras ^{&}	29	2,8	15	6,4	14	1,7	
Religião do responsável							0,014
Católica	565	54,5	127	54,3	438	54,5	
Evangélica/protestante	364	35,1	72	30,8	292	36,4	
Nenhuma	61	5,9	16	6,8	45	5,6	
Outras ^{&}	47	4,5	19	8,1	28	3,5	
< 5 anos que frequentam creche							0,026
Não	198	66,9	39	55,7	159	70,4	
Sim	98	33,1	31	44,3	67	29,6	

^aFalta informação de idade de dois indivíduos; *Variável quantitativa contínua; [%]Considerou-se como responsável aquele indivíduo com maior renda do domicílio; [#]Avô/avó, bisavô/bisavó, tio/tia, primo/prima; [&]Amarela/indígena; [&]Espírita, umbanda, etc.
Nota: a diferença entre a soma das categorias e o total de indivíduos estudados, expressa os casos sem informação

A distribuição da população estudada, segundo o local de residência e características dos domicílios estão apresentadas na Tabela 2. Comparando os moradores de bairros de baixa renda com os de alta renda, verificamos entre os primeiros, havia menor proporção de moradores: i) residentes em ruas pavimentadas (90,1% vs. 94,4%, $p=0,039$); ii) em domicílios com oito cômodos ou mais (24,9% vs. 43,2%, $p<0,001$); iii) em residência com três moradores ou menos (10,3% vs. 19,2%, $p<0,001$) e com dois moradores ou menos por dormitório (41,7% vs. 61,1%, $p<0,001$).

Tabela 2 – Distribuição dos moradores, segundo características dos domicílios, em bairros de alta e baixa renda, Cuiabá (MT), 2016-2017

Características dos domicílios	Total N=1.050		Tipo do bairro				Valor de p
			Alta Renda n=234		Baixa renda n=816		
	N	%	N	%	N	%	
Via pública							0,039
Pavimentada	956	91,0	221	94,4	735	90,1	
Não pavimentada	94	9,0	13	5,6	81	9,9	
Tipo							0,344
Casa alvenaria/apartamento	975	92,9	214	91,5	761	93,3	
Casa precária/quitinete	75	7,1	20	8,5	55	6,7	
Condições de ocupação							0,875
Própria	700	66,7	157	67,1	543	66,5	
Não própria	350	33,3	77	32,9	273	33,5	
Número de cômodos							<0,001
≥ 8	304	29,0	101	43,2	203	24,9	
5 a 7	557	53,0	105	44,9	452	55,4	
≤ 4	189	18,0	28	12,0	161	19,7	
Número de dormitórios**							0,180
≥ 3	370	35,2	71	30,3	299	36,6	
2	469	44,7	115	49,1	354	43,4	
1	211	20,1	48	20,5	163	20,0	
Número de moradores							<0,001
≤3	129	12,3	45	19,2	84	10,3	
4	301	28,7	102	43,6	199	24,4	
≥5	620	59,0	87	37,2	533	65,3	
Pessoas por dormitório							<0,001
≤2	483	46,0	143	61,1	340	41,7	
3	380	36,2	52	22,2	328	40,2	
≥ 4	187	17,8	39	16,7	148	18,1	
Dorme com ar condicionado*							0,469
≤ 2	77	15,6	25	14,0	52	16,5	
≥ 3	416	84,4	153	86,0	263	83,5	

*Número de noites por semana

**Número de cômodos utilizados como dormitório

Nota: a diferença entre a soma das categorias e o total de indivíduos estudados, expressa os casos sem informação

As características da população estudada, segundo perfil de morbidade e estilo de vida dos moradores, em bairros de alta e baixa renda é apresentada na Tabela 3.

Comparando os moradores de bairros de baixa renda com os de alta renda, os primeiros apresentavam maior proporção de indivíduos que conviviam com tabagistas (32,1% vs. 23,9%, $p=0,016$) e com maior proporção de indivíduos de 15 a 29 anos de idade que frequentavam regularmente eventos sociais (73,7% vs. 64,9%, $p=0,041$). Para as demais causas de morbidade estudadas não houve diferença entre os estratos estudados.

Tabela 3 – Características dos indivíduos, segundo perfil de morbidade e estilo de vida dos moradores, em bairros de alta e baixa renda, Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características dos indivíduos	Total n=1.050		Tipo do bairro				Valor de p
			Alta renda n=234		Baixa renda n=816		
	N	%	N	%	N	%	
Infecção respiratória (últimos 5 dias)							0,412
Não	955	91,0	216	92,3	739	90,6	
Sim	95	9,0	18	7,7	77	9,4	
Tabagista^{&}							0,356
Não	498	86,3	118	88,7	380	85,6	
Sim	79	13,7	15	11,3	64	14,4	
Convive com tabagista							0,016
Não	732	69,7	178	76,1	554	67,9	
Sim	318	30,3	56	23,9	262	32,1	
Etilistas (≥35 anos)							0,271
Não	186	70,5	54	65,9	132	72,5	
Sim	78	29,5	28	34,1	50	27,5	
Participação em eventos sociais (15-29 anos)							0,401
Não frequenta	82	32,7	15	38,5	67	31,6	
Frequenta	169	67,3	24	61,5	145	68,4	
Convive c/ frequentador de eventos sociais*							0,041
Não	213	27,9	47	35,1	166	26,3	
Sim	551	72,1	87	64,9	464	73,7	

[&] O tabagismo foi investigado entre indivíduos com 18 anos e mais.

* Convive com morador de 15 a 29 anos que frequenta eventos sociais

Nota: a diferença entre a soma das categorias e o total de indivíduos estudados, expressa os casos sem informação

Prevalência de portadores de *Neisseria* não patogênica e *Neisseria meningitidis*

O presente estudo foi realizado entre julho de 2016 e julho de 2017 e dos 32 bairros incluídos na amostra, 81,2% (26/32) apresentaram ao menos um portador de *Neisseria* spp. A prevalência global de portadores de *Neisseria* spp. foi 10,6% (111/1.050), para *Neisseria meningitidis* foi de 2,4% (25/1.050) e para *Neisseria* não patogênica foi 8,2% (86/1.050). Dentre 111 portadores, 62 (56,0%) foram por *Neisseria lactamica*, 25 (22,0%) por *Neisseria meningitidis*, 21 (19,0%) por *Neisseria subflava*,

duas (2,0%) por *Neisseria mucosa* e uma (1,0%) por *Neisseria polysaccharea* (Figura 9).

Figura 9 – Prevalência de *Neisseria* spp., segundo a espécie, entre os 1050 indivíduos pertencentes aos 233 núcleos familiares residentes em bairros de baixa e alta renda, Cuiabá-MT, 2016-2017.

A média de idade dos portadores de *Neisseria* spp. foi de 10,6 anos e mediana de quatro anos de idade (variando de 15 dias de vida a 56 anos de idade). A média e mediana das idades dos portadores de *Nm* foi maior do que as verificadas entre os portadores de NNP, sendo respectivamente, média 19,1 anos vs. 8,1 anos ($p < 0,001$) e mediana 20,0 anos vs. 3,0 anos ($p < 0,001$) de idade. A idade mínima de portadores de *Nm* foi de 14 meses e a máxima de 49 anos, enquanto que, a idade mínima de portadores de NNP foi de cinco meses e a máxima de 56 anos idade (Figura 10).

Figura 10 – Portadores de *Neisseria* spp. segundo faixa etária, residentes em bairros de baixa e alta renda. Cuiabá-MT, 2016-2017

Nota: Foram excluídos do gráfico dois indivíduos portadores de *N. mucosa* (faixa etária 1-4 anos) e um indivíduo portador de *N. polysacharea* (faixa etária 5-9 anos de idade).

As 25 cepas de *Nm* distribuíram-se da seguinte forma, segundo os complexos clonais: 36% (9/25) delas pertenciam ao complexo ST-198, 12% (3/25) ao complexo ST-1136 e 12% (3/25) ao ST-53 (Tabela 4). As ST em negrito foram descritas pela primeira vez neste estudo (Tabela 4). Das *Nm*, 76% (19/25) eram não grupáveis, 16% (4/25) eram do sorogrupo B, 4% (1/25) do sorogrupo C e 4% (1/25) do sorogrupo W (Figura 11).

Figura 11 – Distribuição de *Neisseria meningitidis*, segundo o sorogrupo, isoladas em núcleos familiares residentes em bairros e baixa e alta renda. Cuiabá-MT, 2016-2017.

Nota: Número de *Nm* isoladas: 25

Das cepas *Nm* não grupáveis, 63,2% (12/19) foram isoladas de indivíduos com idade entre 15 a 49 anos de idade e 36,8% (7/19) de indivíduos entre um e nove anos de idade. Por sua vez, 74,0% (16/19) das cepas foram isoladas de indivíduos do sexo masculino. Das quatro cepas *Nm* do sorogrupo B, três foram isoladas de indivíduos do sexo masculino (Tabela 4).

A única cepa do sorogrupo C foi isolada de um adolescente de 12 anos de idade que não era vacinado com VCMC, residia com mais seis pessoas, uma delas era uma criança de nove meses de idade vacinada com duas doses da VCMC. A cepa do sorogrupo W foi isolada de uma mulher de 49 anos de idade que residia com mais 10 pessoas, quatro delas eram menores de oito anos de idade, uma das quatro com três anos de idade com três doses da VCMC outra com um mês de idade, logo, sem indicação de vacinação e para as outras duas não há informação.

Tabela 4 – Distribuição dos isolados de *Neisseria meningitidis* (n=25) segundo perfil genotípico e fenotípico com sorogrupo/genogrupo

Sorogrupo	ST	Complexo Clonal	Sorotipo:Sorosubtipo	Número de isolados (n=25)	Idade (anos)	Sexo	VCMC
B	ND	Complexo ST-53	NT:P1.7	1	7	F	SI
	1947	Complexo ST-41/44 /Linhagem 3	19:P1.14	1	30	M	SI
	3496	Complexo ST-213	NT:P1.16	1	7	M	dose única
	3327	Complexo ST-865	B:19,7:nt	1	30	M	SI
C	461	Complexo ST-461	C:19,1:nt	1	12	M	SI
W	ND	Complexo ST-11/ Complexo ET-37	2a:P1.5,2	1	49	F	SI
Não Grupável					3	F	3 doses
					24	M	SI
					5	M	SI
	823	ST-198	15:nt	7	6	M	3 doses
					7	M	dose única
					1	F	2 doses
					24	M	SI
	13185	ST-198	15:nt	1	16	M	SI
	823	ST-198	NT:nt	1	47	F	SI
	ND	ST-53	NT:nt	1	22	F	SI
			NT:P1.7	1	3	M	SI
	ND	ST-254	NT:nt	1	32	M	SI
					16	F	SI
	ND	ST-1136	15:P1.16	3	29	F	SI
					29	M	SI
	7450	ST-1136	1	1	1	M	2 doses
	3780	ST-103	23:P1.14-6	1	20	F	SI
	2123	Na	4,7:P1.3	1	35	M	SI
	13182		NT:nt	1	22	M	SI

Nota: Na: não atribuído; ND: não determinado; NT: não sorotipável; NST: não sorosubtipável; ST: *Sequence Typing* – Tipo de Sequência; **ST** em negrito foram descritas pela primeira vez neste estudo. VCMC =Vacina Conjugada do Meningococo C; Sexo: feminino (F), masculino (M); SI: sem informação

Dos 25 portadores de *Nm* nenhum tinha doença crônica (doença que compromettesse a imunidade, asma ou bronquite). Das 25 *Nm*, seis foram isoladas de crianças vacinadas com VCMC (faixa etária de um a seis anos), todas não grupáveis, em duas crianças de sete anos de idade e em duas pessoas de 30 anos idade foram isolados a *Nm* do sorogrupo B (Tabela 4).

A prevalência estimada de portadores de *Nm* residentes em bairros de baixa renda foi de 2,8% (23/816) e em bairros de alta renda de 0,8% (2/234) ($p=0,058$), com uma razão de prevalência (RP) de 3,3 (IC_{95%}: 0,78-13,88). Os portadores de *Nm* distribuíram-se em 8/32 bairros (25,0%) de Cuiabá incluídos na amostra, dos quais 2/18 (11,1%) bairros, ambos de baixa renda, concentraram 60% (15/25) de todos os portadores de *Nm* identificados. Em dois bairros de alta renda 2/14 (14,3%) foram encontrados um portador de *Nm* em cada 8% (2/25).

Uma análise comparativa entre portadores e não portadores de *Nm*, mostra como maior proporção entre os portadores: da faixa etária de 15 a 29 anos de idade (36,0% vs. 23,7%; $p=0,449$), o predomínio de homens (64,0% vs. 45,4%; $p=0,065$), escolaridade do chefe da família com menos de nove anos de estudo (36,0% vs. 23,6%; $p=0,191$), escolaridade da mãe com menos de nove anos de estudo (20,0% vs. 15,7%; $p=0,193$) (Tabela 5), residir em bairro predominantemente de renda baixa (92,0% vs. 77,4%; $p=0,082$) (Tabela 6), ser etilista entre os indivíduos com 35 anos ou mais (66,7% vs. 29,1%; $p=0,156$) (Tabela 7), ainda que não estatisticamente significativas, possivelmente pelo tamanho da amostra.

A distribuição de portadores de *NNP* ocorreu em 24/32 (75,0%) bairros incluídos na amostra. A prevalência de indivíduos portadores de *NNP* residentes em bairros de baixa renda foi de 8,2% (67/816), enquanto que, em residentes em bairros de alta renda foi de 8,1% (19/234), com uma RP de 1,0 (IC_{95%}: 0,62-1,65). Observou-se que 41,9% (36/86) dos portadores de *NNP* se concentravam em dois bairros de baixa renda.

Características dos domicílios

Considerando a importância das condições de vida no domicílio como fator que potencialmente influencia a transmissão das *Neisseria* spp., apresentaremos de forma

concisa as principais características dos domicílios incluídos no estudo, segundo o estrato social predominante dos bairros onde se localizavam. As tabelas correspondentes a esses dados encontram-se no Apêndice 4, Tabelas 1A a 4A. A Figura 12 apresenta residências localizadas em bairros de baixa e alta renda, respectivamente.

Figura 12 – Residências localizadas em bairros de baixa (A) e alta renda (B), respectivamente, Cuiabá-MT

A) Bairro Pedra 90 (baixa renda)

B) Bairro Santa Rosa (alta renda)

A) Bairro Cohab São Gonçalo (baixa renda)

B) Bairro Jardim Shangri-lá (alta renda)

Fonte: Google Maps, 2018

Dos 233 núcleos domiciliares incluídos no estudo, 74,7% (174/233) localizavam-se em bairros de baixa renda, 56,2% (131/233) eram formadas por quatro a cinco indivíduos, com média e mediana de, respectivamente, 4,7 e 4,0 moradores por domicílio (variando de dois a 11). Dos domicílios estudados, 75,1% (175/233) deles apresentavam uma única criança abaixo de cinco anos de idade; 20,6% (48/233) possuíam duas; 3,9% (9/233) com três e 0,4% (1/233) domicílios com quatro crianças menores de cinco anos de idade. A média e a mediana de crianças abaixo de 5 anos de idade por domicílios foi de, respectivamente, 2,0 e 1,3 por núcleo familiar. Em 9,0% (21/233) das famílias, a mãe da criança foi considerada como chefe da família, com idade média de 30,7 anos (mediana 30,0 anos) (Apêndice 4, Tabela 3A).

Comparando os domicílios localizados em bairros de baixa renda aos de alta renda, os primeiros apresentaram maior número de: i) moradores por domicílio, média: 4,9 vs. 4,1 ($p < 0,001$) e mediana: 5,0 vs. 4,0 ($p < 0,001$); ii) pessoas por cômodos usados para dormir, média: 2,6 vs. 2,2 ($p = 0,022$) e mediana: 2,3 vs. 2,0 ($p = 0,002$). A média para o total da amostra foi de 2,5 pessoas por cômodos usados para dormir e a mediana foi de 2,2 pessoas (Apêndice 4, Tabela 1A).

Comparando os domicílios localizados em bairros predominantemente de baixa renda com aqueles localizados em bairros predominantemente de alta renda, verificamos que os primeiros apresentavam menor proporção de: i) domicílios com oito cômodos ou mais, 19,5% vs. 42,4% ($p<0,001$); ii) domicílios com duas pessoas ou menos por dormitório, 44,3% vs. 62,7% ($p=0,036$) e maior proporção de domicílios com cinco moradores ou mais, 53,4% vs. 28,8% ($p<0,001$).) (Apêndice 4, Tabela 1A).

Nas residências de bairros predominantemente de baixa renda havia maior proporção de: i) crianças de cinco a 14 anos, 51,8% vs. 37,3% ($p=0,022$); ii) maior proporção de jovens de 15 a 29 anos, 75,8% vs. 56,0% ($p<0,001$); iii) menor proporção de adultos entre 30 e 49 anos, 31,6% vs. 54,2% ($p=0,006$) e maior proporção de residências com três ou mais pessoas do sexo feminino, 51,7% vs. 35,6% ($p<0,001$) (Apêndice 4, Tabela 2A).

Os domicílios localizados em bairros de baixa renda comparados com os de alta renda apresentaram menores proporções de: responsáveis pelo domicílio com ≥ 12 anos de estudo, 11,5% vs. 51,7% ($p<0,001$); da mãe da criança índice (criança índice refere-se àquela menor de cinco anos de idade considerada como referência para o domicílio neste estudo) com 12 ou mais anos de estudo, 12,1% vs. 50,8% ($p<0,001$); renda familiar acima de sete salários mínimos, 5,3% vs. 37,9% ($p<0,001$); raça/cor do responsável pelo domicílio (referida pelo membro familiar respondente do questionário) branca, 14,4% vs. 39,0% ($p<0,001$) e com crianças menores de cinco anos frequentadoras de creche, 33,5% vs. 49,2% ($p=0,032$) (Apêndice 4, Tabela 3A).

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as características dos domicílios, segundo perfil de morbidade e estilo de vida dos moradores, em bairros de alta e baixa renda. No entanto, em 24,5% (57/233) dos domicílios havia ao menos um indivíduo com infecção respiratória nos últimos cinco dias ou com asma em 7,9% (16/203). Sobre a frequência em eventos sociais, em média 73,3% (121/165) dos domicílios com indivíduos de 15 a 29 anos de idade contava com pessoas que participavam dessas atividades e em 28,8% (67/233) havia ao menos um tabagista (Apêndice 4, Tabela 4A).

Características dos domicílios com portadores de *Neisseria* spp.

Como a prevalência e a transmissão das *Neisserias* spp. são potencialmente influenciadas pelas condições habitacionais, apresentaremos a seguir, as principais características dos domicílios com portadores dessas *Neisserias* spp.

Dos 233 núcleos familiares estudados, 63,1% (147/233) não apresentou nenhum portador de *Neisseria* spp. entre seus componentes e 36,9% (86/233) deles apresentou ao menos um indivíduo com amostra de orofaringe positiva para *Neisseria* spp. Dessas famílias, 28,3% (66/233) dos domicílios tinham uma pessoa portadora de *Neisseria* spp., 7,3% (17/233) com duas pessoas portadoras, 0,4% (1/233) com três pessoas portadoras e 0,9% (2/233) dos domicílios com quatro pessoas portadoras de *Neisseria* spp. (Apêndice 5, Tabela 1B e 2B).

Analisando somente as NNP, temos que, em 26,2% (61/233) dos domicílios havia pelo menos um portador de NNP, 3,9% (9/233) dos domicílios apresentaram dois portadores de NNP, 0,4% (1/233) dos domicílios apresentou três portadores e em 0,4% (1/233) dos domicílios apresentou quatro portadores de NNP (Apêndice 6, Tabelas 1C e 2C). Dos domicílios com um portador de NNP, 82% (50/61) eram localizados em bairros de baixa renda.

Por outro lado, identificamos em 7,3% (17/233) dos domicílios ao menos um portador de *Neisseria meningitidis* (*Nm*), 0,9% (2/233) dos domicílios apresentaram dois portadores de *Nm* e em 0,4% (1/233) dos domicílios havia quatro portadores de *Nm*. Em 2,6% (6/233) dos domicílios havia dois portadores, sendo um portador de NNP e um de *Nm* (Figura 13). Dos domicílios com um portador de *Nm*, 88,2% (15/17) eram localizados em bairros de baixa renda.

Dos domicílios com a presença de dois portadores, em seis domicílios (2,6% - 6/233) havia um morador com a presença de *Nm* e outro com a presença de NNP. Tais domicílios apresentaram características distintas dos demais, pois todos eram localizados em bairros de baixa renda. Cinco desses seis domicílios (83,3%), apresentaram as seguintes características: construção da residência de alvenaria, presença de quatro ou mais moradores, presença de um ou mais moradores de 15 a 29 anos de idade, com pelo menos um indivíduo de 15 a 29 anos que participa de eventos sociais (festas, churrascos, etc.) e com pelo menos um morador que consome bebida

alcoólica. Quatro domicílios (66,7% - 4/6) apresentaram renda familiar abaixo de quatro salários mínimos, presença de três ou mais pessoas por dormitório, ao menos um morador com doença crônica, presença de dois homens ou mais por residência. Três domicílios apresentavam pelo menos um morador tabagista e com ao menos uma criança que frequentava creches.

Figura 13 – Distribuição dos domicílios, segundo a idade e o número de portadores de *Neisseria* spp., Cuiabá-MT, 2016-2017.

Nota: NNP - *Neisseria* não patogênica; Nm - *Neisseria meningitidis*.

As características dos núcleos familiares (domicílios) com a presença de ao menos um portador de *Nm* encontram-se detalhadas no Apêndice 5, Tabelas 1B e 2 B.

Resumidamente, domicílios com um e com dois ou mais portadores de *Nm* localizavam-se em maior proporção em bairros de baixa renda com 88,2% (15/17), 100% (3/3), respectivamente, em comparação aos domicílios sem portadores 71,4% (105/147). Domicílios com um e dois ou mais portadores de *Nm* apresentavam cinco ou mais moradores por domicílio de 52,9% (9/17) e 66,7% (2/3) (Apêndice 5, Tabela 1 B).

A presença de dois ou mais residentes menores de cinco anos foi maior nos domicílios com um e dois ou mais portadores de *Nm*, com 29,4% (5/17) e 33,3% (1/3), respectivamente, do que em domicílios sem portadores com 18,4% (27/147). A presença de residentes de 15 a 29 anos de idade nos domicílios foi maior naqueles com portadores de *Nm* com 70,6% (12/17) dos núcleos familiares com um portador de *Nm* apresentando essa característica, assim como para a presença de residentes do sexo masculino com 52,9% (9/17) em domicílios com um portador (Apêndice 5, Tabela B).

Fatores associados ao estado de portador de *Neisseria meningitidis*

Na análise bivariada para a investigação de fatores socioeconômicos e demográficos associados ao estado de portador (Tabela 5), as seguintes exposições mostraram-se associadas ao estado de portador de *Nm*, ainda que sem diferenças significativas, provavelmente, em virtude do tamanho da amostra: as faixas etárias de cinco a 14 anos (RP=3,0; IC_{95%}=0,8-10,4), de 15 a 29 anos (RP=2,6; IC_{95%}=0,8-8,5), escolaridade do responsável pelo domicílio de nove a 12 anos de estudo (RP=2,7; IC_{95%}=0,6-11,6) e menos de nove anos de estudo (RP=4,0; IC_{95%}=0,8-18,1) e escolaridade materna de nove a 12 anos de estudo (RP=6,1; IC_{95%}=0,8-45,7) e menos de nove anos estudo (RP=6,5; IC_{95%}=0,7-55,2).

Tabela 5 – Investigação de fatores socioeconômicos e demográficos associados ao estado de portador de *Neisseria meningitidis*, Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características dos indivíduos	Total n=1.050		Portadores de <i>Nm</i>				RP _{Bruta}	IC _{95%}	Valor de p
			NÃO n=1.025		SIM n=25				
	N	%	N	%	N	%			
Idade ^a (em anos)									0,449
< 5	296	28,2	292	28,5	4	16,0	1		
5 a 14	149	14,2	143	14,0	6	24,0	3,0	0,8-10,4	
15 a 29	251	24,0	242	23,7	9	36,0	2,6	0,8-8,5	
30-49	250	23,9	244	23,9	6	24,0	1,8	0,5-6,2	
50 e +	102	9,7	102	10,0	0	0,0	-	-	
Média*	22,1		22,2		19,1				0,744
Mediana*	21,0		21,0		20,0				0,287
Sexo									0,007
Feminino	569	54,2	560	54,6	9	36,0	1		
Masculino	481	45,8	465	45,4	16	64,0	2,1	0,9-4,7	
Escolaridade do responsável (anos)[%]									0,194
≥ 12	220	21,0	218	21,3	2	8,0	1		
9-12	577	55,1	563	55,1	14	56,0	2,7	0,6-11,6	
< 9	250	23,9	241	23,6	9	36,0	4,0	0,9-18,1	
Escolaridade da mãe (anos)									0,198
≥ 12	216	20,6	215	21,0	1	4,0	1		
9-12	668	63,6	649	63,3	19	76,0	6,1	0,8-45,7	
< 9	166	15,8	161	15,7	5	20,0	6,5	0,7-55,2	
Renda familiar (salários mínimos)									0,988
≥ 4	370	35,9	361	35,8	9	36,0	1		
< 4	662	64,1	646	64,2	16	64,0	1,0	0,4-2,2	
Raça/cor do responsável									0,334
Branca	213	20,3	206	20,1	7	28,0	1		
Não branca [§]	837	79,7	819	79,9	18	72,0	0,6	0,3-1,5	
Frequência a creche (< 5 anos)									0,731
Não	198	66,9	195	66,8	3	75,0	1		
Sim	98	33,1	97	33,2	1	25,0	0,7	0,1-6,4	

^a Falta informação de idade de dois indivíduos

*Variáveis quantitativas contínuas

%Considerou-se como responsável aquele indivíduo com maior renda do domicílio

[§] Amarela/indígena/preta/parda

A análise bivariada para investigação de características dos domicílios associadas ao estado de portador de *Nm*, em bairros de alta e baixa renda (Tabela 6), os seguintes fatores mostraram-se associados, ainda que sem significância estatística, provavelmente, em virtude do tamanho da amostra: bairro de residência de baixa renda (RP=3,3; IC_{95%}=0,8-13,9), condição de ocupação não própria (RP=1,8; IC_{95%}=0,8-4,0), três pessoas por dormitório (RP=1,9; IC_{95%}=0,8-4,6) e quatro e mais pessoas por dormitório (RP=1,6; IC_{95%}=0,5-4,8) apresentaram associação com o desfecho.

Tabela 6 – Investigação de fatores relativos às características dos domicílios associados ao estado de portador de *Neisseria meningitidis*, Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características dos domicílios	Portadores de <i>N. meningitidis</i>						RP _{bruta}	IC _{95%}	Valor de p
	Total		NÃO		SIM				
	n=1.050		n=1.025		n=25				
	N	%	N	%	N	%			
Bairro de residência									0,104
Alta renda	234	22,3	232	22,6	2	8,0	1		
Baixa renda	816	77,7	793	77,4	23	92,0	3,3	0,8-13,9	
Via pública									0,866
Pavimentada	956	91,0	933	91,0	23	92,0	1		
Não pavimentada	94	9,0	92	9,0	2	8,0	1,1	0,3-4,7	
Tipo									0,545
Casa alvenaria/apartamento	975	92,9	951	92,8	24	96,0	1		
Casa precária/quitinete	75	7,1	74	7,2	1	4,0	0,5	0,1-3,9	
Condições de ocupação									0,120
Própria	700	66,7	687	67,0	13	52,0	1		
Não própria	350	33,3	338	33,0	12	48,0	1,8	0,8-4,0	
Número de cômodos									0,254
≥ 8	304	29,0	299	29,2	5	20,0	1		
5 a 7	557	53,0	542	52,9	15	60,0	1,5	0,4-5,0	
≤ 4	189	18,0	184	18,0	5	20,0	1,6	0,4-6,5	
Número de cômodos (dormitórios)									0,729
≥ 3	370	35,2	363	35,4	7	28,0	1		
2	469	44,7	457	44,6	12	48,0	1,4	0,5-3,4	
1	211	20,1	205	20,0	6	24,0	1,5	0,5-4,4	
Número de moradores									0,785
≤3	129	12,3	125	12,2	4	16,0	1		
4	301	28,7	295	28,8	6	24,0	0,6	0,2-2,2	
≥ 5	620	59,0	605	59,0	15	60,0	0,8	0,3-2,3	
Pessoas por dormitório									0,354
≤2	483	46,0	475	46,3	8	32,0	1		
3	380	36,2	368	35,9	12	48,0	1,9	0,8-4,6	
≥ 4	187	17,8	182	17,8	5	20,0	1,6	0,5-4,8	
Dorme com ar condicionado*									0,709
Não	557	53,0	542	52,9	15	60,0	1		
≤2	77	7,3	76	7,4	1	4,0	0,5	0,1-3,6	
≥ 3	416	39,6	407	39,7	9	36,0	0,8	0,3-1,8	

*Número de noites por semana

Nenhuma das características investigadas relativas a morbidades e estilo de vida estiveram associados ao estado de portador de *Nm*, conforme apresentado na Tabela 7. Não houve portadores de *Nm* com a presença de doenças crônicas como diabetes e hipertensão arterial. Nenhum portador de *Nm* menor de cinco anos de idade apresentou asma.

Tabela 7 – Investigação de fatores relativos a morbidades e estilo de vida associados ao estado de portador de *Neisseria meningitidis*, Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características dos indivíduos	Portadores de <i>N. meningitidis</i>						RP _{bruta}	IC _{95%}	Valor de p
	Total		NÃO		SIM				
	n=1.050		n=1.025		n=25				
	N	%	N	%	N	%			
Infecção respiratória (últimos 5 dias)									
Não	955	91,0	932	90,9	23	92,0	1		0,853
Sim	95	9,0	93	9,1	2	8,0	0,8	0,2-3,6	
Etilista (≥35 anos)									
Não	186	70,5	185	70,9	1	33,3	1		0,156
Sim	78	29,5	76	29,1	2	66,7	4,9	0,4-54,5	
Tabagista^{&}									
Não	498	86,3	487	86,3	11	84,6	1		0,857
Sim	79	13,7	77	13,7	2	15,4	1,1	0,2-5,3	
Convive com tabagista									
Não	732	69,7	718	70,0	14	56,0	1		0,131
Sim	318	30,3	307	30,0	11	44,0	1,8	0,8-4,1	
Participação em eventos sociais (15-29 anos)									
Não frequenta	82	32,7	78	32,2	4	44,4	1		0,443
Frequenta	169	67,3	164	67,8	5	55,6	0,6	0,1-2,3	
Frequenta eventos sociais*									
Não	213	27,9	209	28,2	4	16,7	1		0,224
Sim	551	72,1	531	71,8	20	83,3	1,9	0,7-5,6	

[&]Considerou-se tabagistas indivíduos com 18 anos e mais.

* Convive com morador de 15 a 29 anos que frequenta eventos sociais

Como o número de portadores de *Nm* é pequeno (n=25), mesmo as variáveis que apresentaram forte associação na análise bivariada, não mostraram significância estatística. No entanto, com base na interpretação de Szklo e Nieto (2007) optamos por apresentar o modelo final de regressão de Poisson, considerando como associadas ao desfecho de interesse, as variáveis que apresentassem forte associação após o ajuste, ou seja, RP igual ou maior a 2. Portanto, após ajuste para as exposições: i) conviver com tabagista no domicílio; ii) número de pessoas por dormitório, mostraram-se independentemente associados ao estado de portador de *Nm*: i) residir em bairro de baixa renda (RP_{ajust}=2,6; IC_{95%}=0,6-11,5); ii) faixa etária de 5 a 14 anos (RP_{ajust}=2,7; IC_{95%}=0,8-9,7); iii) faixa etária de 15 a 29 anos (RP_{ajust}=2,4; IC_{95%}=0,7-7,9) e faixa etária de 30 e anos e mais (RP_{ajust}=1,4; IC_{95%}=0,4-4,9) (Tabela 8).

Tabela 8 – Modelo final para a investigação de fatores associados ao estado de portador de *Neisseria meningitidis*, município de Cuiabá, 2016-2017.

Características dos indivíduos	Total N=1.050		Portadores de <i>N. meningitidis</i>				RP _{bruta} (IC95%)	RP _{ajustada} (IC95%)
			NAO n=1.025		SIM n=25			
	N	%	n	%	n	%		
Faixa etária								
< 5 anos	296	28,2	292	28,5	4	16,0	1	1
5 a 14	149	14,2	143	14,0	6	24,0	3,0 (0,8-10,4)	2,7 (0,8-9,7)
15 a 29	251	24,0	242	23,7	9	36,0	2,7 (0,8-8,5)	2,4 (0,7-7,9)
30 anos e mais	352	33,6	346	33,8	6	24,0	1,3 (0,3-4,4)	1,4 (0,4-4,9)
Bairro de residência								
Alta renda	234	22,3	232	22,6	2	8,0	1	1
Baixa renda	816	77,7	793	77,4	23	92,0	3,3 (0,8-13,9)	2,6 (0,6-11,5)
Pessoas por dormitório*								
≤2	483	46,0	475	46,3	8	32,0	1	1
≥ 3	567	54,0	550	53,7	17	68,0	1,8(0,8-4,3)	1,5(0,6-3,5)
Convive com tabagista*								
Não	732	69,7	718	70,0	14	56,0	1	1
Sim	318	30,3	307	30,0	11	44,0	1,8(0,8-4,1)	1,6(0,7-3,5)

*Variáveis de ajuste

Teste de ajuste do modelo p=0,976 (Teste de Hosmer e Lemeshow)

Fatores associados ao estado de portador de *Neisseria* não patogênica

A análise bivariada para investigação de fatores sociodemográficos associados ao estado de portador de NNP é apresentada na Tabela 9. Estiveram associadas ao estado de portador de *Neisseria* não patogênica ser criança menor de cinco anos de idade (RP=10,5; IC_{95%}: 2,6-42,2) e ser menor de cinco anos que frequenta creches (RP=1,7; IC_{95%}: 1,1-2,7). Apesar de não ter sido estatisticamente significativo, a escolaridade materna inferior a nove anos de estudo apresentou forte associação com o desfecho (RP=1,9).

Tabela 9 - Investigação de fatores sociodemográficos associados ao estado de portador de *Neisseria* não patogênica, Cuiabá (MT), 2016-2017

Características dos indivíduos	Portadores de <i>Neisseria</i> não patogênica						RP _{bruta}	IC _{95%}	Valor de p	
	Total N=1.050		NÃO n=964		SIM n=86					
	N	%	n	%	n	%				
Idade^a (em anos)										<0,001
≥ 50	102	9,7	100	10,4	2	2,3	1			
< 5	296	28,2	235	24,4	61	70,9	10,5	2,6-42,2		
5 a 14	149	14,2	138	14,3	11	12,8	3,8	0,9-16,6		
15 a 29	251	24,0	246	25,6	5	5,8	1,0	0,2-5,1		
30 a 49	250	23,9	243	25,6	7	8,1	1,4	0,3-6,7		
Sexo										0,556
Feminino	569	54,2	525	54,5	44	51,2	1			
Masculino	481	45,8	439	45,5	42	48,8	1,1	0,7-1,7		
Escolaridade do responsável (anos)*										0,808
≥ 12	220	21,0	204	21,2	16	18,6	1			
9-12	577	55,1	527	54,8	50	58,1	1,2	0,7-2,0		
< 9	250	23,9	230	23,9	20	23,3	1,1	0,6-2,1		
Escolaridade da mãe (anos)										0,175
≥ 12	216	20,6	204	21,2	12	14,0	1			
9-12	668	63,6	612	63,5	56	65,1	1,5	0,8-2,8		
< 9	166	15,8	148	15,4	18	20,9	1,9	1,0-3,9		
Renda familiar (salários mínimos)										0,295
Mais de 7	139	13,5	132	13,9	7	8,2	1			
4 a 7	231	22,4	213	22,5	18	21,2	1,5	0,6-3,6		
< 4	662	64,1	602	63,6	60	70,6	1,8	0,8-3,8		
Raça/cor do responsável										0,851
Branca	213	20,3	197	20,4	16	18,6	1			
Preta/Parda	808	77,0	741	76,9	67	77,9	1,1	0,6-1,9		
Outras [§]	29	2,8	26	2,7	3	3,5	1,4	0,4-4,4		
< 5 anos que frequenta creche **										0,017
Não	198	66,9	165	70,2	33	54,1	1			
Sim	98	33,1	70	29,8	28	45,9	1,7	1,1-2,7		

^a Falta informação de idade de dois indivíduos

*Considerou-se como responsável aquele indivíduo com maior renda do domicílio

[§]Amarela/indígena

**Conviver no domicílio com menor de 5 anos de idade que frequenta creche

A análise bivariada apontou os seguintes fatores relativos às características dos domicílios como associados ao estado de portador de NNP: i) residir em casas precárias e quitinetes (RP=2,5; IC_{95%}: 1,5-4,3); ii) residir em casa alugada, cedidas ou invadidas (RP=1,7; IC_{95%}: 1,1-2,5); iii) residir em casa com apenas um dormitório no domicílio (RP=2,2; IC_{95%}: 1,2-3,7) e dormir com quatro pessoas ou mais por dormitório (RP=1,7; IC_{95%}: 1,0-2,9) (Tabela 10).

Tabela 10 – Investigação de fatores relativos a características dos domicílios associados ao estado de portador de *Neisseria* não patogênica, em bairros de alta e baixa renda, Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características dos domicílios	Total n=1.050		Portadores de <i>Neisseria</i> não patogênica				RP _{Bruta}	IC _{95%}	Valor de p
			NÃO		SIM				
	N	%	n=964	%	n=86	%			
Bairro de residência									0,964
Alta renda	234	22,3	215	22,3	19	22,1	1		
Baixa renda	816	77,7	749	77,7	67	77,9	1,0	0,6-1,6	
Via pública									0,905
Pavimentada	956	91,0	878	91,1	78	90,7	1		
Não pavimentada	94	9,0	86	8,9	8	9,3	1,0	0,5-2,0	
Tipo									<0,001
Casa alvenaria/apartamento	975	92,9	903	93,7	72	83,7	1		
Casa precária/quitinete	75	7,1	61	6,3	14	16,3	2,5	1,5-4,3	
Condições de ocupação									0,014
Própria	700	66,7	653	67,7	47	54,7	1		
Não própria	350	33,3	311	32,3	39	45,3	1,7	1,1-2,5	
Número de cômodos									0,042
≥ 8	304	29,0	281	29,1	23	26,7	1		
5 a 7	557	53,0	518	53,7	39	45,3	0,9	0,5-1,5	
≤ 4	189	18,0	165	17,1	24	27,9	1,7	1,0-2,9	
Número de cômodos (dormitórios)									0,021
≥ 3	370	35,2	349	36,2	21	24,4	1		
2	469	44,7	430	44,6	39	45,3	1,5	0,9-2,4	
1	211	20,1	185	19,2	26	30,2	2,2	1,2-3,7	
Número de moradores									0,881
≤3	129	12,3	118	12,2	11	12,8	1		
≥4	921	87,7	846	87,8	75	87,2	1,0	0,5-1,7	
Pessoas por dormitório									0,112
≤2	483	46,0	450	46,7	33	38,4	1		
3	380	36,2	349	36,2	31	36,0	1,2	0,7-1,9	
≥ 4	187	17,8	165	17,1	22	25,6	1,7	1,0-2,9	
Dorme com ar condicionado*									0,667
≤ 2	77	15,6	73	15,8	4	12,9	1		
≥ 3	416	84,4	389	84,2	27	87,1	1,3	0,4-3,7	

*Número de noites por semana

A análise bivariada apontou os seguintes fatores relativos a morbidade e estilo de vida como associados ao estado de portador de NNP: i) infecção respiratória nos cinco dias anteriores à coleta da amostra (RP=2,1, IC_{95%}:1,3-3,6) (Tabela 11).

Tabela 11 – Investigação de fatores relativos a morbidade e estilo de vida associados ao estado de portador de *Neisseria* não patogênica, em bairros de alta e baixa renda, Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características dos indivíduos	Total n=1.050		Portadores de <i>Neisseria</i> não patogênica				RP _{Bruta}	IC _{95%}	Valor de p
			NÃO n=964		SIM n=86				
	N	%	N	%	N	%			
Infecção respiratória (últimos 5 dias)									
Não	955	91,0	884	91,7	71	82,6	1	1,3-3,6	<0,001
Sim	95	9,0	80	8,3	15	17,4	2,1		
Asma em < 5 anos									
Não	277	93,6	222	94,5	55	90,2	1	0,7-5,1	0,222
Sim	19	6,4	13	5,5	6	9,8	1,9		
Etilistas (≥35 anos)									
Não	186	70,5	183	71,5	3	37,5	1	1,0-17,9	0,038
Sim	78	29,5	73	28,5	5	62,5	4,2		
Tabagista*									
Não	498	86,3	484	86,0	14	100,0			
Sim	79	13,7	79	14,0	0	0,0			
Convive com tabagista									
Não	732	69,7	670	69,5	62	72,1	1	0,5-1,4	0,616
Sim	318	30,3	294	30,5	24	27,9	0,9		
Participação em eventos sociais (15-29 anos)									
Não frequente	82	32,7	81	32,9	1	20,0	1	0,2-17,8	0,542
Frequenta	169	67,3	165	67,1	4	80,0	2,0		
Convive c/frequentador eventos sociais **									
Não	213	27,9	196	28,0	17	26,6	1	0,6-1,9	0,806
Sim	551	72,1	504	72,0	47	73,4	1,1		

*Considerou-se como tabagistas indivíduos com 18 anos e mais.

** Convive com morador de 15 a 29 anos de idade que frequenta eventos sociais

No modelo final de investigação dos fatores associados ao estado de portador de NNP, após o ajuste para a infecção respiratória nos últimos cinco dias, apresentar asma, três ou mais pessoas por dormitório e sexo masculino, mostraram-se independentemente associados: i) pertencer a faixa etária de cinco a 14 anos de idade (RP_{ajust.}=2,8; IC_{95%}:1,2-6,5); ii) pertencer a faixa etária de menores de cinco anos de idade (RP_{ajust.}=7,2; IC_{95%}:3,6-14,5); iii) residir em casa precária/quitinete (RP_{ajust.}=2,1; IC_{95%}:1,2-3,8) (Tabela 12).

Tabela 12 – Modelo final para a investigação de fatores associados ao estado de portador de *Neisseria* não patogênica, município de Cuiabá, 2016-2017

Características dos indivíduos	Portadores de <i>Neisseria</i> não patogênica						RP _{bruta} (IC95%)	RP _{ajustada} (IC95%)
	Total N=1.050		NÃO n=964		SIM n=86			
	N	%	n	%	n	%		
Idade (anos)								
≥ 30	352	33,6	343	35,7	9	10,5	1	1
15 a 29	251	24,0	246	25,6	5	5,8	0,8(0,3-2,3)	0,7(0,2-2,1)
5 a 14	149	14,2	138	14,3	11	12,8	3,0(1,2-6,8)	2,8(1,2-6,5)
< 5 anos	296	28,2	235	24,4	61	70,9	8,1 (4,1-15,9)	7,2(3,6-14,5)
Tipo								
Casa	975	92,9	903	93,7	72	83,7	1	1
alvenaria/apartamento								
Casa precária/quintinete	75	7,1	61	6,3	14	16,3	2,5(1,5-4,3)	2,1(1,2-3,8)
Infecção respiratória (últimos 5 dias)*								
Não	955	91,0	884	91,7	71	82,6	1	1
Sim	95	9,0	80	8,3	15	17,4	2,1(1,3-3,6)	1,5(0,9-2,5)
Asma*								
Não	997	95,0	917	95,1	80	93,0	1	1
Sim	53	5,0	47	4,9	6	7,0	1,9(0,7-5,1)	1,0(0,5-2,1)
Pessoas por dormitório*								
≤2	483	46,0	450	46,7	33	38,4	1	1
3	380	36,2	349	36,2	31	36,0	1,2(0,7-1,9)	1,0(0,6-1,6)
≥ 4	187	17,8	165	17,1	22	25,6	1,7(1,0-2,9)	1,2(0,6-2,3)
Sexo*								
Feminino	569	54,2	525	54,5	44	51,2	1	1
Masculino	481	45,8	439	45,5	42	48,8	1,1(0,7-1,7)	0,9(0,6-1,3)

*Variáveis de ajuste

Teste de ajuste do modelo p=0,859 (Teste de Hosmer e Lemeshow)

As características dos domicílios com a presença de portadores de NNP encontram-se nas tabelas 1C e 2C no Apêndice 6.

6 DISCUSSÃO

Até onde é de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo de base populacional, com objetivo de estimar a prevalência e de investigar fatores associados ao estado de portador de *Neisseria* spp, realizado nas Américas, abrangendo indivíduos de todas as faixas etárias pertencentes a núcleos familiares. O fato de ter analisado núcleos familiares lhe confere, potencialmente, maior interesse, pois o contexto domiciliar é relevante na determinação da forma com que se dão os contatos entre seus componentes, fator que influencia a dinâmica de transmissão da *Neisseria* spp. e, até certo ponto, a apresentação dos seus caracteres epidemiológicos na comunidade.

O fato de ser um dos poucos estudos com essas características (DIALLO et al., 2016) lhe confere particular interesse, mas traz desafios, pois restringe a bibliografia com a qual se pode confrontar os principais achados da pesquisa. No entanto, o fato de dispormos de informações do contexto domiciliar e de características do município e dos bairros estudados, enriquecem a discussão.

Portadores de *Neisseria meningitidis*

Entre os resultados desta pesquisa referentes ao estado de portador de *Nm*, destacam-se a prevalência relativamente baixa (2,4%), o fato de 3/4 das cepas estudadas não serem sorogrupáveis e dentre aquelas em que foi possível identificar o sorogrupo, tivemos o predomínio do sorogrupo B, por outro lado, as cepas isoladas de portadores mostraram heterogeneidade de genotipos, sendo que dois deles não haviam sido descritos anteriormente. Outro resultado importante diz respeito ao fato da prevalência estimada para bairros onde reside população predominantemente pobre, ser o dobro daquela estimada para bairros onde vivem famílias predominantemente ricas. Por fim, o estudo apontou, ainda que, com certo grau de incerteza, que viver em bairro de baixa renda e pertencer aos grupos etários de cinco a nove e de 10 a 29 anos de idade está fortemente associado ao estado de portador de *Nm*.

Com referência a baixa prevalência de portadores de *Nm* encontrada pela pesquisa, mesmo aceitando a inexistência de correlação entre a incidência da DMI e a prevalência de portadores de *Nm* (TZENG e STEPHENS, 2000), é interessante salientar

que a incidência de DMI em Cuiabá na última década, manteve-se relativamente baixa, declinando de 0,6/100.000 habitantes-ano no período anterior a introdução da vacina conjugada para o meningococo C (VCMC) (2007-2009) para 0,2/100.000 habitantes-ano, em período posterior a introdução da mesma (2011-2013) (DATASUS, 2018). Tal incidência é inferior aquelas encontradas nas capitais da região Sudeste (MASUDA et al., 2015), porém, semelhante às das capitais do Sul do país (MASUDA, 2018). Por sua vez, a cobertura vacinal média da VCMC em Cuiabá, no período 2011-2017 foi de aproximadamente 90%, verificando-se nesse período, um desvio da incidência para faixas etárias mais elevadas, atingindo mais adolescentes (DATASUS, 2018). Esse desvio para faixas etárias mais elevadas deve estar relacionado com a melhoras das condições de vida e de moradia e a queda acentuada da fecundidade e, mais recentemente a introdução da VCMC (IPEA, 2010; DATASUS, 2018).

Vale registrar que a organização da vigilância de doenças de notificação compulsória da região Centro-Oeste de um modo geral é recente, apresentando, provavelmente, menor sensibilidade do que a existente nas regiões Sul e Sudeste do país. Mesmo assim, a proporção de casos de DMI registrados pela vigilância de Cuiabá com identificação do sorogrupo, foi de 62,5%, entre 2011 e 2017 (25/40), predominando os sorogrupos C e B (DATASUS, 2018).

Aceitando-se que os fatores associados a DMI e ao estado de portador de *Nm* se sobrepõem, ao menos em parte (CAUGANT et al., 1994; (MACLENNAN et al., 2006; DIALLO et al., 2016) e, por outro lado, considerando que fatores sociais, econômicos e demográficos influenciam o comportamento da DMI (BARATA, 1988; DE MORAES e BARATA, 2005), é relevante assinalar indicadores socioeconômicos e demográficos do município de Cuiabá que podem explicar, até certo ponto, a baixa incidência de DMI nesta capital e, talvez, também a baixa prevalência de *Nm* encontrada na amostra estudada. Saliente-se porém, que estudos sobre a influência desses fatores no estado de portador são escassos (CLEARY et al., 2016).

Como foi assinalado na seção Material e Métodos, Cuiabá é um município de porte médio, predominantemente urbano, com baixa densidade demográfica, os bairros onde vivem as parcelas mais pobres da população apresentam um nível razoável de urbanização e baixo grau de aglomeração dos domicílios, portanto, condições de vida mais adequadas do que aquelas verificadas em estratos mais pobres da população residentes na maioria das capitais brasileiras (IPEA, 2010).

Tais condições favoráveis de vida possivelmente decorrem de políticas públicas que se iniciaram na década de 1970, quando Cuiabá passou por intensas mudanças decorrente dos incentivos federais para a integração nacional e da política de ocupação da Amazônia. Esses recursos fizeram com que o agronegócio se expandisse pelo estado intensificando a ocupação da Amazônia mato-grossense e fortalecendo a capital como centro de apoio à ocupação e de fluxos migratórios cada vez mais intensos, que demandavam novos espaços e ampliação urbana (IPDU, 2007).

Para acomodar este contingente populacional em Cuiabá, os governos estadual e municipal construíram diversos núcleos habitacionais, muitos deles à época, fora dos limites do perímetro urbano (IPDU, 2007). Atualmente, nesses espaços se localizam uma parcela considerável dos bairros de baixa renda do município. No entanto, há também, exemplo de bairros localizados na região mais central da cidade que são classificados pela Prefeitura Municipal de Cuiabá como de renda médio-alta que apresentam profundas disparidades sociais, com edifícios de alto padrão ao lado de residências precárias, como por exemplo o bairro Quilombo e Goiabeiras. Tais disparidades são observadas em outros centros urbanos do país (BARATA, 2015).

No entanto, como também já foi assinalado, a capital não é homogênea em relação aos seus indicadores socioeconômicos e, em termos relativos, a maior densidade demográfica situa-se nos bairros onde residem os segmentos mais pobres, sendo que apenas dois desses bairros concentram-se 60% dos portadores de *Nm* identificados nesse estudo, além de ter apresentado maior número de casos de DMI nos últimos dez anos.

A prevalência de portadores de *Nm* encontrada nesse estudo (2,4%) foi inferior a de outros estudos realizados no Brasil com população alvo variando de 1 a 24 anos de idade, os quais estimaram uma prevalência média de em torno de 7,9% (DE MORAES et al., 2015; NUNES et al., 2016; WECKX et al., 2017) e semelhante a estudos realizados no exterior em contextos de estratégias de vacinação e público alvo diferentes (adolescentes).

Os resultados dessa pesquisa, também se mostraram diferentes de estudos realizados na Holanda com 1.715 indivíduos de 13 a 23 anos de idade, cuja prevalência foi de 16% (VAN RAVENHORST et al., 2017), no Chile com 4.217 adolescentes de 10 a 19 anos de idade com uma prevalência de 6,5% (DIAZ et al., 2016), na Turquia com 1.518 indivíduos de 10 a 24 anos de idade com uma prevalência de 6,3% (TEKIN et al., 2017), porém, na faixa etária de 10 a 19 anos de idade, a prevalência situou-se em 2,8% (3/106), muito próximo do encontrado neste estudo no mesmo grupo etário.

As diferenças de prevalências encontradas neste estudo se comparadas com as existentes na literatura podem resultar dos grupos etários estudados; ou das altas coberturas vacinais da VCMC alcançadas em Cuiabá que devem ter diminuído expressivamente os portadores do sorogrupo C entre os vacinados e, além disso, conferido certo grau de proteção indireta entre os contatos (NUNES et al., 2016).

À semelhança do que ocorreu no Brasil, nas últimas décadas, Cuiabá também apresentou expressiva queda da taxa de fecundidade (RASELLA et al., 2018), fenômeno que altera a composição familiar e pode determinar a diminuição do número médio de pessoas por domicílio e por dormitório, fatores frequentemente apontados como associados a ocorrência da DMI (DE MORAES e BARATA 2005; DIALLO et al., 2016), sendo plausível aceitar que influencie também a prevalência de portadores de *Nm* no domicílio (DIALLO et al., 2016).

Por outro lado, aceitando a plausibilidade biológica desta hipótese e considerando que os menores de cinco anos estejam super representados na amostra estudada, uma vez que, a existência de um menor de cinco anos no domicílio foi critério de inclusão do núcleo familiar, podemos inferir que este critério determinou uma subestimativa de prevalência média de *Nm* (2,4%) em relação a prevalência média na população de Cuiabá que reside nos dois grupos de bairros estudados, pois como vimos nos resultados da pesquisa, o grupo etário de cinco a 49 anos de idade apresenta prevalência mais elevada do que os menores de cinco anos de idade.

Neste estudo verificou-se que a prevalência de *Nm* é o dobro nos bairros mais pobres, se comparados com os bairros de alta renda, tal resultado é consistente com as diferenças de características dos domicílios localizados nesses dois grupos de residências. Destaque-se que nos domicílios localizados em bairros de baixa renda existe maior número médio de pessoas por residência e por dormitório, de indivíduos de cinco a 14 anos e de 15 a 29 anos de idade, de indivíduos com menos de 12 anos de estudo, com menor rendimento e menor proporção de crianças frequentando creches. Porém, ainda que a proporção de residências precárias fosse pequena, não houve diferenças desse tipo de residência quando comparamos bairros ricos e pobres. Isso pode ser explicado pela existência de heterogeneidade social nos bairros ricos fato que pode justificar a existência de microáreas de risco elevado para DMI (BARATA, 1988; DE MORAES e BARATA, 2005; MASUDA et al., 2015) e para a presença de portadores de *Nm* (CLEARY et al., 2016).

No entanto, publicação recente sugere que a prevalência de portadores de *Nm* é mais baixa em países de baixa renda do que em países de alta renda, em contrapartida, a incidência de DMI é mais elevada nos de baixa renda. A hipótese explicativa para esse fenômeno é que a imunidade adquirida dos indivíduos residentes nos países de baixa renda seja menor que nos residentes em países de alta renda e por isso, a predisposição a epidemias seja maior, aliada a menor variabilidade nas cepas de portadores desses países (GREENWOOD et al., 2018).

A presença de *Nm* e NNP em seis domicílios, sendo obrigatoriamente o portador desta última uma criança menor de cinco anos de idade, corrobora os resultados de outros estudos (GOLDSCHNEIDER et al., 1969; GOLD et al., 1978; DIALLO et al., 2016) e indica a necessidade de mais estudos sobre a dinâmica de transmissão de *Nm*, uma vez que os fatores que induzem a imunidade natural aos meningococos permanece desconhecida, embora aceita-se que a imunidade a *Nm* é provavelmente adquirida através de reação cruzada interespecíes, mecanismos imunes inatos e imunidade adquirida (POLLARD e FRASCH, 2001).

Analisando os resultados obtidos com referência às características genéticas das cepas de portadores de *Nm*, verificou-se que as mesmas são geneticamente heterogêneas e poucas pertencem a clones hiperinvasivos, tais características são consistentes com a literatura (YAZDANKHAH e CAUGANT, 2004; DE MORAES et al., 2015), uma vez que as cepas que causam doença são mais invasivas do que as de portadores. Essa afirmação sugere que o estado de portador pode ser transitório, difícil de detectar e aparentemente, não apresenta uma correlação estado de portador *versus* DMI.

Neste estudo apenas dois complexos clonais foram identificados como hiperinvasivos, ST-41/44 complex/Lineage 3 e ST-103. A única cepa pertencente ao sorogrupo W pertencia ao complexo clonal ST-11, o qual esteve associado a recente emergência da DMI por esse sorogrupo em alguns países da América do Sul, incluindo a região Sul do Brasil (LEMOS et al., 2010). Os genótipos 10 CC e 11 ST apareceram neste estudo, sendo dois novos ST identificados pela primeira vez. Encontramos alta proporção das cepas de *Nm* não grupáveis, assim como em outros estudos de portadores (DIALLO et al., 2016; NUNES et al., 2016; WECKX et al., 2017; BASTA et al., 2018).

Alguns fatores associados ao estado de portador de *Nm* encontrados em diversos estudos podem ser considerados como *proxy* de renda como baixa escolaridade dos pais, domicílios com apenas um quarto compartilhado e pequenos, cozinhar dentro do domicílio em fogão a lenha, uso de álcool, baixa condição socioeconômica. Outros

fatores associados ao estado de portador dizem respeito a idade, infecções do trato respiratório superior, trabalhar em locais fechados e uso prévio de antibióticos como fator protetor (MACLENNAN et al., 2006; DELBOS et al., 2013; CLEARY et al., 2016; DIALLO et al., 2016).

Além de algumas exposições citadas acima, trabalhamos também com o bairro de residência, sendo que os classificados como de baixa renda apresentaram maior proporção de domicílios com maior número de moradores, menor número de cômodos usados para dormir, menor renda do domicílio e menor escolaridade do responsável pelo domicílio e da mãe, tais características também consideradas como *proxy* de renda.

As aglomerações são aceitas como associadas ao estado de portador, porém, o contexto em que elas ocorrem são diferentes. Nos países de baixa renda, é comum os indivíduos dormirem em quartos compartilhados por mais de duas pessoas e residirem em domicílios com poucos cômodos (DIALLO et al., 2016; ALEMAYEHU et al., 2017). Por outro lado, nos países de alta e média renda, as exposições a aglomerações estão mais frequentemente associadas ao estilo de vida social, ao frequentarem cinemas, bares, discotecas e pelo contato íntimo (beijos, por exemplo), principalmente entre os adolescentes e adultos jovens (MACLENNAN et al., 2006; DELBOS et al., 2013; DIALLO et al., 2016; NUNES et al., 2016; VAN RAVENHORST et al., 2017).

Portadores de *Neisseria* Não Patogênica

As bactérias do gênero *Neisseria* são abundantes na nasofaringe e orofaringe humanas e um grande desafio é entender se esta população comensal contribui para a saúde humana e como ela afeta a colonização e a doença causada pelo meningococo. As bactérias não patogênicas ainda são pouco exploradas e, portanto, a quantidade de estudos a respeito do tema ainda é limitada (LIU et al., 2015). Além disso, não há informações sobre circulação, diversidade genética e epidemiologia de cepas de *Neisseria* não patogênicas no Brasil, exceto por um estudo recente de prevalência de *Nl* (MOURA et al., 2018).

Aceita-se que a *Neisseria* não patogênica tenha papel importante na imunidade humoral do ser humano, além de que a experiência de episódios repetidos de estado de portador de *Nm* ou de *Nl* possa induzir uma proteção cruzada contra doenças invasivas. Aceita-se também, que os indivíduos terão riscos significativamente diferentes de

doença dependendo se é uma primo infecção ou se já sofreu infecções sucessivas (GUZZETA et al., 2009).

A presença da cápsula polissacarídica é considerada um fator de virulência exclusivo da *Nm*, pois as NNP não a apresentam e estas raramente causam doença invasiva (CHANGAL et al., 2016). Embora ainda não seja claro, foi encontrada uma similaridade entre genes que determinam a presença de cápsulas polissacarídicas de *Nm* em NNP. Essa descoberta destaca o papel da cápsula na colonização assintomática e na transmissão da *Nm* e levanta uma hipótese sobre a evolução desses organismos e sua propensão de causar doenças (CLEMENCE et al., 2018).

Entre os resultados mais relevantes do estudo com foco na estimativa da prevalência e na investigação de fatores associados ao estado de portador de NNP, destacam-se o fato das *Nm* e das NNP apresentarem comportamento bem distinto, as NNP predominam em menores de cinco anos, mas estão presentes em praticamente todas as faixas etárias e, por fim, o fato de pertencer aos grupos etários de menores de cinco anos e de cinco a 14 anos de idade, assim como viver em casa precária estão associados ao estado de portador das NNP.

Neste estudo, a prevalência de NNP foi de 8,2% (86/1.050), com predomínio da *Nl* 5,9% (62/1.050). Sua prevalência foi maior em menores de cinco anos de idade. A prevalência de *Nl* é maior nessa faixa etária em comparação com a *Nm* (GOLD et al., 1978; DIALLO et al., 2016). Paralelamente, a prevalência de *Nl* encontrada por Moura et al. (2018) em Salvador-BA para 1.200 adolescentes foi de 4,5%, enquanto que no presente estudo, para a mesma faixa etária, encontramos uma prevalência de 2,1% (2/95).

Estudo publicado na década de 2000, realizado durante uma epidemia de DMI na Nova Zelândia, abrangendo contatos domiciliares de casos de DMI, apontou através de análise genética das cepas isoladas de *Nl* que havia uma homologia genética entre as cepas dentro do mesmo agregado familiar e uma diversidade entre as famílias analisadas, sugerindo forte influência do contato domiciliar na colonização nasofaríngea de *Nl* (SIMMONS et al., 2001) e que possivelmente, essa mesma lógica possa ser aplicada a *Nm*. Portanto, é razoável supor que em populações com altas taxas de DMI são relatadas menores prevalências de portadores de *Nl* e vice-versa (OLSEN et al., 1991; SIMMONS et al., 2001) e de portadores de *Nm*, hipótese que ainda apresenta lacunas e controvérsias.

Provavelmente, isso pode ser explicado pelo fato de a DMI ser endêmica na maior parte do mundo e, ocasionalmente, ocorrerem epidemias explosivas da doença (READ, 2014). No entanto, há evidências de que a prevalência de portador em países de alta renda já era baixa mesmo antes da introdução da vacina meningocócica C (MAIDEN e STUART, 2002). A Coreia, por exemplo, apresenta baixa taxa de incidência de DMI (<2 casos/100.000 mil habitantes-ano) e baixa prevalência de portador de *Nm* (3,4%). A baixa prevalência de portadores pode ser atribuída a baixa incidência da DMI (KIM et al., 2017), ainda que essa relação não seja bem estabelecida. Além disso, a baixa prevalência de portadores pode ser explicada devido ao comportamento social dos adolescentes coreanos ser diferente dos adolescentes de outros países da Europa e das Américas.

Não está claro na literatura o papel do contexto social em que os indivíduos vivem sobre a epidemiologia das NNP. Vimos que a epidemiologia dela é diferente da *Nm* quanto a distribuição etária, no entanto, residir em casa precária se mostra associado ao estado de portador de *Nm* e NNP. Nossa hipótese é a de que independente da patogenicidade do agente, condições de habitação desfavoráveis, condicionam até certo ponto a forma como se dá os contatos entre as pessoas no domicílio e, portanto, são importantes na dinâmica de transmissão de portadores e consequentemente na aquisição de doenças, especialmente as infecciosas.

Os resultados desta pesquisa devem ser interpretados com cautela em virtude das seguintes limitações: uma delas refere-se ao próprio delineamento do estudo, ao tipo de amostra que ao incluir núcleos familiares com a presença de ao menos um morador abaixo de cinco anos de idade exclui as demais composições familiares que apresentam crianças de outras faixas etárias. Além disso, esse estudo foi realizado em uma única cidade do Brasil, com altas taxas de cobertura vacinal da VCMC e baixa incidência de DMI (embora a relação entre incidência de DMI e prevalência de portador de *Nm* não seja bem esclarecida) e, portanto, podem não refletir a realidade de outras cidades de médio porte existentes no país. O pequeno número de portadores de *Nm* é um obstáculo a investigação de fatores associados ao estado de portador de *Nm*, pois aumenta o intervalo de confiança e ultrapassa a unidade, no entanto, optamos por apresentar os resultados, pois aceitamos o argumento de Szklo e Nieto (2007) de que a probabilidade dos diferentes valores dentro de um intervalo de confiança é máximo no ponto estimado (SZKLO e NIETO 2007), além do que as associações eram fortes.

Os indivíduos que se recusaram a realizar a coleta de orofaringe (4,8%) apresentaram perfil diferente daqueles efetivamente estudados, demonstrando que a prevalência de portadores poderia ter sido diferente caso esses tivessem sido incluídos na amostra. Desenho do estudo, características dos participantes, metodologia laboratorial e a epidemiologia local podem impactar a prevalência e os fatores de risco associados ao estado de portador (PETERSON et al., 2018) de *Nm* e NNP.

Neste estudo encontramos apenas uma cepa do sorogrupo C pertencente a um adolescente de 12 anos de idade, considerando que a VCMC elimina o estado de portador desse sorogrupo, são necessários estudos de portadores que mostrem a influência da vacinação em diferentes faixas etárias. A presença de residentes da faixa etária de 15 a 29 anos nos núcleos familiares parece ter relação com o estado de portador de *Nm*, sugerindo a possibilidade de vacinação nesse grupo etário. Entender como se dá a dinâmica de transmissão dentro de núcleos familiares aliada ao contexto social em que essas famílias vivem podem nos fornecer relevantes informações para possíveis intervenções de controle.

As vacinas conjugadas meningocócicas podem prevenir a doença direta e indiretamente e o entendimento do contexto social na determinação do estado de portador de *Nm* pode ser importante para implementação das vacinas nos programas de imunização (CLEARY et al., 2016) e na elegibilidade de populações vulneráveis para seu recebimento.

Ainda que recentemente o MS do Brasil tenha ampliado a vacinação para adolescentes de 11 a 14 anos de idade, uma outra alternativa para os programas de imunização seria ampliar também a vacinação para a faixa etária de 15 a 29 anos, especialmente para aqueles que residem em áreas de maior vulnerabilidade social, como em bairros de baixa renda.

Essa sugestão pode ser plausível no momento da priorização do público-alvo em caso de insuficiência de recursos orçamentários, principalmente pelo fato deste estudo ter sido realizado após um período de instabilidade política e econômica em um país de renda média, cujas medidas de austeridade fiscal sobre a saúde durante uma crise econômica em curso (BARRETO, 2017; RASELLA et al., 2018) podem ter influenciado a queda nas coberturas vacinais no país nos últimos dois anos, atrelado à reemergência de diversas doenças infecciosas, que por sua vez, atingem especialmente aquelas populações mais vulneráveis.

Após a introdução de vacinas conjugadas para o controle da DMI é necessário o monitoramento de seu impacto no estado de portador e estudos têm demonstrado que a técnica de *whole genome sequence* é um método mais sensível para identificação de sorogrupos (BENNETT et al., 2014; VAN RAVENHORST et al., 2017).

Ainda que tenham sido adotadas, nas últimas décadas, políticas públicas incentivando a pesquisa em ciências da saúde no Brasil, este estudo apresenta mais um subsídio para políticas públicas, no entanto, ainda são necessárias mais estudos nas áreas de pesquisa biomédica para o desenvolvimento de vacinas, diagnósticos rápidos e controle, pesquisas de base populacional para avaliar novas tecnologias e investigação dos determinantes sociais de doenças (BARRETO et al., 2011).

Embora existam poucos estudos sobre portadores, maioria deles discorrem sobre estado de portador de *Nm*, no entanto, o melhor entendimento sobre a epidemiologia das NNP torna-se importante para determinar se elas podem interagir com a *Nm* e influenciar a propagação e persistência da doença na população (GREENWOOD et al., 2018).

Os resultados desta pesquisa apontam vários fatores que influenciam o estado de portador de *Nm*, destacando-se fatores biológicos como a idade e um complexo conjunto de fatores sociais, econômicos e ambientais que são sintetizados pelo fato de viver em bairros onde residem predominantemente pessoas de baixa renda, os quais são apontados por muitos autores como sendo também associados a DMI. Portanto, tais resultados podem subsidiar não só a elaboração de estratégias de intervenção, especialmente para a identificação de grupos alvo de programas de vacinação. Mas apontam também a prioridade a ser dada a políticas públicas com foco no desenvolvimento sustentável, pois aceita-se que a melhoria das condições de vida correlaciona-se inversamente à incidência da DMI. Por sua vez, os resultados relativos a prevalência e fatores associados ao estado de portador de NNP, tema ainda pouco explorado, poderá contribuir para o melhor conhecimento de fatores que contribuem para o desenvolvimento da imunidade natural para a *Nm*.

7 CONCLUSÕES

- Os domicílios localizados em bairros de baixa renda apresentam características sociodemográficas e econômicas distintas daqueles localizados em bairros de alta renda com menor proporção de indivíduos com 12 anos ou mais de estudo formal, maior aglomeração no domicílio, menor renda familiar e menor proporção de menores de cinco anos de idade que frequentam creches;
- A prevalência de portadores de *Neisseria* spp. foi de 10,6% (111/1.050), de *Nm* situou-se em 2,4% (25/1.050) e de *NNP* em 8,2% (86/1.050);
- A prevalência de *Nm* foi de 1,3% em menores de cinco anos de idade, 4,0% na faixa etária de cinco a 14 anos de idade, 3,6% em indivíduos de 15 a 29 anos e de 2,4% na faixa etária de 30 a 49 anos de idade;
- A prevalência de *NNP* por faixa etária foi de 20,6% em menores de cinco anos de idade, 7,4% na faixa etária de cinco a 14 anos de idade, 2,0% na faixa etária de 15 a 29 anos e de 2,8% em indivíduos de 30 a 49 anos;
- A razão de prevalência de portadores da *Nm* e de *NNP* entre residentes em bairros de baixa renda comparados com residentes em bairros de alta renda foi, respectivamente, $RP=3,3$ ($IC_{95\%}: 0,8-13,9$) e de $RP=1,0$ ($IC_{95\%}: 0,6-1,6$);
- Aproximadamente 76% das cepas de *Nm* foram não grupáveis, sendo apenas uma pertencente ao sorogrupo C;
- Foram descritos dois ST pela primeira vez neste estudo (13185 e 13182);
- Mostraram-se independentemente associados ao estado de portador de *Nm*, após ajuste para as exposições conviver com tabagista no domicílio e número de pessoas por dormitório: i) residir em bairro de baixa renda ($RP_{ajust}=2,6$; $IC_{95\%}=0,6-11,5$); ii) faixa etária de 5 a 14 anos ($RP_{ajust}=2,7$; $IC_{95\%}=0,8-9,7$); iii) faixa etária de 15 a 29 anos ($RP_{ajust}=2,4$; $IC_{95\%}=0,7-7,9$) e faixa etária de 30 e anos e mais ($RP_{ajust}=1,4$; $IC_{95\%}=0,4-4,9$);
- Mostraram-se independentemente associados ao estado de portador de *NNP*, após o ajuste para a infecção respiratória nos últimos cinco dias, apresentar asma, três ou mais pessoas por dormitório e sexo masculino: i) pertencer a faixa etária de cinco a 14 anos de idade ($RP_{ajust}=2,8$; $IC_{95\%}: 1,2-6,5$); ii) pertencer a faixa etária de menores de cinco anos de idade ($RP_{ajust}=7,2$; $IC_{95\%}: 3,6-14,5$); iii) residir em casa precária/quitinete ($RP_{ajust}=2,1$; $IC_{95\%}: 1,2-3,8$).

8 REFERÊNCIAS

Alemayehu T, Mekasha A, Abebe T. Nasal carriage rate and antibiotic susceptibility pattern of *Neisseria meningitidis* in healthy Ethiopian children and adolescents: A cross-sectional study." PloS one. 2017;12(10):e0187207.

Azevedo LCP, Toscano CM, Bierrenbach AL. Bacterial meningitis in Brazil: baseline epidemiologic assessment of the decade prior to the introduction of pneumococcal and meningococcal vaccines. Plos One. 2013;8(6):e64524.

Baccarini C, Ternouth A, Wieffer W, Vyse A. The changing epidemiology of meningococcal disease in North America 1945–2010. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(1):162–71.

Barata RCB. Epidemia de doença meningocócica, 1970-1977: aparecimento e disseminação do processo epidêmico. Rev Saúde Pública. 1988;22(1):16-24.

Barata RB. Saúde nas grandes metrópoles e populações socialmente vulneráveis. Revista USP. 107 (2015): 27-42.

Barreto ML. Desigualdades em Saúde: uma perspectiva global. Ciencia & saude coletiva 22 (2017): 2097-2108.

Basta NE, Berthe A, Keita M, et al. Meningococcal carriage within households in the African meningitis belt: A longitudinal pilot study. J Infect. 2018;76(2):140-148.

Beddek AJ, Li MS, Kroll JS, Jordan TW, Martin DR. Evidence for capsule switching between carried and disease-causing *Neisseria meningitidis* strains. Infect Immun. 2009;77(7):2989-94.

Begg N, Miller E. Role of epidemiology in vaccine policy. Vaccine, 1990;8:180-9.

Bennett JS, Jolley KA, Earle SG, Corton C, Bentley SD, Parkhill J, *et al.* A genomic approach to bacterial taxonomy: an examination and proposed reclassification of species within the genus *Neisseria*. *Microbiology*. 2012;158(Pt 6):1570-80.

Bennett JS et al. Identifying *Neisseria* species using the 50S ribosomal protein L6 (rplF) gene. *Journal of clinical microbiology* (2014): JCM-03529.

Brasil. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde - CNES. Ministério da Saúde. [acesso em 10 dez 2013c]. Disponível em: http://cnes.datasus.gov.br/Mod_Ind_Unidade.asp?VEstado=51&VMun=510340&Uni=02.

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Internet]. Estados. [acesso em 19 nov 2014]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/index.php>.

Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Departamento de Informática do SUS. Dados de acesso público 2012. [acesso em 18 nov 2014] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/d0115.def>.

Brasil. Ministério da Saúde. Calendário nacional de vacinação 2014. [acesso em 19 nov 2014]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância: Guia de vigilância epidemiológica. 7.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

Calle IR, Sánchez CRT, Martín-Torres F. Vacunas antimeningocócicas. Situación epidemiológica mundial y estrategias de prevención mediante la vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2015;33(4):219-94.

Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(5):840–7.

Cardoso CW, Pinto LLS, Reis MG, Flannery B, Reis, JN. Impact of vaccination during an epidemic of serogroup C meningococcal disease in Salvador, Brazil. *Vaccine*. 2012; 30(37):5541-6.

Cardoso CW, Ribeiro GS, Reis MG, Flannery B, Reis JN. Effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine in Salvador, Brazil: A case-control study. *PLoS ONE*, 2015;10(4):e0123734.

Cartwright KA, Stuart JM, Jones DM, Noah ND. The Stonehouse survey: nasopharyngeal carriage of meningococci and *Neisseria lactamica*. *Epidemiol Infect*. 1987;99:591–601.

Caugant DA. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *APMIS*.1998;106(5):505–25.

Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease -population biology and evolution. *Vaccine*. 2009;27(Suppl 2):B64-70.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1-21.

Center for Disease Control and Prevention (CDC). Revised recommendations of the advisory committee on immunization practices to vaccinate all persons aged 11–18 years with meningococcal conjugate vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:794-5.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Appendix A. Recommendations and Reports, 2013; [acesso em 20 set 2015]. Disponível em: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6202a2.htm?s_cid=rr6202a2_w.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition 231-246, 2015; [acesso em 19 jul 2015]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/vaccine-serogroupb.html>.

Changal KH, Raina A, Altaf SS. *Neisseria lactamica* Causing a Lung Cavity and Skin Rash in a Renal Transplant Patient: First Report from India. *Case Rep Infect Dis.* 2016;2016:1932963.

Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev* 1996;18:99–117.

Claus H, Maiden MC, Wilson DJ, McCarthy ND, Jolley KA, Urwin R, *et al.* Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis.* 2005;191(8):1263–71.

Cleary PR, Calvert N, Gee S, Graham C, Gray S, Kaczmarek E, *et al.* Variations in *Neisseria meningitidis* carriage by socioeconomic status: a cross-sectional study. *J Public Health (Oxf).* 2016;38(1):61-70.

Clemence MEA, Maiden MCJ, Harrison OB. Characterization of capsule genes in non-pathogenic *Neisseria* species. *Microb Genom.* 2018;4(9):e000208.

Cochi SL, Markowitz LE, Joshi DD, Owens Jr RC, Stenhouse DH, Regmi DN, *et al.* Control of epidemic group A meningococcal meningitis in Nepal. *Int J Epidemiol.* 1987;16:91–7.

Cohn AC, Harrison LH. Meningococcal vaccines: current issues and future strategies. *Drugs.* 2013;73(11):1147-55.

Conde MTRP. Efetividade da vacina conjugada contra o meningococo C em menores de dois anos. [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2014.

Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):853-61.

de Moraes JC, Barata RB. A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas. *Cad Saude Publica.* 2005; 21(5):1458-71.

de Moraes JC, Kemp B, de Lemos AP, Gorla MCO, Marques EGL, *et al.* Prevalence, risk factors and molecular characteristics of meningococcal carriage among brazilian adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(11):1197-202.

Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, Naibei N, Mbainadji L, Narbé M, *et al.* Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA–TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet*. 2014;383(9911):40-7.

Deasy AM, Guccione E, Dale AP, Andrews N, Evans CM, Bennett JS, *et al.* Nasal inoculation of the commensal *Neisseria lactamica* inhibits carriage of *Neisseria meningitidis* by young adults: a controlled human infection study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1512-20.

Delamonica E, Minujin A, Gulaid J. Monitoring equity in immunization coverage. *Bull World Health Organ*. 2005; 83(5):384-91.

Delbos V, Lemee L, Benichou J, Berthelot G, Taha MK, Caron F. Meningococcal carriage during a clonal meningococcal B outbreak in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(11):1451-9.

Diallo K, Trotter C, Timbine Y, Tamboura B, Sow SO, Issaka B, *et al.* Pharyngeal carriage of *Neisseria* species in the African meningitis belt. *J Infect*. 2016;72(6):667-77.

Diaz J, Carcamo M, Seoane M, Pidal P, Cavada G, Puentes R, *et al.* Prevalence of meningococcal carriage in children and adolescents aged 10-19 years in Chile in 2013. *J Infect Public Health*. 2016;9(4):506-15.

Fine P, Eames K, Heymann DL. Herd immunity: a rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011;52:911–6.

Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati A, *et al.* Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):461-72.

Forattini OP. Ecologia, epidemiologia e sociedade. Ecologia, epidemiologia e sociedade. 1992.

Gold, R., Goldschneider, I., Lepow, M.L., Draper, T.F., Randolph, M., 1978. Carriage of

Neisseria meningitidis and *Neisseria lactamica* in infants and children. *J. Infect. Dis.* 137, 112–121.

Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med.* 1969;129:1327–48.

Greenwood BM, et al. Narrative review of methods and findings of recent studies on the carriage of meningococci and other *Neisseria* species in the African Meningitis Belt. *Tropical Medicine & International Health*; 2018.

Guzzetta G, et al. On the relationship between meningococcal transmission dynamics and disease: remarks on humoral immunity. *Vaccine.* 2009;3429-3434.

Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, *et al.* The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine.* 2012;30:B26–36.

Halloran ME, Haber M, Longini Jr IM, Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol.* 1991;133(4):323–31.

Halloran ME, Longini Jr IM, Struchiner CJ. Design and interpretation of vaccine field studies. *Epidemiol Rev.* 1999;21(1):73-88.

Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine.* 2013;31(48):5634–42.

Harrison LH, Pelton SI, Wilder-Smith A, Holst J, Safadi MA, Vazquez JA, *et al.* The global meningococcal initiative: recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. *Vaccine.* 2011;29(18):3363-71.

Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):142–64.

IPDU - Instituto de Planejamento e Desenvolvimento Urbano. Organização Geopolítica de Cuiabá. Prefeitura Municipal de Cuiabá. Cuiabá: 2007.130 p. [acesso em 22 nov 2018]. Disponível em: <http://www.cuiaba.mt.gov.br>

IPEA – Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada. Atlas do Desenvolvimento Humano 2013. [acesso em 20 fev 2015]. Disponível em: <http://atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil/>.

Jo YM, Bae SM, Kang YH. Cluster of serogroup W-135 meningococcal disease in 3 military recruits. J Korean Med Sci. 2015;30:662-5.

Kertesz DA, Coulthart MB, Ryan JA, Johnson WM, Ashton FE. Serogroup B, electrophoretic type 15 *Neisseria meningitidis* in Canada. J Infect Dis. 1998;177:1754–7.

Kim HW, Lee S, Kwon D, Cha J, Ahn JG, Kim KH. Characterization of Oropharyngeal Carriage Isolates of *Neisseria meningitidis* in Healthy Korean Adolescents in 2015. J Korean Med Sci. 2017;32(7):1111-7.

Kristiansen PA, Diomandé F, Wei SC, Ouédraogo R, Sangaré L, Sanou I, *et al.* Baseline meningococcal carriage in Burkina Faso before the introduction of a meningococcal serogroup A conjugate vaccine. Clin Vaccine Immunol. 2011;18:435-43.

Lemos APS, Yara TY, Gorla MCO, de Paiva MV, Souza AL, Gonçalves MI, *et al.* Clonal distribution of invasive *Neisseria meningitidis* serogroup C strains circulating from 1976 to 2005 in Greater São Paulo, Brazil. J Clin Microbiol. 2007;45:1266–73.

Lemos AP, Harrison LH, Lenser M, Sacchi CT. Phenotypic and molecular characterization of invasive serogroup W135 *Neisseria meningitidis* strains from 1990 to 2005 in Brazil. J Infect. 2010;60(3):209-17.

Liu G, Tang CM, and Exley RM. Non-pathogenic *Neisseria*: members of an abundant, multi-habitat, diverse genus. Microbiology. 161.7 (2015): 1297-1312.

MacLennan J, Kafatos G, Neal K, Andrews N, Cameron JC, Roberts R, *et al.* Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. Emerg Infect Dis. 2006;12(6):950–7.

Maiden MCJ, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, *et al.* Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:3140-5.

Masuda ET, Carvalhanas TRMP, Fernandes RMBP, Casagrande ST, Okada OS, Waldman EA, *et al.* Mortalidade por doença meningocócica no Município de São Paulo, Brasil: características e preditores. *Cad Saúde Pública*. 2015;31(2):405-16.

Masuda ET. Doença meningocócica invasiva nas capitais da Região Sul do Brasil: características e tendências. [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2018.

Moura ARSS *et al.* Epidemiology and molecular characterization of *Neisseria lactamica* carried in 11–19 years old students in Salvador, Brazil. *International Journal of Medical Microbiology*. 308.4 (2018): 454-458.

Munford RS, De Moraes JS, Fraser DW, Feldman RA. Spread of meningococcal infection within households. *The Lancet*. 1974;303(7869), 1275-1278.

Nunes AM, Ribeiro GS, Ferreira IE, Moura AR, Felzemburgh RD, de Lemos AP, *et al.* Meningococcal Carriage among Adolescents after Mass Meningococcal C Conjugate Vaccination Campaigns in Salvador, Brazil. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166475.

Olsen SF, *et al.* Pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in households with infants within areas with high and low incidences of meningococcal disease. *Epidemiology & Infection*. 106.3 (1991): 445-457.

Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012;30(Suppl2):B3-9.

Perrett KP, Richmond PC, Borrow R, Nolan T, McVernon J. Antibody persistence in Australian adolescents following meningococcal C conjugate vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:279–285.

Peruski AH, Kludt P, Patel RS, DeMaria Jr A. Secular trends in invasive meningococcal disease, Massachusetts, 1988–2011: what happened to invasive disease? *Epidemiol Infect*. 2014;142:2483–90.

Peterson ME, *et al.* Meningococcal carriage in high-risk settings: A systematic review. *International Journal of Infectious Diseases* 73 (2018): 109-117.

Poland GA. Prevention of meningococcal disease: current use of polysaccharide and conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(Suppl 2):S45-S53.

Pollard AJ, Frasch C. Development of natural immunity to *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 19.11-12 (2001): 1327-1346.

Pollard AJ, Shlim DR. Epidemic meningococcal disease and travel. *J Travel Med*. 2002;9:29–33.

Puricelli RCB, Kupek E, Westrupp MHB. Three decades of meningococcal disease in the state of Santa Catarina, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(3):241-8.

Rasella D, Basu S, Hone T, Paes-Sousa R, Ocké-Reis CO, Millett C. Child morbidity and mortality associated with alternative policy responses to the economic crisis in Brazil: A nationwide microsimulation study. *PLoS Med*. 2018;15(5):e1002570.

Raghunathan PL, Bernhardt SA, Rosenstein NE. Opportunities for control of meningococcal disease in the United States. *Annu Rev Med*. 2004;55:333-53.

Read RC. *Neisseria meningitidis*; clones, carriage, and disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(5):391-5.

Rodriguez P, Alvarez I, Torres MT, Diaz J, Bertoglia MP, Carcamo M, et al. Meningococcal carriage prevalence in university students, 1824 years of age in Santiago, Chile. *Vaccine*. 2014;32(43):5677-80.

Sadarangani M, Scheifele DW, Halperin SA, Vaudry W, Le Saux N, Tsang R, *et al*. Outcomes of invasive meningococcal disease in adults and children in Canada between 2002 and 2011: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015;15;60(8):e27-35.

Sáfadi MAP, Carvalhanas TR, Paula de Lemos A, Gorla MC, Salgado M, Fukasawa LO, *et al*. Carriage rates and effects of vaccination after outbreaks of serogroup C meningococcal disease, Brazil, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2014a;20(5):806-11.

Sáfadi MAP, Berezin EN, Arlant LHF. Meningococcal disease: epidemiology and early effects of immunization programs. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014b;3(2):91–3.

Sáfadi MAP, Berezin EN, Oselka GW. A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(3):195-202.

Simmons G, Martin D, Stewart J, Jones N, Calder L, Bremner D. Carriage of *Neisseria meningitidis* among household contacts of patients with meningococcal disease in New Zealand. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20(4):237-42.

Stanton MC, Taylor-Robinson D, Harris D, Paize F, Makwana N, Hackett SJ, *et al*. Meningococcal disease in children in Merseyside, England: a 31 year descriptive study. *PLoS ONE* 2011;6(10):e25957.

Stefanelli P, Fazio C, Neri A, Sofia T, Mastrantonio P. First report of capsule replacement among electrophoretic type 37 *Neisseria meningitidis* strains in Italy. *J Clin Microbiol*. 2003;41:5783–6.

Stephens DS. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31(1):3-14.

Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369:2196-210.

Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*. 2009; 27(Suppl 2):B71–7.

Szklo M, Javier Nieto F. Epidemiology: beyond the basics. Gaithersburg: Aspen Publishers; 2007.

Swartley JS, Marfin AA, Edupuganti S, Liu LJ, Cieslaki P, Perkins B, *et al*. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:271-6.

Tamerius JD, Shaman J, Alonso WJ, Bloom-Feshbach K, Uejio CK, Comrie A, *et al*. Environmental predictors of seasonal influenza epidemics across temperate and tropical climates. *PLoS Pathog*. 2013;9(3):e1003194.

Tan LKK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1511-20.

Tauil MC, Carvalho CSR, Vieira AC, Waldman EA. Meningococcal disease before and after the introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccine. Federal District, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(4):379-86.

Tekin RT, Dinleyici EC, Ceyhan M, Karbuz A, Salman N, Sutcu M, et al. The prevalence, serogroup distribution and risk factors of meningococcal carriage in adolescents and young adults in Turkey. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(5):1182-9.

Terranella A, Cohn A, Clark T. Meningococcal conjugate vaccines: optimizing global impact. *Infect Drug Resist*. 2011;4:161-9.

Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004;364(9431):365-7.

Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol*. 2005;162:89-100.

Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect*. 2006;134:556–66.

Trotter CL, Greenwood BM. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(12):797–803.

Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines* 2009;8(7):851-61.

Tzeng YL, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. *Microbes Infect*. 2000;2:687–700.

Van Deuren M, Brandtzaeg P, Van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(1):144-66.

van Ravenhorst MB, Bijlsma MW, van Houten MA, Struben VMD, Anderson AS, Eiden J, et al. Meningococcal carriage in Dutch adolescents and young adults; a cross-sectional and longitudinal cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(8):573.e1-e7.

Vieira Neto J. A urbanização da região centro-oeste brasileira. *Espaço em Revista*. 2008;10(1):38-65.

Waldman EA, da Costa Rosa TE. Vigilância em saúde pública. Vol. 7. Universidade de Sao Paulo. Faculdade de Saúde Pública, 1998.

Weckx, LY, Puccini RF, Machado A, Gonçalves MG, Tuboi S et al. A cross-sectional study assessing the pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in subjects aged 1-24 years in the city of Embu das Artes, São Paulo, Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2017;21(6), 587-595.

Wedge EE, Hoiby E, Rosenqvist E, Froholm LO. 1990. Serotyping and subtyping of *Neisseria meningitidis* isolates by co-agglutination, dotblotting and ELISA. *J. Med. Microbiol.* 31:195–201

World Health Organization. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. 2002;40:331-40. [acesso em 13 nov 2014]. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2002/en/wer7740.pdf?ua=1>.

World Health Organization (WHO). Generic protocol for monitoring impact of rotavirus vaccination on gastroenteritis disease burden and viral strains. Geneva: WHO; 2008. 77p.

World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, november 2011. *Weekly epidemiological record*. 2011;47:521-39. [acesso em 24 fev 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2011/wer8647.pdf?ua=1>.

World Health Organization. Meningococcal meningitis. Fact sheet 141. November 2012. Updated February 2015; [acesso em 17 jul 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html>19.

Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. *J Med Microbiol*. 2004;53(Pt9):821:32.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

(TCLE para os moradores da casa (núcleo familiar))

Título da pesquisa: “Efetividade direta da vacina conjugada contra o meningococo C no estado de portador do meningococo C em menores de cinco anos de idade e efeito indireto nos contatos domiciliares”

Coordenadora: Profa. Dra. Olga Akiko Takano

Equipe: Jaqueline Costa Lima, Inês Stranieri, Neuber José Segri, Gilmar Jorge de Oliveira Júnior, Eliseu Alves Waldman

O meningococo C é uma bactéria que pode causar meningite, infecção generalizada no corpo e grave. Desde 2010, o Ministério da Saúde incluiu a vacina conjugada para meningococo C, aos 3 e 5 meses de idade, mais uma dose de reforço entre 12-15 meses; em crianças entre 12 e 23 meses de idade é feita uma única dose.

A família toda está sendo convidada para participar desta pesquisa para saber se apresentam essa bactéria na garganta. Para isso será feito um exame de graça que se chama cultura. Será colhido secreção da garganta com uma haste de plástico que tem uma ponta de algodão, parecido com cotonete. Você sentirá leve incômodo durante a coleta de secreção da garganta. Esse procedimento é necessário para saber se essa bactéria está presente na sua garganta, pois quando está presente existe o risco de provocar a doença. O material coletado será levado ao Laboratório do Hospital Universitário Júlio Müller para realizar o exame.

Iremos fazer algumas perguntas que gastará mais ou menos 20 minutos e o tempo para coleta é de aproximadamente 1 minuto. Se você concordar e assinar este documento chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, iremos fazer esse exame de todos os membros da família.

A sua participação é importante pois os resultados irão contribuir para saber que tipos de meningococo estão presentes na garganta das pessoas. Além do tipo “C” protegido pela vacina aplicada para crianças nos postos de saúde, existem vacinas na rede particular para outros 4 tipos de meningococo: A, B, W e Y e dependendo do resultado deste estudo, poderá ser sugerida a sua inclusão no calendário vacinal do Ministério da Saúde.

Tem pessoas que tem essa bactéria na garganta sem provocar a doença, chamamos esta situação de “estado portador” ou “estado carregador”. A participação do estudo é voluntária, mesmo que tenha concordado, você pode solicitar para sair do estudo a qualquer momento.

As informações solicitadas no questionário serão analisadas somente pelos pesquisadores, garantindo o sigilo das mesmas e sempre protegendo sua privacidade. A participação no estudo não acarretará custos para você e não haverá nenhuma compensação financeira adicional.

Eu, _____,

na qualidade de morador responsável da casa, li este documento, fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas e autorizo a participação dos moradores abaixo relacionados.

Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. Fui informado(a) que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais e que a participação dos moradores desta casa não gerará benefício de qualquer natureza. Em caso de dúvidas poderei entrar em contato com a coordenadora através do telefone 65-99997-8628 ou no telefone do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller 65-3615-7254.

Nome e assinatura do Responsável / Documento e Data

Após leitura deste documento e concordar em participar, os moradores da casa acima de 7 anos que saiba ler e escrever, assinar e anotar a idade.

NOME, IDADE E ASSINATURA

Nome e assinatura do Pesquisador ou Entrevistador / Data

(Observação: Este termo de consentimento será preenchido em duas vias, sendo que uma delas deverá ficar com o responsável do menor e outro com o pesquisador).

APÊNDICE 2 – Questionário

Pesquisa de Saúde no Município de Cuiabá

“Efetividade direta da vacina conjugada contra o meningococo C no estado de portador do meningococo C em menores de cinco anos de idade e efeito indireto nos contatos domiciliares”

QUESTIONÁRIO (confidencial)

BLOCO A - RELAÇÃO DE MORADORES DOS DOMICÍLIOS

1 - Identificação da criança do estudo	ID: _____
2 - Nome da criança do estudo: _____	

3 - Visita	Data da entrevista	Entrevistador	Resultado da visita	Observação	1. Finalizada 2. Pendência 3. Morador ausente 4. Outros, especificar
1	__/__/__				
2	__/__/__				
3	__/__/__				

4 - Relação dos moradores na residência da criança do estudo (caso necessário, completar no FINAL do questionário):

N.	Nome	Parentesco*	DN	Idade	Sexo	Swab		ID
						não	sim	
1			__/__/__					
2			__/__/__					
3			__/__/__					
4			__/__/__					
5			__/__/__					
6			__/__/__					
7			__/__/__					
8			__/__/__					
9			__/__/__					
10			__/__/__					
Total swab								

*Parentesco em relação à criança do estudo: 1. mãe 2. pai 3. Irmão/irmã 4. Avô/avó 5. Tio/tia 6. babá
 7. empregado(a) doméstico(a) 9. Outros.
 Especificar: _____

5	Qual morador(a) da lista acima foi o entrevistado que respondeu ao questionário?
---	--

— —		
B. IDENTIFICAÇÃO DO DOMICÍLIO		
6	Situação da Rua ou Avenida (observação do entrevistador): (1) Terra (2) Asfalto	(Q6): __
7	Endereço: _____	
8	Bairro: _____	(Q8): _____
9	CEP: ____ - ____	(Q9): __ _ __ _ __ _ __ _
10	Telefones para contato: _____ _____	
C. DADOS DO NÚCLEO FAMILIAR - CONTATOS		
11	Algum morador do domicílio tem alguma doença crônica? <i>Exemplo: diabetes, hipertensão arterial, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência renal crônica</i> (0) Não (pular para 12) (1) Sim	(Q11): __
12	Descrever o(s) morador(es) e a(s) doença(s): (N. _ _) Nome _____ Doença _____ (N. _ _) Nome _____ Doença _____ (N. _ _) Nome _____ Doença _____	(Q12): __
13	Algum morador da residência teve ou tem alguma doença que diminua a resistência a infecções (imunidade baixa)? (Imunodeficiência congênita, AIDS; citar alguns sintomas sugestivos: ex.: infecção de repetição) (0) Não (pular para 15) (1) Sim	(Q13): __
14	Descrever o(s) morador(es) e a(s) doença(s): (N. _ _) Nome _____ Doença _____ (N. _ _) Nome _____ Doença _____ (N. _ _) Nome _____ Doença _____	(Q14): __
15	Algum morador teve doença meningocócica no último ano? (0) Não (pular para 17) (1) Sim	(Q15): __
16	Listar o(s) morador(s): (N. _ _) Nome _____ (N. _ _) Nome _____ (N. _ _) Nome _____	(Q16): __
17	Algum morador do domicílio teve alguma infecção respiratória nos últimos 5 dias? (0) Não (pular para 19) (1) Sim	(Q17): __

18	Descrever o(s) morador(es) e a(s) infecção(ões): (N. _ _) Nome _____ Doença _____ (N. _ _) Nome _____ Doença _____ (N. _ _) Nome _____ Doença _____		(Q18): __
19	Algun morador do domicílio tem asma/bronquite? <i>por ex.: chia o peito, precisa de inalação para melhorar a respiração, etc</i> (0) Não (pular para 21) (1) Sim		(Q19): __
20	Listar o(s) morador(es): (N. _ _) Nome _____ (N. _ _) Nome _____ (N. _ _) Nome _____		(Q20): __
21	Algun morador do domicílio é fumante? (0) Não (pular para 24) (1) Sim		(Q21): __ __
22	Quantos moradores? ____ ____		(Q22): __
23	Listar o(s) morador(es) e a quantidade de cigarros / dia (N. _ _) Nome _____ (N. _ _) Nome _____ (N. _ _) Nome _____ (N. _ _) Nome _____		(Q23): __
24	Algun morador do domicílio toma bebida com álcool? (0) Não (pular para 26) (1) Sim		(Q24): __
25	Descrever o(s) morador(es), a frequência (N. _ _) Nome _____ Frequência ____ (N. _ _) Nome _____ Frequência ____ (N. _ _) Nome _____ Frequência ____	Frequência (1) até 3x/semana (2) > 4x/semana	(Q25): __
26	Algun morador do domicílio participa de reuniões de amigos e/ou parentes onde se encontram 10 ou mais pessoas por um tempo de 4 horas ou mais, por exemplo: aniversários, churrascos, festas, baladas? <i>Excluem escolas, colégio, faculdade, trabalho.</i> (0) Não (pular para 28) (1) Sim		(Q26): __
27	Listar o(s) morador(es) e a frequência (N. _ _) Nome _____ Frequência ____ (N. _ _) Nome _____ Frequência ____ (N. _ _) Nome _____ Frequência ____	(0) Não (1) 1x ao mês (2) 2x ao mês (3) 3x ao mês (4) toda semana	(Q27): __

28	No domicílio tem alguma criança abaixo de 5 anos que frequenta creche e/ou escolinha? (0) Não (pular para 30) (1) Sim		(Q28): __
29	Listar a(s) criança(s) (N. __) Nome _____ (N. __) Nome _____ (N. __) Nome _____		(Q29): __
D. TIPO DE DOMICÍLIO			
30	Qual o tipo de domicílio?	(1) Casa de alvenaria (com revestimento, finalizada) (2) Apartamento convencional (3) Apartamento quitinete (4) Casa precária (sem reboque, sem finalizar ou com piso de terra) (5) Casa de madeira ou barraco (favela) (6) Casa de cômodos (pensão/cortiço) Obs.: cada cômodo é ocupado por uma família, com banheiro compartilhado. (7) outros (especificar) _____ (9) NS/NR	(Q30): __
31	Quantos cômodos tem no domicílio? (incluindo cozinha e banheiro) ____ ____ (88) NS/NR		(Q31): __
32	Qual é o número de cômodos usados para dormir?	(1) 1 cômodo (2) 2 cômodos (3) 3 cômodos (4) 4 cômodos (5) 5 ou mais cômodos (9) NS/NR	(Q32): __
33	Possuem ar condicionado no domicílio? (0) Não (pular para 36) (1) Sim		(Q33): __
34	Quantos? ____ ____		(Q34): __
35	A família dorme com ar condicionado ligado quantas vezes na semana? (1) nenhuma / uma vez (2) duas vezes (3) três vezes (4) todos os dias		(Q35): __
36	Qual a situação do domicílio?	(1) Próprio quitado (2) Próprio pagando (3) Alugado (4) Cedido (5) Invadido (6) Outra condição (9) NS/NR	(Q36): __

E. DADOS DA FAMÍLIA			
37	Quem é o(a) chefe da família? (Indicar qual é a pessoa que tem a maior renda da casa) _____		(Q37): _ _
38	Qual a escolaridade do responsável pela família? Obs.: se o responsável foi a mãe que respondeu, pule a questão 39	(01) nunca frequentou, não sabe ler e escrever (02) nunca frequentou, sabe ler e escrever (11) 1º ano Ensino Fundam. (1º grau ou Primário) - antigo (12) 2º ano Ensino Fundam. (1º grau ou Primário) – antiga (13) 3º ano Ensino Fundam (1º grau ou Primário) – antiga (14) 4º ano Ensino Fundam (1º grau ou Primário) – antiga (15) 5º ano Ensino Fundam (1º grau ou Primário) – antiga (16) 6º ano Ensino Fundam / 1º grau – antiga 5ª. série (17) 7º ano do Ensino Fundam / 1º grau – antiga 6ª série (18) 8º ano do Ensino Fundam / 1º grau – antiga 7ª série (19) 9º.ano do Ensino Fundam / 1º grau – antiga 8ª série (21) 1ª série do Ensino Médio (2º grau ou Colegial) (22) 2ª série do Ensino Médio (2º grau ou Colegial) (23) 3ª série do Ensino Médio (2º grau ou Colegial) (25) cursos técnicos de nível médio incompletos (26) cursos técnicos de nível médio completos (30) curso superior incompleto (31) curso superior completo (32) pós graduação incompleto (33) pós graduação completo (99) NS/NR	(Q38): _ _ _
39	Qual a escolaridade da mãe?	(01) nunca frequentou, não sabe ler e escrever (02) nunca frequentou, sabe ler e escrever (11) 1º ano Ensino Fundam. (1º grau ou Primário) - antigo (12) 2º ano Ensino Fundam. (1º grau ou Primário) – antiga (13) 3º ano Ensino Fundam (1º grau ou Primário) – antiga (14) 4º ano Ensino Fundam (1º grau ou Primário) – antiga (15) 5º ano Ensino Fundam (1º grau ou Primário) – antiga (16) 6º ano Ensino Fundam / 1º grau – antiga 5ª. série (17) 7º ano do Ensino Fundam / 1º grau – antiga 6ª série (18) 8º ano do Ensino Fundam / 1º grau – antiga 7ª série (19) 9º.ano do Ensino Fundam / 1º grau – antiga 8ª série (21) 1ª série do Ensino Médio (2º grau ou Colegial) (22) 2ª série do Ensino Médio (2º grau ou Colegial) (23) 3ª série do Ensino Médio (2º grau ou Colegial) (25) cursos técnicos de nível médio incompletos (26) cursos técnicos de nível médio completos (30) curso superior incompleto (31) curso superior completo (32) pós graduação incompleto (33) pós graduação completo (99) NS/NR	(Q39): _ _ _

40	Qual é a cor ou raça do chefe da família?	(1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena (6) outra (9) NS/NR	(Q40): _
41	Qual é a religião do chefe da família?	(0) nenhuma (1) evangélica/protestante (2) católica (3) espírita (4) judaísmo (5) budismo (6) umbanda/ candomblé (7) islamismo (8) outras (9) NS/NR	(Q41): _
42	Qual é a ocupação do chefe da família? (Por exemplo: Professor universitário, Professor de ensino fundamental, Motorista, doméstica, etc. Se for aposentado: especificar de que ocupação, motorista aposentado, professor aposentado, etc.) _____		(Q42): _
43	Qual a renda familiar no domicílio? (em salários mínimos)	(1) menos de 1 salário mínimo – menos que R\$ 880,00 (2) 1 a 2 salários mínimos – de R\$ 880,00 à R\$ 1760,00 (3) 2 a 4 salários mínimos – de R\$ 1761,00 à R\$ 3520,00 (4) 4 a 7 salários mínimos – de R\$ 3521,00 à R\$ 6160,00 (5) 7 a 10 salários mínimos – de R\$ 6161,00 à R\$ (6) Mais de 10 salários mínimos - mais de R\$ 8801,00 (7) Sem renda familiar (9) NS/NR	(Q43): _
F. DADOS RELATIVOS À VACINAÇÃO			
ATENÇÃO: NÃO SE ESQUEÇA DE TIRAR FOTO DO CARTÃO DE VACINAÇÃO DA CRIANÇA DO ESTUDO!!!			

Anotações

ESTA PARTE SERÁ PREENCHIDA COM RESULTADOS DO HUJM E IAL

G. RESULTADOS LABORATORIAIS		
59	Alguma das amostras foi positiva para <i>Neisseria meningitidis</i> ? (0) Não (1) Sim	(Q59): _
60	Quantas amostras foram positivas? ____ ____	(Q60): _ _
61	Estas <i>Neisseria meningitidis</i> são: (1) capsuladas (2) não capsuladas	(Q61): _
62	Qual o sorogrupo? (00) <i>N. meningitidis</i> não grupável (01) <i>N. meningitidis</i> C (02) <i>N. meningitidis</i> B (03) <i>N. meningitidis</i> W (04) <i>N. meningitidis</i> Y (05) <i>N. meningitidis</i> A (06) <i>N. meningitidis</i> H (07) <i>N. meningitidis</i> I (08) <i>N. meningitidis</i> K (09) <i>N. meningitidis</i> L (10) <i>N. meningitidis</i> X (11) <i>N. meningitidis</i> Z (12) <i>N. meningitidis</i> 29E	(Q62): _ _
63	Nome do indivíduo portador e da <i>Neisseria</i> : _____ _____	

APÊNDICE 3 – Termo de responsabilidade dos pesquisadores

TERMO DE RESPONSABILIDADE DOS PESQUISADORES

Eu, Jaqueline Costa Lima, pesquisadora responsável pelo projeto de pesquisa intitulado " Efetividade direta da vacina conjugada contra o meningococo c no estado de portador", assumo a responsabilidade de comunicar imediatamente às Instituições Secretaria Municipal de Saúde de Cuiabá, ao Laboratório de Saúde Pública de Mato Grosso, à Universidade Federal de Mato Grosso, à Faculdade de Saúde Pública/Universidade de São Paulo e à agência financiadora de pesquisa, toda e qualquer modificação do protocolo ou complicação ocorrida durante a realização do referido projeto que coloque em risco o voluntário ou bens incluídos neste trabalho de pesquisa.

Responsabilizo-me em acompanhar as diligências necessárias à imediata e integral assistência aos voluntários participantes ou à reposição ou restauração de bens eventualmente danificados durante a pesquisa.

Comprometo a garantir o anonimato e confidencialidade de todas as informações obtidas pela Secretaria Municipal de Saúde de Cuiabá a serem utilizadas na pesquisa.

Declaro também que todas as informações coletadas serão utilizadas, exclusivamente, de acordo com os propósitos estabelecidos nos objetivos desta pesquisa.

Comprometo a divulgar os resultados aos setores pertinentes da Secretaria Municipal de Saúde de Cuiabá e Laboratório de Saúde Pública de Mato Grosso, além de publicações científicas da área e das apresentações em eventos científicos.

São Paulo, 04 de fevereiro de 2016.

Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

Jaqueline Costa Lima

Profa. Dra. Olga Akiko Takano

APÊNDICE 4 – Características dos núcleos domiciliares localizados em bairros de alta e de baixa renda

Tabela 1A – Características das residências localizadas em bairros de alta e baixa renda. Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características dos domicílios	Tipo do bairro						Valor de p
	Total n= 233		Alta Renda n=59		Baixa renda n=174		
	N	%	N	%	N	%	
Via pública							0,185
Pavimentada	211	90,6	56	94,9	155	89,1	
Não pavimentada	22	9,4	3	5,1	19	10,9	
Tipo							0,803
Alvenaria/apartamento	215	92,3	54	91,5	161	92,5	
Precária/quitinete	18	7,7	5	8,5	13	7,5	
Condições de ocupação							0,877
Própria	152	65,2	38	64,4	114	65,5	
Alugada/cedida	81	34,8	21	35,6	60	34,5	
Número de cômodos							<0,001
≥8	59	25,3	25	42,4	34	19,5	
5 a 7	126	54,1	26	44,1	100	57,5	
≤ 4	48	20,6	8	13,6	40	23,0	
Número de dormitórios *							0,941
≥3	66	28,3	16	27,1	50	28,7	
2	110	47,2	29	49,2	81	46,6	
1	57	24,5	14	23,7	43	24,7	
Número de moradores							<0,001
≤3	45	19,3	16	27,1	29	16,7	
4	78	33,5	26	44,1	52	29,9	
≥ 5	110	47,2	17	28,8	93	53,4	
Pessoas por dormitório							0,036
≤2	114	48,9	37	62,7	77	44,3	
3	80	34,3	13	22,0	67	38,5	
4 e mais	39	16,7	9	15,3	30	17,2	
Ar condicionado**							0,215
≤ 2	18	16,4	5	11,1	13	20,0	
≥ 3	92	83,6	40	88,9	52	80,0	

* Número de cômodos utilizados como dormitório

** Número de noites por semana que dorme com “Ar condicionado”

Tabela 2A - Características dos domicílios, segundo idade e sexo dos residentes, em bairros de alta e baixa renda, Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características dos domicílios	Tipo do bairro						Valor de p
	Total n= 233		Alta Renda n=59		Baixa renda n=174		
	N	%	N	%	N	%	
Residentes < 5 anos							0,199
1	175	75,1	48	81,4	127	73,0	
≥2	58	24,9	11	18,6	47	27,0	
Residentes de 5 a 14 anos							0,022
Nenhum	121	51,9	37	62,7	84	48,3	
1	81	34,8	20	33,9	61	35,1	
≥2	31	13,3	2	3,4	29	16,7	
Residentes de 15 a 29 anos							<0,001
Nenhum	68	29,2	26	44,1	42	24,1	
1	86	36,9	24	40,7	62	35,6	
≥2	79	33,9	9	15,3	70	40,2	
Residentes de 30 a 49 anos							0,006
Nenhum	60	25,8	9	15,3	51	29,3	
1	86	36,9	18	30,5	68	39,1	
≥2	87	37,3	32	54,2	55	31,6	
Residentes de 50 e mais							0,114
Nenhum	159	68,2	42	71,2	117	67,2	
1	45	19,3	14	23,7	31	17,8	
≥2	29	12,4	3	5,1	26	14,9	
Residentes do sexo masculino							0,089
≤ 1	65	27,9	23	39,0	42	24,1	
2	81	34,8	17	28,8	64	36,8	
>3	87	37,3	19	32,2	68	39,1	
Residentes do sexo feminino							<0,001
1	40	17,2	18	30,5	22	12,6	
2	82	35,2	20	33,9	62	35,6	
>3	111	47,6	21	35,6	90	51,7	

Tabela 3A - Características dos domicílios, segundo atributos socioeconômicos e demográficos dos moradores, em bairros de alta e baixa renda, Cuiabá (MT), 2016-2017

Características dos domicílios	Tipo do bairro						Valor de p
	Total n= 233		Alta Renda n=59		Baixa renda n=174		
	N	%	N	%	N	%	
Escolaridade do responsável (anos)							<0,001
≥ 12	50	21,6	30	51,7	20	11,5	
9-12	130	56,0	22	37,9	108	62,1	
< 9	52	22,4	6	10,3	46	26,4	
Escolaridade da mãe (anos)							<0,001
≥ 12	51	21,9	30	50,8	21	12,1	
9-12	148	63,5	25	42,4	123	70,7	
< 9	34	14,6	4	6,8	30	17,2	
Renda familiar (salários mínimos)							<0,001
Mais de 7	31	13,5	22	37,9	9	5,3	
4 a 7	48	21,0	13	22,4	35	20,5	
< 4	150	65,5	23	39,7	127	74,3	
Responsável pelo domicílio*							<0,001
Mãe	21	9,0	10	16,9	11	6,3	
Pai	136	58,4	38	64,4	98	56,3	
Outros [#]	76	32,6	11	18,6	65	37,4	
Raça/cor do responsável[%]							<0,001
Branca	48	20,6	23	39,0	25	14,4	
Preta/Parda	179	76,8	33	55,9	146	83,9	
Outras ^{\$}	6	2,6	3	5,1	3	1,7	
Religião do responsável							0,454
Católica	126	54,5	32	54,2	94	54,7	
Evangélica/protestante	79	34,2	18	30,5	61	35,5	
Nenhuma	15	6,5	4	6,8	11	6,4	
Outras ^{&}	11	4,8	5	8,5	6	3,5	
< 8 anos**							0,128
1	136	58,4	41	69,5	95	54,6	
2	67	28,8	13	22,0	54	31,0	
≥ 3	30	12,9	5	8,5	25	14,4	
< 5 anos vacinada[€]							0,214
1	159	68,8	46	78,0	113	65,7	
2	55	23,8	10	16,9	45	26,2	
3	17	7,4	3	5,1	14	8,1	
< 5 anos que frequenta creche							0,032
Não	145	62,5	30	50,8	115	66,5	
Sim	87	37,5	29	49,2	58	33,5	

*Considerou-se como responsável aquele indivíduo com maior renda do domicílio

[#]Avô/Avó, Tio/Tia, Bisavô/Bisavó, Primo/Prima

[%]Auto-referida

^{\$}Amarela/indígena

[&]Espírita, umbanda, etc.

^{**}Coortes de crianças nascidas a partir de janeiro de 2009 e, portanto, com idade indicada para a vacinação da vacina conjugada meningocócica C (VCMC) em 2010, ou seja, crianças com até oito anos de idade.

[€]Refere-se as crianças do domicílio vacinadas com ao menos uma dose da vacina conjugada meningocócica C

Tabela 4A - Características dos domicílios, segundo perfil de morbidade e estilo de vida dos moradores, em bairros de alta e baixa renda. Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características dos domicílios	Total n= 233		Tipo do bairro				Valor de p
			Alta Renda n=59		Baixa Renda n=174		
	N	%	N	%	N	%	
Hipertensos							0,573
Não	169	76,8	43	79,6	126	75,9	
Sim	51	23,2	11*	20,4	40	24,1	
Diabéticos							0,594
Não	169	89,4	43	91,4	126	88,7	
Sim	20	10,6	4	8,5	16 ^e	11,3	
Infecção respiratória (últimos 5 dias)							0,615
Não	176	75,5	46	78,0	130	74,7	
Sim	57	24,5	13	22,0	44	25,3	
Asma em < 5 anos							0,933
Não	187	92,1	45	91,8	142	92,2	
Sim	16	7,9	4	8,2	12	7,8	
Tabagista							0,513
Não	166	71,2	44	74,6	122	70,1	
Sim	67	28,8	15	25,4	52	29,9	
Número de tabagistas							0,797
0	166	71,2	44	74,6	122	70,1	
1	48	20,6	11	18,6	37	21,3	
≥2	19	8,2	4	6,8	15	8,6	
Número de etilistas							0,880
0	115	49,4	30	50,8	85	48,9	
1	57	24,5	14	23,7	43	24,7	
2	44	18,9	12	20,3	32	18,4	
≥3	17	7,3	3	5,1	14	8,0	
Etilismo (≥35 anos)							0,210
Não	115	62,5	30	55,6	85	65,4	
Sim	69	37,5	24	44,4	45	34,6	
Participação em eventos sociais (15-29 anos)							0,333
Não	44	26,7	11	33,3	33	25,0	
Sim	121	73,3	22	66,7	99	75,0	

*Um hipertenso com menos de 40 anos;

^εUm diabético com menos de 40 anos

APÊNDICE 5 – Características dos núcleos domiciliares com a presença de portadores de *Neisseria meningitidis*

Tabela 1B – Características dos núcleos familiares, segundo a presença de portadores de *Neisseria meningitidis* nos domicílios, Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características	Total n=167		Domicílios sem portadores n=147		Domicílios com um portador de <i>Nm</i> n=17*		Domicílios com dois ou mais portadores de <i>Nm</i> n=3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Tipo do bairro								
Alta renda	44	26,3	42	28,6	2	11,8	0	0,0
Baixa renda	123	73,7	105	71,4	15	88,2	3	100,0
Tipo								
Casa/apartamento ^{&}	158	94,6	139	94,6	16	94,1	3	100,0
Casa precária/quintete	9	5,4	8	5,4	1	5,9	0	0,0
Condições de ocupação								
Própria	114	68,3	102	69,4	11	64,7	1	33,3
Alugada/cedida	53	31,7	45	30,6	6	35,3	2	66,7
Número de cômodos								
≥ 8	42	25,1	38	25,9	3	17,6	1	33,3
5 a 7	95	56,9	83	56,5	11	64,7	1	33,3
≤ 4	30	18,0	26	17,7	3	17,6	1	33,3
Número de (dormitórios)								
≥ 3	50	29,9	44	29,9	5	29,4	1	33,3
2	80	47,9	71	48,3	8	47,1	1	33,3
1	37	22,2	32	21,8	4	23,5	1	33,3
Número de moradores								
≤ 3	36	21,6	33	22,4	2	11,8	1	33,3
4	54	32,3	48	32,7	6	35,3	0	0,0
≥ 5	77	46,1	66	44,9	9	52,9	2	66,7
Pessoas por dormitório								
≤ 2	86	51,5	79	53,7	6	35,3	1	33,3
3	59	35,3	51	34,7	6	35,3	2	66,7
≥ 4	22	13,2	17	11,6	5	29,4	0	0,0

*Domicílios com ambas espécies (n=6) foram contabilizados como *Nm=N. meningitidis*.

[&]Casa ou apartamento de alvenaria

Tabela 2B – Características sociodemográficas dos domicílios, segundo a presença de portadores de *Neisseria meningitidis*, Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características	Total n=167		Domicílios sem portadores n=147		Domicílios com um portador de <i>Nm</i> n=17*		Domicílios com dois ou mais portadores de <i>Nm</i> n=3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Residentes < 5 anos								
1	134	80,2	120	81,6	12	70,6	2	66,7
≥2	33	19,8	27	18,4	5	29,4	1	33,3
Residentes 5 a 14 anos								
0	92	55,1	83	56,5	7	41,2	2	66,7
1	55	32,9	46	31,3	8	47,1	1	33,3
≥2	20	12,0	18	12,2	2	11,8	0	0,0
Residentes 15 a 29 anos								
0	48	28,7	47	32,0	1	5,9	0	0,0
1	63	37,7	58	39,5	4	23,5	1	33,3
≥2	56	33,5	42	28,6	12	70,6	2	66,7
Residentes 30 a 49 anos								
0	41	24,6	35	23,8	6	35,3	0	0,0
1	60	35,9	52	35,4	7	41,2	1	33,3
≥2	66	39,5	60	40,8	4	23,5	2	66,7
Residentes 50 e mais								
0	111	66,5	97	66,0	12	70,6	2	66,7
1	30	18,0	28	19,0	1	5,9	1	33,3
≥2	26	15,6	22	15,0	4	23,5	0	0,0
Residentes (Homens)								
≤ 1	46	27,5	43	29,3	2	11,8	1	33,3
2	60	35,9	54	36,7	6	35,3	0	0,0
>3	61	36,5	50	34,0	9	52,9	2	66,7
Residentes (mulheres)								
1	32	19,2	29	19,7	3	17,6	0	0,0
2	60	35,9	54	36,4	5	29,4	1	33,3
>3	75	44,9	64	43,5	9	52,9	2	66,7

*Domicílios com ambas espécies (n=6) foram contabilizados como *Nm=N. meningitidis*.

APÊNDICE 6 – Características dos núcleos domiciliares com a presença de portadores de *Neisseria* não patogênica

Tabela 1C – Características de moradia dos residentes, segundo a presença de portadores de *Neisseria* não patogênica nos domicílios, Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características	Total n=219		Domicílios sem portadores n=147		Domicílios com um portador de NNP n=61*		Domicílios com dois ou mais portadores de NNP n=11	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Tipo do bairro								
Alta renda	57	26,0	42	28,6	11	18,0	4	36,4
Baixa renda	162	74,0	105	71,4	50	82,0	7	63,6
Via pública								
Pavimentada	198	90,4	133	90,5	55	90,2	10	90,9
Não pavimentada	21	9,6	14	9,5	6	9,8	1	9,1
Tipo								
Casa alvenaria/apartamento	201	91,8	139	94,6	54	88,5	8	72,7
Casa precária/quitinete	18	8,2	8	5,4	7	11,5	3	27,3
Condições de ocupação								
Própria	144	65,8	102	69,4	37	60,7	5	45,5
Não própria	75	34,2	45	30,6	24	39,3	6	54,5
Número de cômodos								
≥ 8	56	25,6	38	25,9	15	24,6	3	27,3
5 a 7	117	53,4	83	56,5	30	49,2	4	36,4
≤ 4	46	21,0	26	17,7	16	26,2	4	36,4
Número de cômodos (dormitórios)								
≥ 3	62	28,3	44	29,9	16	26,2	2	18,2
2	103	47,0	71	48,3	27	44,3	5	45,5
1	54	24,7	32	21,8	18	29,5	4	36,4
Número de moradores								
≤ 3	43	19,6	33	22,4	9	14,8	1	9,1
4	74	33,8	48	32,7	22	36,1	4	36,4
≥ 5	102	46,6	66	44,9	30	49,2	6	54,5
Pessoas por dormitório								
≤ 2	109	49,8	79	53,7	27	44,3	3	27,3
3	75	34,2	51	34,7	20	32,8	4	36,4
≥ 4	35	16,0	17	11,6	14	23,0	4	36,4

*Domicílios com ambas espécies (n=6) foram contabilizados como NNP=*Neisseria* não patogênica.

Tabela 2C – Características sociodemográficas dos domicílios, segundo a presença de portadores de *Neisseria* não patogênica (NNP), Cuiabá (MT), 2016-2017.

Características	Total n=219		Domicílios sem portadores n=147		Domicílios com um portador de NNP n=61*		Domicílios com dois ou mais portadores de NNP n=11	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Residentes < 5 anos								
1	165	75,3	120	81,6	40	65,6	5	45,5
≥2	54	24,7	27	18,4	21	34,4	6	54,5
Residentes 5 a 14 anos								
0	115	52,5	83	56,5	27	44,3	5	45,5
1	75	34,2	46	31,3	25	41,0	4	36,4
≥2	29	13,2	18	12,2	9	14,8	2	18,2
Residentes 15 a 29 anos								
0	68	31,1	47	32,0	20	32,8	1	9,1
1	82	37,4	58	39,5	18	29,5	6	54,5
≥2	69	31,5	42	28,6	23	37,7	4	36,4
Residentes 30 a 49 anos								
0	57	26,0	35	23,8	17	27,9	5	45,5
1	80	36,5	52	35,4	25	41,0	3	27,3
≥2	82	37,4	60	40,8	19	31,1	3	27,3
Residentes 50 e mais								
0	148	67,6	97	66,0	43	70,5	8	72,7
1	44	20,1	28	19,0	14	23,0	2	18,2
≥2	27	12,3	22	15,0	4	6,6	1	9,1
Residentes (Homens)								
≤ 1	64	29,2	43	29,3	20	32,8	1	9,1
2	76	34,7	54	36,7	19	31,1	3	27,3
≥3	79	36,1	50	34,0	22	36,1	7	63,6
Residentes (mulheres)								
1	38	17,4	29	19,7	8	13,1	1	9,1
2	77	35,2	54	36,7	15	24,6	8	72,7
≥3	104	47,5	64	43,5	38	62,3	2	18,2

*Domicílios com ambas espécies (n=6) foram contabilizados como NNP=*Neisseria* não patogênica.

ANEXOS

ANEXO 1 – Termo de Autorização da Secretaria de Atenção Básica do município de Cuiabá-MT

Cuiabá, 30 de abril de 2015

TERMO DE AUTORIZAÇÃO

DA: Diretoria de Atenção Básica/SMS

Prezada Senhora,

Após avaliação do projeto de pesquisa “Efetividade direta da vacina conjugada contra o meningococo C no estado de portador do meningococo C em menores de cinco anos de idade e efeito indireto nos contatos domiciliares”, fica autorizado a realização do projeto na rede de atenção básica de Cuiabá a partir desta data até o dia 31/08/2017.

Sem mais para o momento.

Atenciosamente,

José Ricardo de Amorim Santana
Diretor de Atenção Básica

Silvinha de Figueiredo Gomes
Coordenadora de Atenção Básica

CNPJ: 15.084.333/0001-46

Secretaria Municipal de Saúde-SMS

Rua São Joaquim, N.º 315 - Porto

CEP 76020-700

CUIABÁ — **MT**

Endereço: Rua São Joaquim, 315. Bairro: Porto. Cidade: Cuiabá/MT Fone: 617-7337

ANEXO 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller da Universidade Federal de Mato Grosso

UFMT - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JÚLIO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Efetividade direta da vacina conjugada contra o meningococo C no estado de portador do meningococo C em menores de cinco anos de idade e efeito indireto nos contatos domiciliares.

Pesquisador: OLGA AKIKO TAKANO

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 44626815.8.0000.5541

Instituição Proponente: Instituto de Saúde Coletiva da UFMT

Patrocinador Principal: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso - FAPEMAT
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.616.703

Apresentação do Projeto:

Emenda ao projeto inicialmente aprovado por este CEP.

Objetivo da Pesquisa:

Inclusão do Instituto Adolfo Lutz no estudo.

Inclusão de TCLE para os moradores da casa (núcleo familiar)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As alterações não comprometerão a metodologia do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Inclui Termo de anuência do Instituto Adolfo Lutz e novo TCLE adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Propomos a aprovação das emendas ao projeto original.

Considerações Finais a critério do CEP:

Emendas ao projeto original aprovadas.

Endereço: Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n

Bairro: Alvorada

UF: MT

Telefone: (55)3515-7254

Município: CUIABA

CEP: 78.048-902

E-mail: shirleyfp@bol.com.br

UFMT - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JÚLIO

Continuação do Parecer: 1.616.703

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Emenda.docx	30/06/2016 10:56:16	SHIRLEY FERREIRA PEREIRA	Acelto
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_742966_E2.pdf	24/06/2016 15:39:00		Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Anuencia_Portador_Men_MT_Inst_Adolfo_Lutz.pdf	24/06/2016 15:19:41	OLGA AKIKO TAKANO	Acelto
Outros	Resposta_pendencia_PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1380407_E1.pdf	06/01/2016 00:35:45	OLGA AKIKO TAKANO	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_Lab_HUJM.pdf	06/01/2016 00:34:45	OLGA AKIKO TAKANO	Acelto
Declaração do Patrocinador	DECLARACAO_ABERTURA_DE_CONTA_E_COMUNICACAO_CD.pdf	02/12/2015 22:22:09	OLGA AKIKO TAKANO	Acelto
Declaração do Patrocinador	Gmail_Comunicacao_de_aprovacao.pdf	02/12/2015 22:21:15	OLGA AKIKO TAKANO	Acelto
Declaração do Patrocinador	Gmail_TERMO_DE_CONCESSAO_UNIVERSAL_2015.pdf	02/12/2015 22:20:36	OLGA AKIKO TAKANO	Acelto
Declaração do Patrocinador	Olga_Akiko_Takano.pdf	02/12/2015 22:19:47	OLGA AKIKO TAKANO	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2dez15PROJETO_DETALHADO_meningo_p11.docx	02/12/2015 22:15:11	OLGA AKIKO TAKANO	Acelto
Outros	Resposta ao Parecer Consubstanciado CEP1072631.pdf	13/06/2015 12:58:32		Acelto
Outros	Declaração Lacer MT.pdf	13/06/2015 12:57:12		Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaração_AtBásica_carimbada.pdf	13/06/2015 12:54:55		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	13jun_PROJETO_DETALHADO_meningococo.docx	13/06/2015 12:49:02		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	12jun_Termo_assentimento_comunicantes menor18anos.docx	13/06/2015 12:46:43		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	12jun_TCLE pais_responsáveis de menores.docx	13/06/2015 12:46:29		Acelto

Endereço: Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n

Bairro: Alvorada

UF: MT

Telefone: (65)3615-7254

Município: CUIABÁ

CEP: 78.048-902

E-mail: shirleyfp@bol.com.br

UFMT - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JÚLIO

Continuação do Parecer: 1.616.703

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	12jun_TCLE pais_comunicantes 18_25 anos.docx	13/06/2015 12:46:16		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto Plat Brasil_Oiga.pdf	01/05/2015 02:18:51		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CUIABA, 30 de Junho de 2016

Assinado por:

SHIRLEY FERREIRA PEREIRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n

Bairro: Alvorada

UF: MT

Município: CUIABA

CEP: 78.048-902

Telefone: (65)3615-7254

E-mail: shirleyfp@bol.com.br

CURRÍCULO LATTES

Eliseu Alves Waldman

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8924923035849703>
- Última atualização do currículo em 31/12/2018

Possui graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (1972), residência médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (1973-1976); curso de especialização em Medicina Tropical em 1974; curso de especialização em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (1975); Especialização em Administração Pública pela Fundação do Desenvolvimento Administrativo, FUNDAP (1978-1980); mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo (1982); doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1991) e pós-doutorado no Departamento de Epidemiologia da School of Public Health of the Johns Hopkins University, Baltimore, EUA, como bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2001). É professor do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, atuando na graduação e na pós-graduação como orientador permanente dos Programas de pós-graduação em Saúde Pública e de Epidemiologia, sendo Vice-coordenador do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. É Editor Associado da Revista de Saúde Pública e membro do Comitê Editorial da Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde, do Conselho Editorial da Revista de Direito Sanitário e do Conselho Científico da Revista Cadernos de Saúde Coletiva. Membro da Comissão de Monitoramento e avaliação do conjunto de ações que compõem o Sistema Nacional de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (2006 -), Membro Comitê Estadual de Referência em Doenças Transmissíveis da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (2012 -), Membro do Comitê Regional para a Certificação da Erradicação da Poliomielite para a Região das Américas da Organização Pan Americana da Saúde (2015 -). Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com foco em Epidemiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: epidemiologia, vigilância e controle de doenças infecciosas.

CURRÍCULO LATTES

Olga Akiko Takano

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/4628248112938356>
- Última atualização do currículo em 21/12/2018

Possui graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (1981), Alergista e Imunologista pela ASBAI (2002), Mestrado em Medicina (Pediatria) pela Universidade de São Paulo (1995) e Doutorado em Medicina (Pediatria) pela Universidade de São Paulo (1998). Atualmente é Professor Titular do Depto. de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Saúde Materno-Infantil, atuando principalmente nos seguintes temas: imunodeficiência primária, alergia, febre purpúrica brasileira, conjuntivite bacteriana, asma e haemophilus. Orienta Mestrado e Doutorado em Saúde Coletiva na área de Epidemiologia. Líder do Grupo de Pesquisa Saúde da Criança. Avaliador selecionado para o Banco de Avaliadores do SINAES (2006). Membro do Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM 2001-2008. Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM 2016-2019. Chefe de Depto. de Pediatria 1/novembro/16-9/abril/2018

CURRÍCULO LATTES

Jaqueline Costa Lima

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7857161156063512>
- Última atualização do currículo em 17/01/2019

Possui graduação em Enfermagem pela Universidade Federal de Mato Grosso (2012) e mestrado em Saúde Coletiva (2015) pela mesma instituição. Atualmente, cursa Doutorado em Epidemiologia na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP). Tem experiência na área de Saúde Coletiva, atuando principalmente em epidemiologia, epidemiologia de campo, sistemas de informação, saúde materno-infantil, saúde do idoso e metodologias de pesquisa científica.