

***NEISSERIA MENINGITIDIS* NO RIO GRANDE DO SUL - BRASIL: UMA
COMPARAÇÃO DA EFETIVIDADE VACINAL SOBRE OS SOROGRUPOS MAIS
PREVALENTES**

*NEISSERIA MENINGITIDIS IN RIO GRANDE DO SUL - BRASIL:
COMPARISON OF VACCINE EFFECTIVENESS AMONG THE MOST
PREVALENT SEROGROUPS*

*NEISSERIA MENINGITIDIS EN RIO GRANDE DO SUL - BRASIL: UNA
COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA VACUNACIÓN EN LOS
SEROGRUPOS MÁS PREVALENTES*

Juliana Faggion Lucatelli

RESUMO

A *Neisseria meningitidis* provoca doenças invasivas como a meningite e apresenta seis sorogrupos patogênicos. A forma de combater sua propagação é através da vacinação, já implantada desde 2010 no SUS para menores de 1 ano e em 2017 para adolescentes. O objetivo deste trabalho é comparar a efetividade vacinal sobre os sorogrupos e sorotipos mais prevalentes de *N. meningitidis* no RS. Métodos: A coleta de dados se deu através de banco de dados apresentando os sorogrupos e sorotipos de cada amostra durante o período de 2009 a 2021. Os dados secundários fornecidos pelo Instituto Adolfo Lutz foram analisados através de análise descritiva simples. Resultados: Observando os resultados até 2012 o sorogrupo mais frequente era B e a partir de 2014 passou a ser o C, seguido do W. Já dos 20 diferentes sorotipos conhecidos o 23 foi o mais frequente. Em 2009 e 2010 a frequência de casos em menores de um ano era de 40% e 28,6%, respectivamente. Desde 2010 a frequência do sorogrupo B é a maior em menores de um ano. A partir de 2017, em menores de quinze anos houve uma redução no número de casos por C. Conclusões: Os dados demonstram que a vacinação está sendo efetiva, sendo agora o B o responsável pela maioria de casos em menores de um ano. Nesta patologia não existe imunidade de rebanho. Para que as vacinas sejam ainda mais eficientes, e atinjam a população adequada, um panorama do sorogrupo e sorotipo mais frequentes no RS se fez necessário.

Palavras-chaves: *Neisseria meningitidis*, sorogrupo, esquema de vacinação.

ABSTRACT

Neisseria meningitidis causes invasive diseases, such as meningitis, and is subdivided into six pathogenic serogroups. Control of its propagation happens through vaccination, which is in operation since 2010, in the universal health system of Brazil (SUS), for children under one year old and since 2017 for teenagers. The objective of this study is to compare the vaccine effectiveness among the most prevalent serogroups and serotypes of *N. meningitidis* in the state of Rio Grande do Sul (RS). Methods: Data were collected from a database containing serogroups and serotypes of all collected samples between 2009 and 2021. Secondary data provided by Instituto Adolfo Lutz were analyzed using simple descriptive analysis. Results: Observing the results until 2012, the most frequent serogroup was serogroup B, and from 2014 onwards, serogroup C, followed by serogroup W. From the 20 different known serotypes, serotype 23 was the most frequent. In 2009 and 2010, the frequency of cases in <1 year-old children was 40% and 28.6%, respectively. Since 2010, the frequency of serogroup B is the highest in <1 year-old children. From 2017, there was a reduction in serogroup C among <15 year-old people. Conclusions: Data demonstrate that vaccination has been effective, so that serogroup B is now responsible for the majority of cases in <1 year-old children. Regarding this disease, herd immunity is not observed. In order to vaccines get even more efficient, an overview of the most frequent serogroup and serotype in RS was necessary, so that they can reach the correct population.

Keywords: *Neisseria meningitidis*, serogroup, immunization Schedule.

RESUMEN

Neisseria meningitidis causa enfermedades invasivas como la meningitis y tiene seis serogrupos patógenos. La forma de combatir su propagación es a través de la vacunación, ya implementada desde 2010 en el SUS para niños menores de 1 año y en 2017 para adolescentes. El objetivo de este estudio es comparar la efectividad de la vacuna en los serogrupos y serotipos más prevalentes de *N. meningitidis* en RS. Métodos: la recolección de datos se realizó a través de una base de datos que presenta los serogrupos y serotipos de cada muestra durante el período de 2009 a 2021. Los datos secundarios proporcionados por el Instituto Adolfo Lutz se analizaron mediante análisis descriptivo simple. Resultados: Observando los resultados hasta el 2012, el serogrupo más frecuente fue el B y a partir del 2014 pasó a ser el C, seguido del W. De los 20 serotipos diferentes conocidos, 23 fue el más frecuente. En 2009 y 2010, la frecuencia de casos en menores de un año fue de 40% y 28,6%, respectivamente. Desde 2010, la frecuencia del serogrupo B es la más alta en niños menores de un año. A partir de 2017 hubo una reducción en el número de casos de C en menores de quince años Conclusiones: Los datos muestran que la vacunación está siendo efectiva, siendo B la responsable de la mayoría de casos en menores de un año de edad. En esta patología no hay inmunidad de rebaño. Para que las vacunas fueran aún más eficientes y llegaran a la población adecuada, era necesaria una descripción general del serogrupo y serotipo más frecuente en RS.

Palabras clave: *Neisseria meningitidis*, serogrupo, calendario de vacunación.

1. INTRODUÇÃO

A *Neisseria meningitidis* é uma bactéria que provoca doenças invasivas, normalmente com evolução aguda, com variações sazonais ou de surto e muitas vezes ocorrem repentinamente, progredindo para óbito^{1,2}. A *N. meningitidis* coloniza, em cerca de 10% das pessoas na nasofaringe, sem causar dano ao hospedeiro^{1,3}. Porém, quando invasiva, tem alta taxa de letalidade (50-80%), principalmente, nos casos de meningite bacteriana, sendo o agente mais prevalente dessa patologia^{4,5}. Além da meningite, a *N. meningitidis* pode causar pneumonia, choque séptico, púrpura fulminante, artrite e pericardite¹. Muitos dos pacientes quando recuperados ficam com sequelas permanentes, sendo considerada um sério problema de saúde pública^{1,2,3,6}. A maior taxa de incidência de Doença Meningocócica (DM) por 100.000 habitantes das Américas do Sul é no Brasil. Em 2012, a maior taxa de letalidade foi no Chile 27%, seguido pelo Brasil 20%¹. E é mais alta entre adolescentes e adultos, cerca de 40%². A DM acomete indivíduos de todas as faixas etárias, mas a incidência é maior entre crianças menores de 5 anos de idade^{5,6}.

O processo invasivo dessa bactéria pode ocorrer da seguinte forma: a bactéria aderida a células epiteliais não ciliadas é fagocitada e quando sobrevive a esse processo do sistema imunológico, passa pela célula fagocitária e atinge a corrente circulatória⁷. Isso explica a ocorrência da patologia entre 6 meses a 2 anos de idade, pois corresponde ao tempo de perda dos anticorpos transplacentários e à aquisição dos anticorpos naturalmente adquiridos. Nas crianças com doença meningocócica, 30 a 50% têm apenas meningite, 7 a 10% apresentam apenas sinais de sepse e 40% apresentam as duas patologias. No líquido é apresentado número aumentado de leucócitos polimorfonucleares, baixos níveis de glicose e elevados níveis de proteínas⁷.

Essa bactéria apresenta membrana interna e externa. Suas cepas patogênicas têm membrana externa circundada por uma cápsula polissacarídica⁷. Essa cápsula contém antígenos de superfície altamente variáveis e com maior expressão que dão origem a 13 diferentes sorogrupos^{1,6}. Seis deles são patogênicos (A, B, C, Y, X e W) e cinco prevalentes na região da América Latina (A, B, C, Y e W)^{1,2}. Nas últimas três décadas, a DM foi causada no Brasil, principalmente pelas cepas dos sorogrupos B e C⁸. Os sorogrupos mais frequentes

entre os casos de DM foram C no Brasil (2007-2010) e México (2005-2016), W no Chile (2012-2018) e B na Argentina (2012-2015)¹.

A membrana externa contém número limitado de proteínas e como é expressa na maioria das cepas meningocócicas constitui-se em potencial componente de vacinas, mesmo que a variabilidade seja um fator limitante⁷. Vacinas contra os sorotipos A, C, Y e W foram introduzidas nas décadas de 70 e 80⁷. As vacinas polissacarídicas foram efetivas em adultos e crianças maiores de 2 anos. Já as contra os sorogrupos A e C se mostraram ineficazes em crianças menores de 2 anos devido a ausência de resposta a antígenos T⁷. Com a produção das vacinas conjugadas, unindo componentes da cápsula e proteínas da toxina diftérica mutante ou toxóide tetânico, conseguiram uma resposta T-dependente além de induzir formação de linfócitos B de memória⁷. Isso foi observado inclusive em crianças menores de 2 anos². Atualmente, estão licenciadas no Brasil três vacinas conjugadas contra o sorogrupo C¹. Desde o final de 2013, duas novas vacinas baseadas em proteínas contra o sorogrupo B foram licenciadas na Europa e Américas⁸. A vacina para meningite B só está disponível na rede privada. Em 2010, o Brasil foi o primeiro país da América Latina a introduzir a vacina contra meningite C no Programa Nacional de Imunização, onde o público-alvo era menores de 1 ano e reforço com 1 ano^{5,6}. Em 2017, adolescentes começaram a ser imunizados e de 11-14 anos em março 2018⁵. A introdução da vacina conjugada Meningite C reduziu substancialmente a taxa de morbidade e mortalidade, principalmente em crianças menores de 5 anos^{2,5,9}.

Nesse sentido, a observação permanente de variações epidemiológicas que ocorrem no processo de mudança dos fatores condicionantes e determinantes é fundamental para prever tendências que determinem a tomada de decisão em saúde pública. Estes fatores contribuem diretamente na circulação de diferentes estirpes patogênicas, que por sua vez, impactam nos efeitos da vacinação sobre a população. A vigilância epidemiológica, por muitos anos, era relacionada somente à caracterização dos isolados, mas hoje tem se visto que os sorogrupos apresentam elevada recombinação genética, mostrando a importância da vigilância epidemiológica e genômica^{10,11}. Desta forma, o presente estudo tem por objetivo estimar a frequência dos sorogrupos e sorotipos de *Neisseria meningitidis* em casos de meningite ocorridos no Rio Grande do Sul no período de 2009 a 2021.

2. MÉTODOS

Este estudo possui caráter descritivo retrospectivo, construído a partir de dados secundários fornecidos pelo Instituto Adolfo Lutz (IAL) ao Laboratório de Bacteriologia de Referência Estadual do Rio Grande do Sul (LACEN/RS), Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética (Parecer 5.660.838). Foram incluídos no estudo casos diagnosticados no período compreendido entre 2009 e 2021 que foram enviados para o LACEN/RS em cultura de líquido, hemoculturas ou aspirado traqueal, um total de 385 amostras de pacientes. A bactéria isolada, confirmada por provas bioquímicas e coloração de Gram, teve sua cepa enviada para o Instituto Adolfo Lutz para ser sorotipada. Esses resultados foram compilados em planilhas que foram estruturadas de informações dos casos de meningite causada por *Neisseria meningitidis* confirmados e sorotipados durante o período de 2009 a 2021, no Rio Grande do Sul. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: casos ocorridos fora da temporalidade, duplicatas, não genogrupo, demais bactérias do gênero *Neisseria* ou cepas mortas, ficando no final com número amostral de 324 cepas para análise. Desta forma, os dados foram agrupados por nome, sexo, idade, sorogrupo e sorotipo em planilha de Excel. Através de cruzamento de dados foram produzidas análises de frequência. Assim, cada período selecionado (2009-2021) pode ser analisado separadamente e em conjunto, cruzando com intervalos de idade e demais variáveis como período de início vacinal.

3. RESULTADOS

Observando a tabela 1 dos sorogrupos, até 2012 o sorogrupo mais frequente era o B (56%). Em 2013 a frequência do sorogrupo B foi similar a do sorogrupo C, respectivamente 33,3 e 36,7. Mas foi em 2014 que o sorogrupo C passou a ser o mais prevalente (54,5%). O terceiro sorogrupo é o W que varia entre 8 a 25%. Casos de Y iniciam em 2011 com um caso a dois por ano. Ocorreram apenas 2 casos no ano de 2016 do sorogrupo X e, até então, não foi observado casos pelo sorogrupo A na população estudada.

TABELA 1. NÚMERO TOTAL E FREQUÊNCIA DOS SOROGRUPOS NOS ANOS DE 2009-2021 NO RIO GRANDE DO SUL

Ano/Sorogrup o	B		C		W		Y		X		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
2009	2	40,0	2	40,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	5
2010	21	60,0	5	14,3	9	25,7	0	0,0	0	0,0	35
2011	15	75,0	4	20,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0	20
2012	14	56,0	3	12,0	6	24,0	2	8,0	0	0,0	25
2013	10	33,3	11	36,7	7	23,3	2	6,7	0	0,0	30
2014	7	21,2	18	54,5	8	24,2	0	0,0	0	0,0	33
2015	11	22,4	30	61,2	7	14,3	1	2,0	0	0,0	49
2016	3	10,0	21	70,0	3	10,0	1	3,3	2	6,7	30
2017	2	8,3	19	79,2	2	8,3	1	4,2	0	0,0	24
2018	7	18,9	23	62,2	5	13,5	2	5,4	0	0,0	37
2019	5	20,0	16	64,0	2	8,0	2	8,0	0	0,0	25
2020	2	33,3	3	50,0	0	0,0	1	16,7	0	0,0	6
2021	2	40,0	2	40,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	5
Total	101	31,7	157	49,2	51	16,0	13	4,1	2	0,6	319

*Nessa tabela não foi colocado o sorogrupo A, pois não apresentou nenhum caso de 2009-2021.

Quanto aos sorotipos (Tabela 2), no estado do Rio Grande do Sul pode-se observar 20 diferentes. São 138 casos (42,6%) do sorotipo 23 de 2009 a 2021 no Rio Grande do Sul, em 2017 foram 79,2% desse sorotipo. Seguido por 59 casos (18,2%) do sorotipo 2a; 34 (10,5%) do 4,7; 16 (5,0%) do 19,1; 16 (4,9%) do 19 e 15 (4,6%) do 19,7. Neste período os demais sorotipos tiveram frequência menor que 1,2% na população do Rio Grande do Sul.

TABELA 2. NÚMERO TOTAL E FREQUÊNCIA DOS DIFERENTES SOROTIPOS NOS ANOS DE 2009-2021 NO RIO GRANDE DO SUL.

Ano/ Subtipos	2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
4,7	1	20,0	10	28,6	6	30,0	1	4,0	6	20,0	2	6,1	3	6,1
2a	1	20,0	7	20,0	0	0,0	6	24,0	8	26,7	10	30,3	8	16,3
19	0	0,0	0	0,0	2	10,0	3	12,0	0	0,0	2	6,1	5	10,2
19,1	0	0,0	8	22,9	0	0,0	2	8,0	1	3,3	0	0,0	1	2,0
23	2	40,0	4	11,4	3	15,0	3	12,0	11	36,7	15	45,5	27	55,1
7	0	0,0	1	2,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2c	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
19,7	0	0,0	2	5,7	2	10,0	4	16,0	0	0,0	2	6,1	1	2,0
Outros sorogrupos *	1	20,0	3	8,6	7	35,0	6	24,0	4	13,3	2	6,1	4	8,2
Total	5		35		20		25		30		33		49	

Ano/ Subtipos	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
4,7	2	6,7	0	0,0	2	5,4	1	4,0	0	0,0	0	0,0	34	10,5
2a	3	10,0	2	8,3	9	24,3	4	16,0	0	0,0	1	20,0	59	18,2
19	0	0,0	0	0,0	2	5,4	1	4,0	0	0,0	1	20,0	16	4,9
19,1	0	0,0	2	8,3	2	5,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	16	4,9
23	21	70,0	19	79,2	18	48,6	10	40,0	3	50,0	2	40,0	138	42,6
7	2	6,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	16,7	0	0,0	4	1,2
2c	1	3,3	1	4,2	1	2,7	1	4,0	0	0,0	0	0,0	4	1,2
19,7	1	3,3	0	0,0	1	2,7	1	4,0	1	16,7	0	0,0	15	4,6
Outros sorogrupos *	0	0,0	0	0,0	2	5,4	7	28,0	1	16,7	1	20,0	38	11,7
Total	30		24		37		25		6		5		324	100,0

*Outros sorogrupos: Todos os sorogrupos cuja frequência foi menor que 1% no total, incluindo os NT (Não tipados). Esses sorogrupos são: 2b; 15; 4; 4,7,1; 10; 19,4; 22; 17; 17,7; 4,10; 19,10; 19,4,1; 21.

Observando a Tabela 3 em 2009 e 2010 a frequência de casos na população menor que 1 ano era alta, 40% e 28,6%, respectivamente. De 2013 em diante, a porcentagem de maiores

de 11 anos de idade ficou acima de 50% se mantendo constante. Exatamente quando a frequência de casos do sorotipo C aumentaram. Em 2016 a população acima de 11 anos teve 70% dos casos de DM. Entre os anos de 2013 a 2019 crianças com idade menor que um ano tiveram frequência aproximadamente 20%. Os anos de 2020 e 2021 teve casos apenas em crianças menores de 1 ano e maiores de 11 anos, períodos em que a vacinação é menor, devido pandemia.

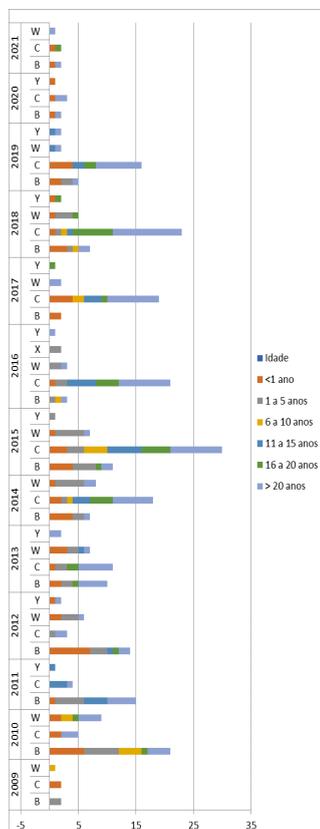
TABELA 3 – VALOR E FREQUÊNCIA DE CASOS DE DM POR IDADE NOS ANOS 2009 A 2021 NO RIO GRANDE DO SUL.

Idade/Ano	2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<1 ano	2	40,0	10	28,6	1	5,0	10	40,0	6	20,0	7	21,2	8	16,3
1 a 5 anos	2	40,0	6	17,1	5	25,0	7	28,0	6	20,0	8	24,2	13	26,5
6 a 10 anos	1	20,0	6	17,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,0	4	8,2
> 11 anos	0	0,0	13	37,1	14	70,0	8	32,0	18	60,0	17	51,5	24	49,0
Total	5		35		20		25		30		33		49	

Idade/Ano	2016		2017		2018		2019		2020		2021	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<1 ano	1	3,3	6	25,0	6	16,2	6	24,0	3	50,0	2	40,0
1 a 5 anos	7	23,3	0	0,0	5	13,5	2	8,0	0	0,0	0	0,0
6 a 10 anos	1	3,3	2	8,3	2	5,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
> 11 anos	21	70,0	16	66,7	24	64,9	17	68,0	3	50,0	3	60,0
Total	30		24		37		25		6		5	

A Figura 1 demonstra que em 2014 os casos de DM por sorogrupo C eram altos em pacientes maiores de 11 anos. Desde 2010 a frequência do sorogrupo C em menores de 1 ano é menor do que o sorogrupo B, exceto em 2017 e 2019, que essa frequência se inverteu. A partir de 2017, na idade de menores de 15 anos teve uma redução importante no número de casos por meningo C.

FIGURA 1 – FREQUÊNCIA DE SOROGRUPOS POR IDADE ENTRE OS ANOS DE 2009 E 2021.



*Os sorogrupos que não aparecem na figura em determinado ano são porque não apresentaram nenhum caso naquele ano.

4. DISCUSSÃO

Em 2006, a taxa de incidência de Doença Meningocócica Invasiva (DMI) por 100.000 habitantes no Brasil foi a maior da América Latina, sendo considerada uma doença de notificação compulsória em todos os países dessa região do continente americano¹. No Brasil, as amostras são encaminhadas aos LACENs para serem genotipadas. O sorotipo da *N. meningitidis* é determinado pela cápsula polissacarídica, o sorotipo pela proteína B e o sorosubtipo pela proteína PorA⁷. Na América Latina, o sorotipo B e C são a causa da maioria das DM². No Brasil de 2007 a 2010 o sorotipo mais frequente era o C, o aumento deste sorotipo iniciou-se em 2002¹. No Rio Grande do Sul, ele só passou a ser o primeiro em número de casos de DM em 2014. O sorotipo B era o maior causador de casos esporádicos, doença endêmica e surtos prolongados em vários países, inclusive no Brasil,

causando altas taxas de morbidade e mortalidade⁷. No Brasil, as cepas meningocócicas B diminuíram de 74,5% em 2000 para 25,7% em 2008, correspondendo para um declínio de 0,54 para 0,14 por 100.000 habitantes na incidência média anual de doença⁸. O sorogrupo B é o mais frequente na Argentina e Uruguai e devido o Rio Grande do Sul ter divisa com esses países, pode ser o motivo do B ter se mantido mais frequente durante mais anos do que o apresentado no restante do Brasil. Já que em todo o Brasil houve redução da doença MenB^{1,5,8,12}. Pois no estudo ao DataSUS que De Lemos e colaboradores (2020) fizeram o sorogrupo C só ultrapassou o B em 2014 na Região Sul, concordando com nosso estudo no Estado do RS⁸. O antígeno NadA bastante conservado nos sorogrupos B e C, está presente na maioria dos isolados pertencentes a linhagens hipervirulentas, pois está envolvido na adesão e invasão às células hospedeiras¹³. Isso corrobora com nosso estudo, uma vez que os sorogrupos B e C são os mais frequentes nas DMI apresentadas no Rio Grande do Sul, bem como na América Latina¹⁴.

O sorogrupo W passou a ser considerado como potencial responsável por surtos e epidemias a partir do surto ocorrido em 2000 na Arábia Saudita e na última década tem aumentado sua frequência em países da América Latina. Entre 2011 a 2012 houve um aumento acentuado das taxas de letalidade da linhagem hiper virulenta W ST-11 no Chile^{1,7}. No Brasil continua sendo uma importante causa de DM com 748 casos relatados entre 2005-2018⁵. Em Santa Catarina foi o causador mais prevalente de DM em 2018. E se apresenta como o terceiro sorogrupo mais frequente no Rio Grande do Sul. O número de casos desencadeados pelo sorogrupo Y vem aumentando na América Latina entre 2000 a 2006, variando de 3,6% a 50% e se apresenta de forma permanente em baixo número de casos, com prevalência variando de 2 a 16,7% aqui no Estado^{1,12}. Em 2006, o sorogrupo Y foi observado em valores comparáveis aos de sorogrupos C e W na Argentina^{1,12}. O sorogrupo X tem causado surtos localizados em partes da África subariana e apresenta casos isolados no estado do Rio Grande do Sul¹⁵. O que ressalta que os efeitos da globalização aumentam a possibilidade de que sorogrupos prevalentes em determinados continentes possam chegar mais rapidamente em outros. O sorogrupo A foi erradicado na última década em países da América Latina e no Rio Grande do Sul, entre 2009 e 2021 não foi demonstrado nenhum caso².

O sorotipo mais prevalente é o 23. As vacinas baseadas em PorA não conferem proteção heteróloga, a proteção é específica para cada tipo de PorA, o que dificulta sua utilização em populações cuja diversidade de tipos de PorA é alta¹⁶.

Um grande avanço na prevenção da DM foi o desenvolvimento de vacinas conjugadas, unindo componentes da cápsula polissacarídica e proteínas (toxina diftérica mutante não toxina CRM197 ou toxóide tetânico)⁷. Em 2006, foram licenciadas no Brasil três vacinas conjugadas contra o sorogrupo C, duas nas quais o polissacarídeo capsular é conjugado à toxina diftérica mutante (MCC-CRM197) e outra na qual a conjugação é feita com o toxóide tetânico (MCC-TT)⁷. No Brasil houve um declínio da incidência e mortalidade por DM após a introdução da vacina para MenC⁵. Mesmo com a cobertura vacinal não se reduziu a presença de DM por Meningo C, pelo contrário, sua incidência aumentou no Rio Grande do Sul. Segundo Nunes e colaboradores (2021) esta mudança foi associada com o surgimento de clones hipervirulentos específicos do sorogrupo C⁵. Porém, observamos um aumento no número de casos entre pessoas maiores de 11 anos de idade, ou seja, crianças que não haviam sido vacinadas com Meningocócica C conjugada. Enquanto isso, o número de casos entre menores de 1 ano reduziu, mostrando a eficiência da vacinação. Em 2017 a redução foi entre menores de 15 anos, bem o ano que iniciou a vacinação em adolescentes. Conforme Andrade e colaboradores (2017), após a introdução da vacinação MCC foi considerada altamente eficaz no Brasil na redução de DMI causada pelo sorogrupo C em bebês, o que assenta com nosso estudo¹⁷. A vacina parece ser bastante efetiva em crianças, porém não é observada a imunidade de rebanho, tão comum em outras patologias. Isso não está em acordo com o estudo de Borrow e colaboradores (2013), mas concorda com o estudo de Nunes e colaboradores (2021)⁵, já que no Sudeste do Brasil a incidência e mortalidade entre crianças de 5 a 9 anos e de 10 a 14 anos foi maior que em outras regiões, mostrando que não teve evidência de qualquer proteção de rebanho¹⁸, bem como nosso estudo. No Brasil, após a introdução da vacina MCC houve uma queda de 1,54 por 100.000 em 2010 para 0,54 por 100.000 habitantes em 2018, isso não foi observado no Rio Grande do Sul.

Em 2020 e 2021, houve uma grande queda no número de casos de DM por *N. meningitidis*. A subnotificação de casos por conta da pandemia é uma das hipóteses, bem como aconteceu nos casos de Dengue, por exemplo¹⁹. A queda do sorogrupo B está relacionada à vacinação, mesmo que para este estudo o decréscimo só ocorreu a partir de 2014, pois passou a ser disponibilizado no mercado diferentes vacinas de vesículas de membrana externa não capsular e vacinas baseadas em proteínas recombinantes^{20,21}. Desde o final de 2013, duas novas vacinas baseadas em proteínas contra o sorogrupo B foram licenciadas nas Américas⁸.

A subnotificação de casos envolvendo *N. meningitidis* é uma limitação importante neste estudo. Embora os hospitais sejam orientados pelo LACEN/RS a enviar amostras positivas de meningites – seja fúngica, viral ou bacteriana -, muitos acabam por realizar os exames internamente em seus laboratórios e não encaminham para o Laboratório de Referência, que faz a confirmação e pesquisa de sorotipo e sorogrupo. Ne pandemia de COVID-19, causada pelo vírus Sars-Cov-2, intensificou a subnotificação dos demais agravos, mas também diminuiu a circulação de outros micro-organismos devido o isolamento social. Desta forma, estudos epidemiológicos pós-pandemia são importantes para avaliar possíveis mudanças no perfil epidemiológico e transmissional dessa bactéria. Este estudo também pode contribuir com pesquisadores e indústrias farmacêuticas na fabricação de vacinas para Meningo C que tenham em sua formulação protéica do sorotipo 23, produzindo assim uma maior eficácia nas defesas imunológicas dos vacinados.

5. CONCLUSÃO

Os estudos epidemiológicos são importantes para melhorar o permanente estudo e vigilância da dinâmica de *N. meningitidis*, contribuindo para a detecção de cepas que podem mudar em diferentes populações, regiões e ao longo do tempo. Este estudo teve como objetivo avaliar o perfil epidemiológico da DMI no Rio Grande do Sul.

Nosso estudo mostrou que a vacinação é potencialmente importante para evitar a incidência de casos de DM, uma vez que não apresenta dados sobre imunidade de rebanho para essa doença. Conseguimos observar distintamente as idades em que a prevalência foi menor, como em 2010 com o início da vacinação, em que o número de casos das crianças entre 1 a 5 anos nos anos de 2011 a 2015 reduziu e teve uma frequência inferior a 9% em crianças de idade entre 6 a 10 anos a partir de 2016. Em 2018, o número de casos reduziu em pessoas acima de 11 anos, ano em que a vacina começou a ser distribuída a partir desta faixa etária. Sendo assim, a idade e as campanhas de vacinação foram pontos determinantes para reduzir a prevalência com o passar dos anos.

Até 2014, o Estado do Rio Grande do Sul teve - por mais tempo que o restante do país - prevalência maior de Meningo B do que Meningo C. Isso ocorreu, muito provavelmente, pois seu território fica próximo de país da América Latina com alta incidência desse sorogrupo.

Mostrar que o sorotipo mais frequente é o 23, demonstra uma necessidade de vacinas que sejam específicas não apenas para o sorogrupo mas também com ativação de anticorpos para esse sorotipo, tornando-as mais eficazes.

6. AGRADECIMENTOS

Agradeço a oportunidade de aprendizado me dada por Sérgio Colleto e Maria Cristina Cecconi por todo ensinamento, paciência e auxílio em todos os momentos para que esse trabalho se tornasse realidade. Agradeço também ao CEVS por permitir o uso dos dados e ao Instituto Adolfo Lutz pela análise.

7. REFERÊNCIAS

1. Presa JV, Abalos MG, Almeida RS, Cane A. Carga epidemiológica da doença meningocócica na América Latina: uma revisão sistemática da literatura. *Int J Infect Dis.* 2019 Agosto; 85:37-48.
2. Sáfadi MAP, Valenzuela MT, Carvalho AF, De Oliveira LH, Salisbury DM, Andrus JK. Knowing the scope of meningococcal disease in Latin America. *Rev Panam Salud Publica.* 2017; 41:e118.
3. Nguyen N, Ashong D. Neisseria Meningitidis. *StatPearls [Internet].* Jul 2021.
4. Schoen C, Joseph B, Claus H, Vogel U, Frosch M. Living in a changing environment: insights into host adaptation in Neisseria meningitidis from comparative genomics. *Int J Med Microbiol.* 2007 Novembro; 297(7-8):601-13.
5. Nunes AA, De Abreu ADJL, Cintra O, Cintra MACT, Coelho EB, De Barros ENC. Meningococcal disease epidemiology in Brazil (2005-2018) and impact of MenC vaccination. *Vaccine.* 2021;39(3):605-16.
6. Heuert A, Soares ALB, Silveira MM. Incidência da Doença Meningocócica no Rio Grande do Sul entre 2014 a 2018. *Vittalle – Rev Ciên da Saúde.* 2020;32(1): 76-80.
7. Weidlich L. Caracterização molecular de cepas de meningococo circulantes no Rio Grande do Sul e detecção de Neisseria meningitidis por PCR em tempo real [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

8. De Lemos APS, Sacchi CT, Gonçalves CR, Camargo CH, Andrade AL. Genomic surveillance of *Neisseria meningitidis* serogroup B invasive strains: Diversity of vaccine antigen types, Brazil, 2016-2018. *PLoS One*. 2020 Dezembro;15(12):e02433752020.
9. Strelow VL, Miranda ÉJ, Kolbe KR, Framil JV, Oliveira AP, Vidal JE. Meningococcal meningitis: clinical and laboratorial characteristics, fatality rate and variables associated with in-hospital mortality. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Novembro;74(11):875-880. PMID: 27901251.
10. Moura ARSS. Caracterização genética de cepas de *Neisseria meningitidis* isoladas de portadores assintomáticos de 11 a 19 anos de idade residentes em Salvador, BA [dissertação]. Salvador (Bahia): Fundação Oswaldo Cruz; 2017.
11. Nunes LS. Tipagem molecular para caracterização de surtos relacionados a isolados de *Neisseria meningitidis* do Rio Grande do Sul [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
12. Peterson ME, Li Y, Bitá A, Moureau A, Nair, HK, Moe H, et al. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J Glob Health*. 2019 Junho;9(1):010409. PMID: 30603079.
13. Comanducci M, Bambini S, Brunelli B, Adu-Bobie J, Aricò B, Capecchi B, et al. NadA novel vaccine candidate of *Neisseria meningitidis*. *J Exp Med*. 2002 Junho; 195(11):1445-54.
14. Sáfiadi MAP, Berezin EM, Arlant LH. Meningococcal Disease: Epidemiology and Early Effects of Immunization Programs. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014 Junho;3(2):91-3.
15. Stephens, DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Meningococcal Disease: Epidemiology and Early Effects of Immunization Programs. 2007 Junho;369(9580):2196-210.
16. Tappero JW, Lagos R, Ballesteros AM, Plikaytis B, Williams D, Dykes J, et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile. *JAMA*. 1999 Abril;281(16):1520-7.
17. Andrade AL, Minamisava R, Tomich LM, Lemos AP, Gorla MC, Brandileone MCC, et al. Impact of meningococcal C conjugate vaccination four years after introduction of routine childhood immunization in Brazil. *Vaccine*. 2017 Abril;35(16):2025-33.

18. Borrow R, Abad R, Trotter C, van der Klis FRM, Vazquez JA. Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. *Vaccine*. 2013 Setembro;31:4477–86.
19. Mascarenhas MDM, Batista FMA, Rodrigues MTP, Barbosa OAA, Barros VC. Simultaneous occurrence of COVID-19 and dengue: what do the data show? *Cad Saúde Pública*. 2020 Junho;36(6):e00126520.
20. Tan LKK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1511-20.
21. Christodoulides M, Heckels J. Novel approaches to *Neisseria meningitidis* vaccine design. *Pathog Dis*. 2017 Abril;75(3).