

Fatores de risco para a doença Meningocócica

Risk Factors for Meningococcal Disease

Milena Moreira Ervati¹, Regina Célia de Souza Campos Fernandes²

¹ Aluna do 6º Ano do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Campos, RJ.

² Médica Pediatra, Mestre e Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Professora da Disciplina de Pediatria da Faculdade de Medicina de Campos, Campos dos Goytacazes, RJ.

RESUMO

Introdução: A doença meningocócica é uma infecção bacteriana aguda, causada pela *Neisseria meningitidis*. As apresentações clínicas vão desde a forma assintomática até a meningite e sepse.

Objetivo: Avaliar os fatores de risco da doença meningocócica.

Métodos: Uma revisão de literatura sobre o assunto, incluindo artigos científicos indexados no banco de dados PubMed-MEDLINE, no período de 1997 a 2007 e livros de referência em Infectologia e Clínica Médica.

Resultados: Os fatores de risco para a doença meningocócica podem ser individuais, como: a deficiência de componentes terminais do sistema complemento, a deficiência da imunidade humoral, a baixa idade; mas também gerais como: aglomerados em locais fechados, a exposição ao tabaco e os meses frios do ano. A colonização do trato respiratório superior constitui o foco a partir do qual ocorre a disseminação do organismo.

Conclusão: Apesar do conhecimento abrangente dos aspectos epidemiológicos, patogenia, fatores de risco e dos avanços em diagnóstico, tratamento e prevenção da doença meningocócica, esta continua sendo uma importante causa de meningite e sepse. A vacinação de rotina da população geral com a vacina conjugada, e quando esta não é possível, dos indivíduos com alto risco é uma medida eficaz de saúde pública, assim como a quimioprofilaxia para os contactantes íntimos. O estudo dos fatores de risco traz contribuição importante para a melhor compreensão da doença.

Descritores: doença meningocócica, fatores de risco, portador assintomático.

ABSTRACT

Introduction: The meningococcal disease is an acute bacterial infection caused by *Neisseria meningitidis*. Its clinical manifestations may vary from an asymptomatic form to meningitis and sepsis.

Objective: To evaluate risk factors for meningococcal disease.

Methods: A review of medical literature on the subject, using scientific review articles from Pubmed-MEDLINE archives published in the period of 1997 to 2007 and reference books on Internal Medicine and Infection.

Summary of the findings: The risk factors for meningococcal disease can be individualized as deficiency of terminal complement components, deficiency of humoral immunity, and young age, but also general as crowded living conditions, exposure to tobacco smoke and cold months of the year. The colonization of upper respiratory tract is the focus for the organism dissemination.

Conclusions: Despite of extensive understanding of the epidemiologic features, pathogenesis, risk factors, advances in diagnosis, treatment and prevention of meningococcal disease, this illness remains a leading cause of meningitis and sepsis. The routine vaccination of general population with conjugated vaccine, the vaccination of high-risk individuals, when this vaccine is not available for the general population, and chemoprophylaxis of close contacts are effective public health strategies. The study of these risk factors brings an important contribution for a better understanding of this disease.

Keywords: meningococcal disease; epidemiologic features; asymptomatic carrier

INTRODUÇÃO

A doença meningocócica é uma infecção bacteriana aguda, rapidamente fatal, causada pela *Neisseria meningitidis*. Esta bactéria é considerada um patógeno respiratório e a dispersão se dá através de aerossol. As apresentações clínicas vão desde a forma assintomática até a meningite e sepse (meningococcemia) ¹.

Os meningococos, de acordo com as diferenças antigênicas dos seus polissacarídeos capsulares e das membranas protéicas externas, podem ser classificados em vários sorogrupos. Porém, os que mais frequentemente causam doença são o A, o B, o C, o Y e o W135 ^{1,2,3,4,5}.

Essa infecção é uma importante causa de mortalidade e morbidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento¹. As elevadas taxas de ocorrência se devem, em parte, à pobreza, à concentração demográfica, às condições precárias de saneamento e à desnutrição. É um problema de saúde pública, especialmente em algumas regiões, como na área hiperendêmica da África ^{3,4}.

Estima-se a ocorrência de pelo menos 500.000 casos da doença por ano no mundo, com cerca de 50 mil óbitos ². O coeficiente médio de incidência da doença meningocócica no Brasil foi de 3,32 por 100.000 habitantes, no período de 1994 a 2003, segundo os últimos dados do SINAM ⁵.

O caráter epidêmico e a alta letalidade desta infecção impõem notificação imediata. A vacina meningocócica polissacarídica tem eficácia limitada no grupo de maior risco de infecção, crianças menores de 2 anos⁵. Mais recentemente, a imunização com a vacina conjugada contra o meningococo C, de alta imunogenicidade, T-dependente, indutora de memória imunológica e de resposta anamnésica foi incluída nas indicações dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES), podendo ser aplicada a partir dos 2 meses de idade nas seguintes indicações:

imunodeficiências congênitas da imunidade humoral ou de complemento, imunodeficiência da lecitina fixadora de manose e implante de cóclea⁶.

FISIOPATOLOGIA

O ser humano é o único reservatório natural da *Neisseria meningitidis* e a nasofaringe é a região colonizada pelo meningococo. No entanto, apenas uma minoria destas bactérias isoladas causa doença invasiva, a qual ocorre em menos de 1% dos infectados ^{1,2}.

Cerca de 10% dos adolescentes e adultos são portadores assintomáticos da bactéria. Após a contaminação, o meningococo permanece na nasofaringe do indivíduo por semanas, alguns meses ou até um ano e a transmissão do meningococo se dá através de aerossóis ou secreções, sendo o portador assintomático a principal fonte de transmissão. A invasão geralmente se dá nos primeiros cinco dias após o contágio e os fatores que a determinam ainda não estão totalmente esclarecidos ^{1,7,8}.

O meningococo invade as células da nasofaringe com o auxílio dos pili, que aderem à proteína de superfície CD46 das células humanas ⁹. A seguir, atinge a circulação, podendo causar lesões em regiões específicas como meninges e articulações ou disseminar-se ¹.

Os sorogrupos A, B e C são os responsáveis pela maior parte dos casos da doença no mundo, sendo que os sorogrupos B e C prevalecem na Europa e continente americano e os sorogrupos A e C predominam na Ásia e África. Israel e Suécia são os únicos países, além dos Estados Unidos com relato do aumento do sorogrupo Y ^{1,3,4,8}.

Os fatores de risco para doença meningocócica são listados na tabela 1.

Tabela 1. Fatores de risco para doença meningocócica

Associados ao agente	Associados ao hospedeiro	Gerais
Endotoxinas	Baixa idade	Morar em países em desenvolvimento
Proteínas de membrana externa	Prematuridade	Serviço militar
Fosfolipídeos capsulares	Deficiência da imunidade humoral	Viagens
Polissacarídeos capsulares	Deficiência do complemento	Frequentar creches
	Asplenia funcional ou anatômica	Frequentar escolas
	Infecção pelo HIV	Frequentar boates
	Implantes oclares	Frequentar bares
		Profissionais de saúde

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO AGENTE

Entre as características do meningococo associadas à doença invasiva estão a cápsula, que o protege da desidratação e dos mecanismos imunes do hospedeiro. As adesinas, como os pili, e fatores de aquisição de nutrientes específicos, especialmente mecanismos de aquisição de ferro através da lactoferrina, transferrina e hemoglobina humana, que intensificam o seu potencial patogênico. Finalmente, o principal fator de virulência desse organismo é a liberação de vesículas contendo lipooligossacarídeos (endotoxinas), proteínas da membrana externa, fosfolípidos e polissacarídeos capsulares. Os meningococos também podem realizar autólise, liberando componentes da parede celular e DNA, induzindo a cascata inflamatória^{1,2,4,5}.

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO HOSPEDEIRO

A doença meningocócica pode ocorrer em indivíduos de qualquer faixa etária, porém esta infecção é mais comum em criança de até cinco anos, com pico de incidência entre 6 a 12 meses de idade. Este fato se deve à diminuição das imunoglobulinas de aquisição transplacentária e à incapacidade do lactente de produzir níveis eficientes de anticorpos^{8,10}.

A prematuridade aumenta a susceptibilidade à infecção por meningococo nos primeiros meses de vida devido às alterações na fagocitose, no complemento (principal mecanismo efetor para as respostas imunes mediadas por anticorpos) e produção deficiente de IgM, sem o benefício da transferência a partir da mãe (IgM não ultrapassa a barreira placentária)^{2,11}.

Algumas pessoas, por condições de doença de base, têm um risco maior de desenvolver a doença. Entre estas condições, estão: deficiência de imunoglobulinas, deficiência de componentes terminais do sistema complemento (C3, C5 e C9) e deficiência de properdina^{1,4,12}.

A associação entre componentes do complexo membrana-ataque e infecção é bem caracterizada nas doenças causadas por neisserias, particularmente a *Neisseria meningitidis*¹. Este complexo é necessário para o sistema complemento formar uma via lítica para a neisseria. A lise extracelular é o principal mecanismo de destruição destes organismos, os quais são capazes de sobreviver no meio intracelular².

Um estudo epidemiológico feito no Japão relatou a associação entre a deficiência de proteínas do complexo membrana-ataque (sistema complemento) e a infecção pelo meningococo. Trata-se de uma pesquisa com aproximadamente 150.000 doadores de sangue sendo que 154 destes doadores possuíam deficiência de uma dessas proteínas (138 doadores com deficiência do C9 e 16 doadores com deficiência de C5, C6, C7 e C8). Nenhum deles tinha história de doença meningocócica. Entretanto, entre 17 pacientes com doença meningocócica, 8 tinham deficiência de complemento (4 de C7 e 4 de C9), e um nono paciente apresentava lúpus eritematoso sistêmico com deficiência adquirida de complemento. Concluiu-se, nesta pesquisa, que o risco de doença meningocócica em uma pessoa com deficiência de complemento no Japão pode ser calculado em 0,5 % ao ano¹².

Algumas alterações genéticas, como os baixos níveis de fator de necrose tumoral, altos níveis de interleucina 10, variações genéticas de opsoninas plasmáticas que participam do complemento e o polimorfismo em genes ligadores da manose-lectina também aumentam a susceptibilidade à doença¹².

As mutações em fatores de coagulação aumentam o risco de complicações trombóticas e a necessidade de implantes de enxertos cutâneos no caso de doença meningocócica, porém não aumentam a mortalidade. Um exemplo desse fato é a mutação no fator V Lieden e sua influência na severidade da doença meningocócica. Um estudo do tipo coorte em pacientes com doença meningocócica demonstrou que os portadores desta mutação possuem maior chance de receber enxertos cutâneos ou serem submetidos à amputação do que aqueles que não a possuem^{1,5,12}.

Outros aspectos imunes que estão relacionados à infecção invasiva incluem asplenia anatômica ou funcional. Nestas situações existe clearance alterado de partículas opsonizadas, diminuição dos níveis séricos de IgM e pobre produção de anticorpos (especialmente em resposta a antígenos polissacarídicos)¹².

Pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana possuem um risco aumentado de adquirir doença meningocócica, entretanto, esse risco não é mais alto do que o risco de serem infectados por bactérias encapsuladas, como o *Streptococcus pneumoniae*^{1,5,9}.

Outra condição associada ao aumento do risco de doença meningocócica são os implantes cocleares. Em julho de 2002, alguns casos de meningite bacteriana foram identificados em receptores de implantes cocleares na Europa, o que fez com que o Ministério da Saúde canadense promovesse um estudo retrospectivo para determinar a taxa de meningite bacteriana entre os receptores de implantes cocleares. Os resultados mostraram 5 % de casos da doença, havendo dois casos causados por meningococo. Concluiu-se que receptores de implantes cocleares possuem alto risco de contrair meningite bacteriana. Além disso, a história de meningite bacteriana antes dos implantes foi identificada como fator de risco para a doença após o implante. Assim, torna-se necessário que esses casos de meningite sejam prevenidos através da vacinação¹³.

FATORES DE RISCO GERAIS

Em geral, o número de casos da doença é maior em países em desenvolvimento, especialmente em áreas com grandes densidades demográficas. Diferentes aglomerados sociais facilitam a transmissão, entre eles estão: escolas, creches, grupos de lazer, transporte coletivo, ambiente de trabalho, encontros religiosos e festas familiares. Residências mal ventiladas e pequenas, alto índice de pessoas por dormitório e migrações também são fatores que aumentam a incidência da doença. A história de infecção recente pelo vírus Influenza também aumenta a chance de infecção^{5,9}.

Nos Estados Unidos, um estudo mostrou que recrutas militares novatos apresentam maior risco de doença meningocócica, tanto de aquisição esporádica quanto em surtos. Este aumento do risco ocorre devido às condições de aglomeração. Além disso,

peças de regiões geográficas diferentes podem habitar estas locais, podendo transmitir sorotipos diferentes de *Neisseria meningitidis*⁵. Estudos recentes também mostraram que estudantes de universidades que compartilham dormitórios possuem risco elevado de contrair a doença devido a razões similares às citadas. Adolescentes apresentam aumento do risco em 3 vezes devido a "beijos íntimos", especialmente com múltiplos parceiros^{2,3}.

O risco da doença para viajantes é desconhecido. Contudo, considerando a ocorrência de hiperendemicidade em alguns países, estima-se que a incidência por mês de estadia nestas localidades seja de 0,4 por 100.000 viajantes e nas peregrinações a Meca esta proporção pode chegar a 2.000 por 1.000.000 de pessoas. As aeronaves também são ambientes propícios para disseminação de microorganismos. Entre 1999 e 2001, houve 21 notificações da doença ao CDC, nos Estados Unidos, relacionadas a viagens aéreas⁵.

Membros de abrigos e enfermarias de escolas em que há crianças com doença meningocócica possuem risco aumentado em 300 vezes de adquirir a doença. Familiares contactantes de pacientes com a doença possuem 1% de chance de serem infectados². Assim, torna-se de extrema importância a quimioprofilaxia, que está indicada para todos os contatos íntimos de um caso. Estes podem ser definidos de acordo com os seguintes critérios:

I. Pessoas que residem no mesmo domicílio do paciente:

Todos que moram com o paciente.

II. Pessoas que freqüentam o domicílio do paciente, mas residem em outra casa:

Ter passado um mínimo de quatro horas diárias nos últimos sete dias que antecederam a internação do paciente.

Ter passado mais de oito horas consecutivas, durante pelo menos um dos últimos sete dias que antecederam a internação do paciente.

III. Pessoas que não freqüentam o domicílio do paciente:

Aqueles que trocaram beijos na boca com o paciente nos últimos dias que antecederam a internação;

Contatos de creche (incluir monitores e outros adultos em contato diário com o grupo afetado)

Contatos de sala de aula onde dois ou mais casos tenham ocorrido em menos de seis meses, provocados por um mesmo sorogrupo.

IV. Caso de doença em comunidade fechada como internato, orfanato ou alojamento conjunto: Considerar os contatos do mesmo dormitório, os colegas de folga e os grupos de atividades obrigatórias.

V. Profissionais da área da saúde que realizaram procedimentos (entubação orotraqueal, exame de fundo de olho, passagem de cateter nasogástrico) sem utilização de material de proteção adequado (máscara cirúrgica e luvas)⁵.

A exposição ao tabagismo, seja de forma ativa ou passiva, eleva o risco da doença devido ao aumento de formação e disseminação de gotículas respiratórias ou pela diminuição da integridade funcional e mecânica da mucosa respiratória como barreira para a invasão de microorganismos^{5,8}. Um estudo realizado na Inglaterra mostrou que o contato com tabagistas aumenta o risco

de doença meningocócica em adolescentes. Este fato está provavelmente mais associado com as taxas elevadas de portadores assintomáticos da bactéria entre os fumantes do que com a exposição à fumaça, o que enfatiza a importância de medidas de saúde pública como campanhas anti-tabagismo¹⁴.

Na Alemanha, no período de agosto de 2004 a janeiro de 2005, um total de 7 casos de meningite meningocócica causada pelo sorotipo B foi notificado no estado de Saxony-Anhalt, na cidade de Sangerhausen e áreas adjacentes. O fato levou à investigação de 816 estudantes do segundo grau quanto a possíveis fatores de risco para contaminação por meningococos e a presença de portadores assintomáticos. A percentagem de carregadores da bactéria na nasofaringe não estava aumentada, no entanto, constatou-se que visitas a boates, bares e o tabagismo foram fatores de risco para contaminação por meningococos. Curiosamente esses fatores estiveram associados com o aumento da contaminação apenas nos estudantes do sexo masculino. Assim, as tentativas de prevenir novos casos de doença meningocócica durante surtos devem também considerar comportamento de risco específico de acordo com o sexo¹⁵.

Pesquisas mostraram que mais de 40% dos pacientes com doença meningocócica carregam microorganismos virulentos ao serem admitidos nos hospitais, porém o risco relativo dos profissionais de saúde é muito menor do que na população geral². Os profissionais acometidos pela doença foram os que não usaram máscaras de proteção ao atender os pacientes⁵.

É recomendado que os profissionais de saúde utilizem máscaras cirúrgicas e luvas ao lidarem com os pacientes que apresentem doença meningocócica desde a admissão do doente até 24 horas após a instituição de antibioticoterapia⁵.

Fatores de risco relacionados a casos fatais da doença, hospitalizados durante os anos de 1985 a 2002, também foram avaliados na Noruega. Em um estudo retrospectivo com 293 pacientes que apresentaram doença meningocócica, concluiu-se que um maior intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar, a presença de mais de 50 petéquias, trombocitopenia e sepse severa na admissão estão associados a casos fatais da doença¹⁶.

Um estudo realizado na Holanda visando evidenciar o benefício da antibioticoterapia via enteral e parenteral antes da admissão de pacientes com doença meningocócica não foi conclusivo. No entanto, as informações obtidas revelaram diminuição de casos fatais quando uma grande quantidade de casos são tratados¹⁷.

Em um estudo realizado sobre meningite bacteriana em países da África foram analisados 372 casos nos últimos 17 anos, entre estes, 62 casos de meningite meningocócica, a qual foi frequentemente observada em adultos jovens. Os fatores de risco menos encontrados para a doença foram os seguintes: história de trauma, diabetes mellitus, alcoolismo e sinusite/otite crônicas. As baixas taxas de mortalidade, apenas 4,8 %, e de proporção de seqüelas neurológicas se deveram ao fato de que os sorotipos de *Neisseria meningitidis* foram susceptíveis à penicilina, cefotaxima, cotrimazol e ciprofloxacina^{18,19}.

CONCLUSÃO

A natureza devastadora da infecção meningocócica sistêmica torna essencial que medidas preventivas sejam encorajadas. É importante ressaltar que o portador assintomático é o principal fator na transmissão da doença. Assim sendo, é necessário que todos os contactantes íntimos do paciente acometido recebam a quimioprofilaxia. No Brasil, as vacinas antimeningocócicas

têm sido utilizadas como medida profilática no controle de surto e/ou epidemias, e também nas situações especiais previstas na normatização do CRIES.

O conhecimento de condições predisponentes da doença meningocócica são importantes para que medidas profiláticas, como a vacinação, sejam tomadas, de modo a minorar a morbiletalidade associada a este agente bacteriano.

REFERÊNCIAS

1. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal Disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1378-1388.
2. Gardner P. Prevention of Meningococcal Disease. *N Engl J Med* 2006; 355:1466.
3. Focaccia R, Veronesi R. Tratado de Infectologia. 3ª.ed São Paulo: Editora Atheneu; 2006.
4. Fauci AS. Harrison Medicina Interna 14ª. ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw Hill; 1998.
5. Cives [site na internet] Centro de informação em saúde para viajantes. Doença meningocócica.[atualizada em 2008, Fevereiro 16, acesso em 2008, Abril 3] Disponível em: <http://www.cives.ufrj.br>.
6. Vespa G, Wecky L. Novas Indicações dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). Vacinação gratuita para crianças de alto risco e a postura do pediatra para encaminhamento de seus pacientes. *Pediatria Moderna* 2007; 43(5):242-250.
7. Musher, D.M. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med* 2003; 348 (13): 1256 -66.
8. Weisberg SS. Meningococcal Disease. *Dis Mon* 2007; 53:10.
9. Goldman L, Ausiello DA. Cecil Tratado de Medicina Interna. 22ª. ed Rio de Janeiro: Elsevier Saunders; 2005.
10. Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LHFR, Succi RCM. Infectologia Pediátrica. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 1999.
11. Ceccon MEJ, Diniz EMA, Vaz FAC, Ramos JLA. Imunidade do feto e do recém-nascido. *Pediatria (São Paulo)* 1997; 19(1):9-23.
12. Walport MJ. Complement-First of Two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:1058-1066.
13. Wilson-Clark SD, Squires S, Deeks S. Bacterial Meningitis among cochlear implant recipients. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55 Suppl 1:20-4.
14. Coen PG, Tully J, Stuart JM, Ashby D, Viner RM, Booy R. Is it exposure to cigarette smoke or to smokers which increases the risk of meningococcal disease in teenagers? *Int J Epidemiol* 2006; 35(2):330-6.
15. Oppermann H, Thriene B, Irmischer HM, Gräfe L, Borrmann M, Bellstedt D, et al. Meningococcal carriers in high school students and possible risk factors. *Gesundheitswesen* 2006 ;68(10):633-7.
16. Smith I, Bjørnevik AT, Augland IM, Berstad A, Wentzel-Larsen T, Halstensen A. Variations in case fatality and fatality risk factors of meningococcal disease in Western Norway, 1985-2002. *Epidemiol Infect* 2006; 134(1):103-10.
17. Hahné SJ, Charlett A, Purcell B, Samuelsson S, Camaroni I, Ehrhard I, et al. Effectiveness of antibiotics given before admission in reducing mortality from meningococcal disease: systematic review. *BMJ* 2006; 332(7553):1299-303.
18. Muli JM, Seckova S, Sladeckova V, Adamcova J, Rabarova L, Takacova M, et al. Meningococcal meningitis is still the commonest neuroinfection in the community in tropics: overview of 62 cases. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28 Suppl 3:23-4.
19. Harnden A, Ninis N, Thompson M, Perera R, Levin M, Mant D, et al. Parenteral penicillin for children with meningococcal disease before hospital admission: case-control study. *Brit Med J* 2006; 332(7553):1295-8.