

DOENÇA MENINGOCÓCICA

ESTUDO CLIMÁTICO, SOCIOECONÔMICO, DE
PORTADORES E DA AÇÃO VACINAL DURANTE EPIDEMIA
NO MUNICÍPIO DE LONDRINA, PARANÁ, BRASIL

VOLUME 2



Keyla Belizia Feldman Marzochi



DOENÇA MENINGOCÓCICA

ESTUDO CLIMÁTICO, SOCIOECONÔMICO, DE
PORTADORES E DA AÇÃO VACINAL DURANTE EPIDEMIA
NO MUNICÍPIO DE LONDRINA, PARANÁ, BRASIL

VOLUME 2

Keyla Belizia Feldman Marzochi

DOENÇA MENINGOCÓCICA

ESTUDO CLIMÁTICO, SOCIOECONÔMICO, DE
PORTADORES E DA AÇÃO VACINAL DURANTE EPIDEMIA
NO MUNICÍPIO DE LONDRINA, PARANÁ, BRASIL

VOLUME 2

Orientadores

Profa. Léa Camillo-Coura
Prof. Paulo Chagastelles Sabroza

Rio de Janeiro, 1985

© Keyla Belizia Feldman Marzochi

Qualquer parte desta publicação pode ser reproduzida, desde que citada a fonte.

Projeto gráfico: Visualità® Gestão em Design Estratégico

Foto da capa: Londrina (PR) - década de 1970

Dados internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Bibliotecária Zoraide Gasparini CRB9/ 1529

M357d MARZOCHI, Keyla Belizia Feldman
Doença meningocócica
Estudo climático, socioeconômico, de portadores e da ação vacinal
durante epidemia no Município de Londrina, Paraná, Brasil / Keyla
Belizia Feldman Marzochi. –
Rio de Janeiro – RJ, 2022. –
v. 2, 296 p.
ISBN: 978-65-87839-05-9

1. Saúde pública/coletiva. 2. Vigilância em Saúde. 3. Doenças infecciosas.
4. Vacinação. 5. Doença Meningocócica. 6. Epidemias. I. Título.

CDD: 614

Àqueles, neste País, que lutaram e lutam para manter viva a Universidade!

*Aos meus filhos - Samira, Ilana e Saulo -
na esperança de que saibam perdoar as minhas muitas ausências,
principalmente mentais, que nem todo o amor compensará.*

Rio de Janeiro, 1985

HOMENAGEM

As palavras em minha vida sempre representaram muito, até dos discursos, que se gostasse repetia em casa sob o olhar de espanto do meu pai. Costumava bebê-las, como um vinho que vai ao cérebro, das aulas de inesquecíveis mestres, sobretudo que tive no *meu* Colégio Estadual de Pernambuco, o centenário Ginásio Pernambucano.

De certo por isso e não só, homenageio três pessoas que, por suas palavras, se revelaram Mestres, palavras que me fortaleceram no meu trajeto desde o Mestrado ao Doutorado, e adiante.

O Professor Guilherme Rodrigues da Silva, Titular da Faculdade de Medicina da USP - criador do Departamento de Medicina Preventiva depois Instituto de Saúde Coletiva -, e o Professor Vicente Amato Neto - quem criou, entre outros, a Disciplina/Serviço de Doenças Transmissíveis da Faculdade de Medicina do Norte do Paraná depois UEL, chefe *onipresente* do Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual de S. Paulo.

Foram membros da minha Banca de Mestrado: Professor Guilherme, com seu julgamento, este sim “precioso”, engrandecido por sua natural simplicidade, e o Dr. Amato, pela generosa surpresa que revelou por minha caminhada desde a Residência Médica, cuja amizade desde então me acompanhou.

As palavras deles, sintetizadas na forma firme como me estimularam e cobraram para seguir adiante na minha pesquisa, me moviam a *prestar contas*, e me ajudaram a persistir.

E mais tarde, na defesa do Doutorado, a Professora Marília Bernardes Marques, “temida” Coordenadora do Curso de Pós-graduação da Escola Nacional de Saúde Pública da Fiocruz, e respeitada por seu rigor científico.

Novamente as palavras, de sua análise completa e detalhada sob a forma objetiva de leitura, me trouxeram todo o alento e a confiança de que eu tanto precisava.

Como Doutora depois, tentei seguir os seus exemplos...

Parabéns grandes Mestres eternos para mim.

Rio de Janeiro, julho de 2022.

RECONHECIMENTO

Graças ao apoio da Direção do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz - INI/FIOCRUZ, na pessoa da Pesquisadora Dra. Valdiléa Veloso, foi possível a publicação de minhas teses de Mestrado e Doutorado no formato de livros, resgatando parte de minha trajetória de vida profissional. Da qual, porém, precisei abrir mão, na busca de recuperar a história e o papel do Hospital Evandro Chagas de Manguinhos, o que requereu, então, um esforço de fato indizível - de impor na instituição a pesquisa clínica ampliada e interprofissional igualmente - na década de 1980.

Assim, não me restou senão a opção de interromper minha linha de pesquisa e enfrentar o desafio difícil, mas que visava trazer contribuições muito mais relevantes tanto às ciências técnicas como humanas. Principalmente por considerar razões e formas de prosperar essa oportunidade rara, e uma grande omissão não aproveitá-la.

Creio que os porquês e como desse caminho, onde se entrelaça meu grande reconhecimento, também justificam, por outro lado, o que se interrompeu.

Reconheço que foi pelo espírito da FIOCRUZ, fortalecido pela mente e o coração do Sergio Arouca como Presidente, que tomei “nos braços” o Hospital Evandro Chagas, nas palavras de uma pesquisadora - mais de 30 anos depois do tempo em que lá chegamos, ela como médica recém Residente. Esse espírito era o do

avanço, da liberdade do pensamento, de agir conforme o pensar, se apoiando ao justificar-se por uma lógica maior, a da idéia acima do ideólogo (como certa vez comentei com o Arouca). E que atraiu muitas pessoas de diferentes origens e bagagens, mas tendo em comum essa identificação.

Tal percepção me veio à tona desde quando trazia os alunos da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ ao Centro de Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública/ FIOCRUZ sob direção da Tizuko Shirawia, que nos acolhia com as trocas saudáveis das aprendizagens complementares.

Assim abriu-se o impensado caminho que me trouxe ao Hospital Evandro Chagas, onde cultivei o propósito de fazê-lo cumprir o seu necessário e devido papel na FIOCRUZ. Para o qual, *descobri*, foi originalmente criado por Oswaldo Cruz, e instituído por Carlos Chagas - de pesquisar assistindo o paciente, e como decorrência ensinando. Porém, então, ainda nos meados dos 1980, somou-se o desafio inovador de plantar toda a rotina dos serviços em programas de pesquisa interprofissionais, ao nível elevado da assistência pretendida, nos percursos do paciente; nestes incluída a área administrativa.

Reconheço também que, ali, pude praticar a bagagem recebida. A que foi se depositando do tempo da Monitoria em Patologia, da escolha e exercício da Clínica da criança e do adulto em Doenças Transmissíveis, da Prevenção, das sementes de investigação científica que brotaram nesse caminho e que se cimentou em jovem professora de Medicina, na Universidade Estadual de Londrina - UEL - onde se alimentavam os sonhos de uma sociedade equânime no seu direito à Saúde e a busca constante de conhecimento. Foi essa essência de pesquisa plantada em mim - pelos Professores Adonis Carvalho, na Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco, e Amato Neto, na Residência Médica no Hospital do Servidor Público Estadual de S. Paulo -, que me levou a buscar mais tarde o Mestrado, desdobrado no Doutorado, na UFRJ, e realizar um projeto de campo e laboratório, motivado pela Clínica, em Londrina como docente da UEL. E depois, como docente da UFRJ, dar prosseguimento ao Doutorado e concluí-lo.

Foi essa modesta bagagem, porém rara à época na área Clínica, que depusitei no Hospital Evandro Chagas. E que me identificou com o espírito de Manguinhos. Que me propiciou atrair mentes cujo brilho que se adivinhava ilumina os dias de hoje, com seu talento e humanidade.

Reconheço muito mais a terra do histórico Hospital de Manguinhos, onde, muito mais relevante do que dar continuidade às minhas pesquisas, permitiu que se

moldassem inovações que vieram reunindo os mais diversificados profissionais por suas idéias e possibilidades de realizá-las, seus compromissos com a árdua realidade social que tanto os toca e para a qual vivem para tentar mudá-la. Onde as diferenças e dificuldades, de agora também, sempre usadas com sabedoria, enriquecem o todo e amplificam resultados, completando e estendendo o trabalho de ontem. Cujo protagonismo, a cada tempo nas fronteiras do conhecimento pelo serviço, se impõe por suas contribuições essenciais reconhecidas, atualmente como Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI/FIOCRUZ. Daqueles que, nesse caminhar, lideram hoje fazendo continuadores empenhados em persistir.

Reconheço, grata e plena de emoção, o que e o quanto recebi do Hospital Evandro Chagas:

Por estar ele sim na FIOCRUZ, partilhando o grande e diversificado conjunto estrutural com sua Unidade-mãe, o Instituto Oswaldo Cruz, e todos os outros Institutos, integrados nos seus papéis pela Presidência; que o ajudaram a reabilitar sua história originalmente centenária, e assim preservá-la no campus de Manguinhos.

E que é p'ra poucos poder realizar sonhos!

Para sempre obrigada ao *Hospital-INI*. A essa pequena multidão que encerra profissionais, pacientes, alunos, inesquecidos(!), que vêm vindo pelo tempo de cada qual, de hoje também. Como as mãos que ainda cultivam os bouguenvilles que alegam o prédio simples da Direção, que acolhem com suas cores as minhas lembranças.

Rio de Janeiro, julho de 2022.

Peço desculpas:

Desejo que me tenham perdoado os que contribuíram diretamente para realizar esse trabalho, Paulo Sabroza e Laura Vasconcelos, além do Mauro Marzochi, pela não publicação da pesquisa, porque eu mesma não me perdoei.

Rio de Janeiro, julho de 2022.

APRESENTAÇÃO

Este livro, apresentado no 6º Congresso Paranaense de Saúde Pública/ Coletiva do Paraná de Julho de 2022, promovido pelo INESCO, resgata uma extensa pesquisa, realizada nos anos de 1970. Trata-se de um estudo sobre a grave epidemia de Doença Meningocócica que sofreu o Município de Londrina com os maiores índices de incidência e mortalidade do País. Que foi concomitante à grande epidemia de São Paulo e surtos em várias cidades de outros Estados.

Na busca da compreensão do processo epidêmico, em sua evolução, são abordadas e detalhadas as relações da epidemia com aspectos climáticos, sócioeconômicos, de portadores de meningococo em nasofaringe, e da ação vacinal, nos anos de 1973 – 1975. O estudo informa às novas gerações sobre realidades ainda presentes e inquietantes, somente avaliadas através do método científico aplicável aos agravos à Saúde Pública e suas consequências. Os conteúdos apresentados denotam o trabalho de fôlego assumido, que requereram metodologias diversificadas, recebendo tratamento primoroso. E se seguiram ao estudo epidemiológico geral, que foi objeto de outro livro que, partindo dos anos endêmicos, desde 1965, definiu o início da epidemia, acompanhando sua progressão e, quanto a inúmeros aspectos, comparando os dois períodos.

A autora, como Professora Assistente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, atuando no Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital Universitário da UEL, vivenciou em 1972 o crescimento progressivo dos casos de Doença Meningocócica atendidos no Hospital Universitário a partir de pequenos surtos localizados. O que lhe deu ensejo a estudar a doença desde sua epidemiologia geral, que correspondeu a seu Mestrado, bem como considerando os possíveis fatores

ligados a sua introdução e disseminação no Município, que veio a ser a tese de Doutorado.

A ida de Keyla para o Rio de Janeiro em 1977, seu ingresso como docente na Universidade Federal do Rio de Janeiro em 1978, e o engajamento nas atividades do Centro de Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP)-FIOCRUZ aonde levava os alunos de Medicina da UFRJ para contato com a realidade social da Saúde, aproximou-a da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Com esse evoluir, novas e desafiadoras atribuições formaram progressivamente o pano de fundo para as suas aulas, a Coordenação de Internato em Clínica Médica, Coordenação da Residência Médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias, colaborações em pesquisa, na UFRJ.

Nesses cenários, Keyla também mergulhou nos inúmeros dados trazidos de seu amplo trabalho de campo em Londrina, agora com a participação de Paulo Chagastelles Sabroza - ENSP em sua modelagem estatística, como Orientador do Doutorado, ao lado da Professora Léa Camillo-Coura - UFRJ.

Em síntese, o conteúdo do presente livro abrangeu a epidemia de Doença Meningocócica (DM), associada aos sorogrupos A e C, ocorrida no Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975. Seu objetivo foi pesquisar possíveis fatores que poderiam ter propiciado e/ou interferido no comportamento da epidemia naquele Município. Ali foram estudadas, durante 36 meses, as correlações estatísticas entre a incidência mensal da doença com diversas variáveis: clima - temperatura, oscilações de temperatura, umidade relativa do ar e pluviosidade; socioeconômicas - renda média familiar, habitantes por domicílio, tempo de moradia no bairro, escolaridade, faixa etária e densidade demográfica; prevalência de portadores do meningococo em nasofaringe com determinação de sorogrupos durante o pico de incidência da doença, em agosto de 1974; e o impacto da vacina antimeningocócica A + C, aplicada em 80% da população, em duas campanhas. A autora, ao longo do trabalho, compara amplamente seus achados com observações correlatas abordadas cronologicamente, com ênfase, quanto aos dados nacionais, à epidemia de S. Paulo, e discute com muita propriedade a interação dos fatores de diversas naturezas observados e avaliados no processo de eclosão, ascensão e controle da Doença Meningocócica epidêmica.

Em continuidade, mal terminara o Doutorado, Keyla recebeu o convite de Sérgio Arouca como Presidente da FIOCRUZ, em 1985, para estruturar um hospital para a pesquisa em Doenças Infecciosas, hoje transformado no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-INI/FIOCRUZ, o que alterou radicalmente seu

destino acadêmico. Como não podia deixar de ser, do seu jeito: *“Quando encontra um fiapo, puxa até esgotar o novelo”*; ou, na iminência de um desafio *“dá um boi para não entrar numa briga e uma boiada para não sair”*.

Na FIOCRUZ, como Diretora do Hospital Evandro Chagas enfrentou os maiores desafios de sua vida não só intensamente dedicada às atividades inovadoras de gestão, mas também na atenção clínica, no desenvolvimento de pesquisa, cooperações, colaborações, ensino. E sempre voltada para a rede pública de saúde, da qual o Hospital era uma referência, rede pública que, então, respondia a novas epidemias de grande complexidade como a AIDS e o Dengue. É quando o pequeno Hospital de Manguinhos também se engaja como bandeira de luta “pelo controle estatal do sangue” porque “sangue não é mercadoria”, e, permanentemente, ao lado dos colegas da FIOCRUZ, pelo SUS. E assim, sobre essas bases ele avançou, e permanece assumindo o seu papel. Keyla o conduziu em outros dois novos períodos na Direção, atravessando cerca de uma década.

Somando-se aos naturais percalços da vida, que sempre se conciliaram com os papéis de pesquisadora e gestora da “empresa doméstica”, no ano de 1974 em Londrina e em 1978 e 1982 no Rio de Janeiro teve a felicidade de conceber, criando como parceiros, os três maravilhosos filhos cujos nomes traduzem também o seu comprometimento humano com a Paz e suas origens: Samira (árabe), Ilana (judaico) e Saulo (cristão).

Esta Apresentação ficaria incompleta se não registrássemos o arraigado compromisso da autora com os princípios democráticos da vida universitária e do SUS. Ela é uma das criadoras do SUS. Nem tanto nos discursos, mas nas práticas cotidianas de anos a fio. Não por acaso esse livro vem a público em evento cujo tema é “Saúde, Ciência e Democracia”.

Marcio José de Almeida

Presidente do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva do Paraná-Inesco;
Professor/Pesquisador das Faculdades Pequeno Príncipe - PPG/PECS.

Mauro Celio de Almeida Marzochi

Pesquisador Sênior do CNPq no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz.
Acadêmico Titular da Academia de Medicina do Rio de Janeiro.

Londrina – Rio de Janeiro, julho de 2022.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi realizado em torno de 12 meses, mas no decorrer de quase uma década, de forma fragmentada conforme a disponibilidade da mulher, profissional de ensino e serviço e no contexto familiar.

Várias pessoas me ajudaram, de diversas formas, e me penitencio se omitir alguma delas nesta oportunidade.

Agradeço ao Mauro Célio Marzochi, que me induziu à realização do doutorado e me ajudou não só na obtenção dos dados ambientais e outros apoios de laboratório como Chefe do Departamento de Patologia Aplicada da Universidade Estadual de Londrina (UEL), mas sugerindo, discutindo, ouvindo com paciência, abdicando de férias ou ficando por conta das crianças nos muitos fins de semana;

Aos orientadores, Léa Camillo-Coura, por me haver estimulado a desenvolver o tema, e Paulo Chagastelles Sabroza, pela generosa e imprescindível contribuição na análise e discussão dos dados;

À Laura Maria de Vasconcellos, amiga querida, e docente de Microbiologia da UEL, por sua participação essencial como bacteriologista no diagnóstico de portadores de meningoco, pelo entusiasmo com que juntas trabalhamos no laboratório e campo, e com a participação das bioquímicas, Catarina Romeiro, Hilda Maejima e Nadir Rodrigues e da auxiliar de laboratório Fátima Carrera - desde a coleta de sangue de animais para meios de cultura, preparo de suabes especiais, e a coleta de material de nasofaringe e de sangue venoso de centenas de crianças e adultos em áreas urbanas e rurais do Município;

Ao Carmo Elias de Andrade Melles, pelo fornecimento de soros antimeningocócicos do Instituto Adolpho Lutz de S. Paulo para diagnóstico de sorogrupo;

À Alice Yatiyo Asari, como Chefe do Serviço de Pesquisa e Informações da Secretaria de Planejamento da Prefeitura de Londrina, e à Silvia Lúcia Teixeira, funcionária desse Serviço, pela colaboração na localização de endereços de pacientes e falecidos por Doença Meningocócica nas zonas administrativas de Londrina;

À Lucília Meyer Friedman, Chefe da Biblioteca Central da FIOCRUZ, pela orientação e revisão da listagem bibliográfica;

Ao Paulo Nolasco Pedrosa, *in memoriam*, colega do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital Universitário da UFRJ, com profundo reconhecimento pela primeira e meticulosa revisão do trabalho, sua disponibilidade e delicadeza em fase tão difícil de sua vida;

À Alice Reis Rosa e ao Walter Tavares, queridos amigos especiais, e Docentes da UFRJ, pela qualificada revisão do texto;

Ao Denis Maciel Pedrosa e Cláudio José Struchiner, pela contribuição em avaliações estatísticas;

À Maria Eugenia Rocha Valente e Rosângela Leite Pelegrino, da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), FIOCRUZ, pelos trabalhos datilográficos;

Ao Sr. Joel Sampaio Antunes, pela qualidade dos desenhos de Figuras/Gráficos, a Maria da Penha Rodrigues Costa, pelos serviços de fotografia e a Luiz Teixeira de Mattos pelos trabalhos de Impressão;

Aos colegas docentes do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital Universitário, UFRJ, que tornaram viável este trabalho me substituindo por vezes nas atividades de rotina, somando mais funções a seus encargos — Susie Nogueira, Denise Marangoni, Nelson Pereira, Carlos Argento, Celso Ramos e Paulo Lopes;

Ao estímulo e à capacidade profissional dos atuais e ex-médicos Residentes do Serviço de DIP, que me permitiu ausentar algumas vezes de nossas atividades conjuntas - Regina Moreira, Denise Vigo, Marcelo Carvalho, Silvia May, Paulo Barroso, Andréia Sereno, Alejandro Moreno, Ana Maria de Pinho, Carlos Alberto Peixoto, Amancio Carvalho e Delia Engel. E ao mestrando em DIP, Marcio Boia, pela espontânea contribuição de material bibliográfico;

Às funcionárias do Serviço de DIP, Elia Armanda Carvalho Gomes, Maria de Lourdes de Lima Duarte e Maria Nazaré da Silva, pela atenção e amizade;

Aos pesquisadores e funcionários do Departamento de Protozoologia do Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, pelo carinho com que me propiciaram local adequado para escrever a tese, em especial a Edilson de Souza, Gentil Dutra, Léa Cysne, Maria Regina Amendoeira, Rita Bezerra, Sergio Coutinho e Wilson Jacinto de Souza. Ao Sérgio Coutinho, agradeço também as sugestões em nossas conversas de corredor;

À Tizuko Shiraiwa, como Chefe da Unidade de Treinamento Germano Sinval Faria, ENSP, FIOCRUZ, pelo apoio inestimável, e pela amizade;

E, também aos que de passagem me ofereceram uma palavra incentivadora, amiga, porque a Ciência não prescinde do afeto.

Rio de Janeiro, 1985.

ÍNDICE

RESUMO	31
SUMMARY	33
A – INTRODUÇÃO	35
Doença Meningocócica Epidêmica: Propósito do Estudo	35
B - OBJETIVOS E ORGANIZAÇÃO DA PESQUISA	42
Capítulo I - Fatores climáticos e Doença Meningocócica	43
a. Justificação do estudo	43
b. Obtenção dos dados	44
c. Estudo dos dados	45
d. Apresentação e avaliação dos resultados	47
e. Anexos	57
Capítulo II - Fatores socioeconômicos e Doença Meningocócica	59
a. Justificação do estudo	59
b. Obtenção dos dados	61
c. Estudo dos dados	64
d. Apresentação e avaliação dos resultados	68
e. Anexos	98
Capítulo III - Portador de meningococo e Doença Meningocócica	105
a. Justificação do estudo	105
b. Obtenção dos dados	108
c. Estudo dos dados	110
d. Apresentação e avaliação dos resultados	112
e. Anexos	134

Capítulo IV - Vacinação antimeningocócica e Doença Meningocócica	136
a. Justificação do estudo	136
b. Obtenção dos dados	138
c. Estudo dos dados	139
d. Apresentação e avaliação dos resultados	144
e. Anexos	161
C - INTERAÇÃO DOS FATORES CONSIDERADOS NA ECLOSÃO EPIDÊMICA DA DOENÇA MENINGOCÓCICA	169
D - CONCLUSÕES	184
E - ABORDAGEM CRONOLÓGICA DA BIBLIOGRAFIA	188
F - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	276

TABELAS

CAPÍTULO I

Tabela I.1 - Indicadores de medida de DM e meteorológicos médios mensais, do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	48
Tabela I.2 - Coeficientes de correlação linear entre os indicadores meteorológicos mensais, do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	49
Tabela I.3 - Coeficientes de correlação linear entre os indicadores mensais de medida da DM, do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	51
Tabela I.4 - Coeficientes de correlação linear entre os indicadores de medida da DM e meteorológicos mensais, do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	52

Tabela I.5 - Coeficientes de correlação parcial entre indicadores meteorológicos e de medida da DM, controlando a variável umidade mínima, do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	53
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

CAPÍTULO II

Tabela II.1 - Coeficientes de correlação linear entre os indicadores socioeconômicos dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975.....	70
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Tabela II.2 - Distribuição anual e média dos índices de morbidade, mortalidade e letalidade, por DM, dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975.....	75
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Tabela II.3 - Distribuição dos indicadores médios de medida da DM por faixas etárias, por setor da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	77
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Tabela II.4 - Coeficientes de correlação linear entre os indicadores de medida da DM dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	80
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Tabela II.5 - Coeficientes de correlação linear entre os indicadores de medida da DM e socioeconômicos dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975.....	81
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Tabela II.6 - Coeficientes de correlação linear entre os indicadores de morbidade da DM por faixa etária e a renda média familiar dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	88
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Tabela II.7 - Coeficientes de correlação parcial, controlando a variável renda entre os indicadores de medida da DM e socioeconômicos dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	89
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Tabela II.8 - Coeficientes de correlação parcial, controlando a variável “Idade 2” (0 a 4 anos) entre os indicadores de medida da DM e socioeconômicos dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975.....	91
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Tabela II.9 - Médias ponderadas dos indicadores socioeconômicos e de medida da DM relativos aos setores periféricos, intermediários e centrais da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	95
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

CAPÍTULO III

Tabela III.1 - Portadores de <i>N. meningitidis</i> e outras neisserias conforme procedência, faixa etária e sexo, no Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974	114
Tabela III.2 - Sorogrupos de <i>N. meningitidis</i> isoladas de portadores e pacientes de DM do Município de Londrina, Paraná, de 1974 a 1975	116
Tabela III.3 - Portadores de <i>N. meningitidis</i> e outras neisserias da população hospitalar, conforme atividade, na cidade de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974	120
Tabela III.4 - Portadores de <i>N. meningitidis</i> e outras neisserias entre indivíduos de origem nipônica e não nipônica conforme procedência, grupo etário e sexo, no Município de Londrina, Paraná, em outubro de 1974	124
Tabela III.5 - Prevalência de portadores de <i>N. meningitidis</i> e outras neisserias, conforme tipos de contato com pacientes de DM, no Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974	125
Tabela III.6 - Referência de contato com DM entre portadores e não portadores de <i>N. meningitidis</i> no Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974.....	126
Tabela III.7 - Relação portador/paciente entre escolares e adultos, nipônicos e não nipônicos, no Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974.....	129

CAPÍTULO IV

Tabela IV.1 - Comparação entre ocorrência de DM, antes e após as campanhas de vacinação antimeningocócica, na população geral e entre maiores e menores de 2 anos do Município de Londrina, Paraná, de 1973 a 1974	145
Tabela IV.2 - Casos e morbidade por DM entre vacinados e não vacinados do Município de Londrina, Paraná, de 1974 a 1975	150
Tabela IV.3 - Morbidade esperada por DM e morbidade observada nos períodos pós-campanhas de vacinação antimeningocócica, no Município de Londrina, Paraná, de novembro de 1974 a dezembro de 1975	153

Tabela IV.4 - Taxas de umidade relativa do ar baixas (16 a 29%) e altas (30 a 45%) e morbidades mensais correspondentes, nos períodos anterior e posterior à primeira vacinação antimeningocócica no Município de Londrina, Paraná, de 1973 a 1975	155
Tabela IV.5 - Coeficientes de correlação linear entre vacinação antimeningocócica e umidade relativa do ar mínima e morbidade por DM mensais, antes e após a primeira vacinação antimeningocócica, em vacinados e não vacinados, no Município de Londrina, Paraná, de junho de 1973 a dezembro de 1975	156
Tabela IV.6 - Coeficientes de correlação linear entre morbidade por DM e indicadores socioeconômicos por setor, nos períodos anterior e posteriores às campanhas de vacinação antimeningocócica, na cidade de Londrina, Paraná, de junho de 1973 a dezembro de 1975	158
Tabela IV.7 - Coeficientes de correlação linear entre morbidade por DM em vacinados e não vacinados e indicadores socioeconômicos por setor da cidade de Londrina, Paraná, de novembro de 1974 a dezembro de 1975	160

FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura I.1 - Correlação mensal média entre morbidade e mortalidade por DM e umidade relativa do ar mínima, no Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975.....	54
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

CAPÍTULO II

Figura II.1 - Vistas aéreas da cidade de Londrina, Paraná, do ano de 1973	62
Figura II.2 - Agrupamento dos setores da cidade de Londrina, Paraná, em periféricos, intermediários próximos à periferia e ao centro, e centrais	63

Figura II.3 - Distribuição da renda média mensal familiar pelos setores da cidade de Londrina, Paraná, no ano de 1973	81
Figura II.4 - Distribuição da proporção média de crianças até 14 anos por setor da cidade de Londrina, Paraná, no ano de 1973	82
Figura II.5 - Morbidade média geral por DM nos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	82
Figura II.6 - Representação esquemática das associações entre os indicadores de morbididade por DM e socioeconômicos dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	84
Figura II.7 - Morbidade média por DM, indicadores socioeconômicos médios relativos aos grupos de setores periféricos (I), intermediários próximos à periferia (II) e ao centro (III), e centrais (IV) da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	95

CAPÍTULO III

Figura III.1 - Taxas de portadores de meningococo e de morbididade por DM entre adultos e escolares da população geral e de origem nipônica e não nipônica do Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974	129
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

CAPÍTULO IV

Figura IV.1 - Morbidade mensal por DM, antes e após cada campanha de VAM, na população geral e em vacinados e não vacinados do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	146
Figura IV.2 - Morbidade mensal por DM, antes e após cada campanha de vacinação antimeningocócica em maiores e menores de 2 anos excluídos os abaixo de 3 meses, do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	147

ANEXOS

CAPÍTULO I

Anexo I.1 - Indicadores de medida da DM e meteorológicos mensais do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	57
Anexo I.2 - Cálculo do coeficiente de correlação parcial (r) entre os coeficientes de correlação prévios entre 2 variáveis (r_1 e r_2), controlando uma terceira (r_3)	58

CAPÍTULO II

Anexo II.1 - Indicadores socioeconômicos dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	98
Anexo II.2 - Casos e óbitos por DM, por ano e setor da cidade de Londrina, período de 1973 a 1975	100
Anexo II.3 - Casos e óbitos por DM, por faixa etária e setor da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975	101
Anexo II.4 - Indicadores socioeconômicos médios dos setores da cidade de Londrina, Paraná, e médias ponderadas dos agrupamentos de setores periféricos, intermediários e centrais, no período de 1973 a 1975	102
Anexo II.5 - Indicadores médios de medida da DM dos setores da cidade de Londrina, Paraná, e as médias ponderadas dos grupamentos de setores periféricos, intermediários e centrais, no período de 1973 a 1975	104

CAPÍTULO III

Anexo III.1 - Ficha individual utilizada no inquérito de portadores de meningococo, no Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974	134
Anexo III.2 - Morbidade por DM entre escolares e adultos, nipônicos e não nipônicos, no Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974	135

CAPÍTULO IV

Anexo IV.1 - Morbidade mensal por DM antes e após as campanhas de vacinação antimeningocócica, na população geral do Município de Londrina, Paraná, de junho de 1973 a dezembro de 1975	161
Anexo IV.2 - Morbidade mensal por DM em crianças maiores de 2 meses e menores de 2 anos, antes e após as campanhas de vacinação antimeningocócica, no Município de Londrina, Paraná, de junho de 1973 a dezembro de 1975	162
Anexo IV.3 - Morbidade mensal por DM na população igual e maior que 2 anos, antes e após as campanhas de vacinação antimeningocócica, no Município de Londrina, Paraná, de junho de 1973 a dezembro de 1975.....	163
Anexo IV.4 - Cálculos da eficácia da vacinação antimeningocócica após as campanhas do Município de Londrina, Paraná, em 1974 a 1975	163
Anexo IV.5 - Umidade relativa do ar mínima e morbidade por DM em vacinados e não vacinados, do Município de Londrina, Paraná, no período de novembro de 1974 a 1975	166
Anexo IV.6 - Distribuição dos casos e morbidade por DM pelos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período anterior – junho de 1973 a setembro de 1974, e posterior – novembro de 1974 a dezembro de 1975, às campanhas de VAM	167
Anexo IV.7 - Casos e morbidade por DM em pacientes vacinados e não vacinados, por setor da cidade de Londrina, Paraná, de novembro de 1974 a dezembro de 1975	162 8

RESUMO

Durante uma epidemia de Doença Meningocócica associada aos sorogrupos A e C, num Município de porte médio do Sul do País, foram estudados, durante 36 meses (1973 – 1975), correlações entre incidência mensal da doença com aspectos climáticos - temperatura, oscilações de temperatura, umidade relativa do ar e pluviosidade - e socioeconômicos - renda média familiar, habitantes por domicílio, tempo de moradia no bairro, escolaridade, faixa etária e densidade demográfica —, assim como prevalência de portadores durante pico de incidência da doença, e atuação da vacina antimeningocócica A + C, aplicada em 80% da população, em duas campanhas.

Verificou-se que, dos fatores climáticos e socioeconômicos considerados, apenas a umidade relativa do ar mínima, entre os primeiros, e a faixa etária abaixo de 14 anos e a renda familiar, entre os últimos, se associaram, significativamente e de forma inversa, à incidência da DM. No entanto, sobre a ocorrência da doença no período pós-campanhas, anulou-se a participação do fator climático, diminuiu a correlação com a renda e se manteve com a faixa etária. Associações aparentes foram observadas com tempo de residência, instrução e faixa etária, em função da correlação destes com renda e/ou com baixa idade. A letalidade não se associou a nenhum indicador climático, ou socioeconômico, e a mortalidade acompanhou, em geral, as correlações da morbidade, porém em menor intensidade.

Observou-se a taxa geral de 17,4% de portadores de meningococo em nasofaringe, através de inquérito seccional, com menor frequência entre os escolares de origem nipônica (8,5%) em relação aos não nipônicos (36,1%); o que coincidiu com menor suscetibilidade de indivíduos de origem nipônica à doença. Predominou o sorogrupo C (61,3%) em relação ao sorogrupo A (9,7%).

Às campanhas de vacinação, realizadas no 21º e 30º mês dos anos epidêmicos, seguiu-se redução de 31,2% da incidência da doença na população geral e de 1,8% nos menores de 2 anos, no período; porém, considerando a tendência natural da epidemia ao crescimento, calculado em 1,6 vezes, a proteção conferida ao total de habitantes do Município foi de 56,5%, tendo sido de 72% nos vacinados maiores de 3 meses de idade.

Discutiu-se a interação dos diversos fatores estudados no delineamento do processo de eclosão e controle da Doença Meningocócica epidêmica.

Apresentaram-se dados bibliográficos sobre aspectos climáticos, socioeconômicos, de portadores e imunológicos relativos à ocorrência da doença, abordados cronologicamente.

SUMMARY

An epidemic of meningococcal disease, serogroups A and C, was studied over a period of 36 months (1973 – 1975) in a municipality situated in the South of Brazil. Correlations were calculated for the monthly incidence of the disease with climatic factors — temperature changes, relative air humidity, rainfall, as well as with socio-economic factors — monthly family income, inhabitants per household, length of residence, schooling age group and demographic density. Further, carriers were studied during the peak incidence of the disease and the results of two vaccination campaigns against meningococcus A and C were analysed.

Among the climatic and socio-economic factors considered, only relative air humidity, age group-under 14's and family income were found to be significantly and inversely associated with the incidence of meningococcal disease. In the post-campaign period, climatic factors were not found to be associated with the incidence of the disease and the correlation with income was found to be lower whilst that with age was maintained. Apparent associations were observed with the length of residence, schooling and age group due to the correlation of these factors with income and/or low age group. Lethality was not found to be associated with any of the climatic and socio-economic factors studied. Mortality in general, followed the pattern of correlations observed for morbidity but in a lower intensity.

A general rate of 17.4% nasopharyngeal carriers of meningococcus was estimated from data based on a cross-sectional survey. A lower frequency was found among students of Japanese origin (8.5%) compared to non-Japanese (36.1%), in keeping with the lower susceptibility of Japanese for meningococcal disease. A higher proportion of Group C (61.3%) in relation to Group B (9.7%) was observed.

The vaccination campaigns, carried out on the 21st and 30th months of the epidemic years, reduced the incidence of the disease in the general population by 31.2% and by 1.8% in the under 2 age group. However, taking into account the natural growth trend of the epidemic, estimated at 1.6, the protection given to all inhabitants in the municipality was 56.5%, and that of those inhabitants vaccinated, over the age of 3 months, was 72.0%.

The interaction of the diverse factors in the delineation of an epidemiological process and its control for meningococcal disease, in its epidemic form, is also discussed.

Bibliographic information about climatic and socio-economic factors together with that about carriers and immunological aspects of the disease are presented chronologically.

A - INTRODUÇÃO

DOENÇA MENINGOCÓCICA EPIDÊMICA: PROPÓSITO DO ESTUDO

Do agente biológico

A Doença Meningocócica (DM) apresentada sob forma de meningite purulenta aguda ou de meningococemia, foi definida por critérios clínicos e anatomopatológicos desde 1805⁸. Seu agente etiológico, a *Neisseria meningitidis*, um coco ou diplococo gram-negativo, também chamado meningococo, foi descrito, em 1887, por WEICHSELBAUM, como o agente da “febre cerebrospinal”. Apresenta parede celular constituída de proteínas e lipopolissacarídeos - as endotoxinas - envolvida por cápsula de natureza polissacarídica. As variações antigênicas da cápsula permitiram a identificação de diversos sorogrupos - A, B, C, X, Y, Z, 29E e W135 e, mais recentemente, H, I, K e L, enquanto os diversos antígenos subcapsulares (a maioria proteicos) levaram à identificação de sorotipos que podem ser comuns a vários sorogrupos.

Sob a cápsula do meningococo encontra-se a membrana externa de natureza proteica, donde se evaginam “bolhas” de conteúdo lipopolissacáride.

Com base nas variantes sorológicas das proteínas 2 e 3, obtidas por FRASCH, 1972 e caracterizadas conforme seu peso molecular, presentes nos meningococos dos sorogrupos B e C, foram incluídos 15 sorotipos proteicos de membrana no sorogrupo B, ausentes porém os sorotipos 3 e 7, uma vez que, como visto depois, tratavam-se de antígenos minor, que cruzam com o 2 e o 8 (FRASCH & CHAPMAN, 1973).

Outros autores também contribuíram para a classificação dos sorogrupos B e C, passando a se constituírem em mais de 18 sorotipos (TSAI, FRASCH & MOCCA, 1981).

De acordo com a classificação dos conteúdos dos lipopolissacarídeos das vesículas, os meningococos foram classificados conforme a resposta a esses antígenos como “imunotipos lipopolissacarídeos” de números 1 a 8 (MANDRELL & ZOLLINGER, 1977). Sendo também utilizada a proteína de membrana - “p”- e adicionalmente o lipopolissacarídeo “LOS” de vesícula - L - para classificação de sorotipo (ZOLLINGER & MANDRELL, 1977).

Outra proposta de classificação foi feita com base nas variantes sorológicas de lipooligossacarídeo (POOLMAN, 1980)

O sorogrupo A, considerado aparentemente invariável, quanto à proteína de membrana (de classe 5) foi classificado em 5 sorotipos, e com base no lipooligossacarídeo em 3 sorotipos adicionais “L” (ZOLLINGER E MANDRELL, 1980).

Também, conforme proteínas major das classes 1, 2, 3 e 5, da cápsula do meningococo, foram classificados 10 tipos PAGE (PAGE, 1982).

Seguiu-se a proposta de designação de cepa, baseada no sorotipo proteico “p” e adicionalmente no lipopolissacarídeo “LOS” (Frash, Zollinger & Pulman, 1985).

Estudos recentes, a partir de 1983, mostraram estrutura clonal de populações bacterianas, ou seja, populações clonais uniformes de bactérias. A análise clonal pode ser feita pela determinação da membrana externa (SDS-PAGE) e por eletroforese de isoenzimas. Discute-se a possibilidade de surtos ou epidemias poderem estar associados a determinados clones.

A confirmação etiológica direta do meningococo na clínica, de rotina, deve-se ao fato dessa bactéria crescer sem dificuldades em meio básico de ágar sangue, apresentando provas bioquímicas características. Entretanto, fora de meio adequado e mesmo em fluídos orgânicos sobrevivem por pouco tempo.

O imunodiagnóstico da DM se baseia na presença de antígenos em líquidos e tecidos orgânicos e/ou de anticorpos séricos. Os antígenos podem ser determinados através da contraímuno eletroforese. Os anticorpos são identificados por reações de hemaglutinação ou fixação de látex, úteis preferencialmente à detecção de anticorpos IgM; teste de radioimunoensaio, o mais sensível e direto; e testes bactericidas e de opsonização, preferenciais para determinação de estado imune. O teste da ação bactericida do soro, embora talvez mais sensível, restringe-se, por suas variações e complexidades, a laboratórios de pesquisa.

Da epidemiologia

Do ponto de vista epidemiológico, a DM é cosmopolita. Apresenta-se endemicamente com variável frequência e pode ocorrer sob forma de surtos cuja importância vai desde o aumento de casos em comunidades fechadas a grandes epidemias e até pandemias²¹⁹.

A letalidade das meningites meningocócicas, a partir da era dos antibióticos, varia entre 5 a 15%, sendo muito mais elevada nas formas de meningocemia.

O homem é o único hospedeiro natural da *N. meningitidis*, que pode ser encontrada, com certa frequência, na faringe de indivíduos sãos - os portadores - garantindo, deste modo principalmente, a imunidade natural. Esta, que aumenta progressivamente com a idade, está associada não só ao estado de portador, mas também a reações cruzadas com diversas espécies de bactérias possuidoras de antígenos capsulares e subcapsulares semelhantes ou idênticos aos de alguns sorogrupos de meningococo^{163, 179, 204}. Imunidade sorogrupo específica determinada pela doença, geralmente ocorre.

Sobre a cadeia epidemiológica da DM epidêmica pouco está definido até o momento. Diferentes condições, porém, têm sido implicadas, às vezes de forma contraditória, na eclosão dos surtos da doença.

Têm-se observado menor frequência da moléstia nos climas temperados⁵⁴, nos quais as maiores epidemias registradas estão muito aquém, em números relativos e absolutos, das verificadas em vários países africanos^{54, 68}, ou da América do Sul^{19, 143, 188}. Por outro lado, a doença predomina, nas diversas regiões, nos meses frios^{24, 35, 40, 55, 83, 122, 143, 232}, embora nem sempre nos mais frios, o que se costuma explicar pela tendência à maior aglomeração domiciliar nesse período. Contudo, já foi associado o calor, entre outros fatores, com epidemia da moléstia¹⁷. Há discordâncias entre a hipótese relacionada ao papel facilitador da umidade do ar atmosférico, alta ou baixa^{8, 40, 54}, mas muito pouco investigado acerca disso^{34, 83}. Com relação à pluviosidade, parece que não influenciaria diretamente a ocorrência da doença^{28, 34}, embora haja observações quanto ao declínio de epidemias no retorno da estação das chuvas⁴⁰.

Admite-se, repetidas vezes, o predomínio da DM epidêmica nas regiões de maior densidade demográfica ou domiciliar^{34, 74}. No entanto, a maioria

das investigações contradiz essa ideia quando se propõem a investigar esses dados e correlações^{29, 34, 36, 43, 104}. Também são considerados raros os surtos em comunidades fechadas de recrutamento militar nos quais a aglomeração sempre ocorre¹⁹⁹, embora ali os casos previstos de DM sejam muito mais frequentes que na população civil.

Refere-se que as epidemias de DM respeitariam uma variação secular, o que determinaria a eclosão da moléstia a espaços variáveis de tempo, em média de 6 a 12 anos^{12, 29}, fazendo exceção o “cinturão africano da meningite”^a, no qual esses intervalos costumam ser mais curtos^{61, 255}. Estes períodos corresponderiam à queda de imunidade da população, por conta daqueles que a perderam e das crianças que ainda não a adquiriram, assim como à mutação das cepas de meningococo, através das múltiplas passagens, de pouco virulentas - dos portadores - para mais virulentas - dos doentes⁶⁸. Contudo, não se conhece a duração dos anticorpos protetores, a partir de antígenos naturais ou vacinais^{62, 67, 211}, parecendo, os de origem materna, perdurar por 6 meses⁵⁹; além disso, não é claro o conceito de “virulência” que é, sem dúvida, relativa, na produção de doença. A duração dos períodos epidêmicos tem variado, em geral de 3 a 5 anos²¹², porém, nos lugarejos africanos costumam durar semanas, correspondentes à estação seca¹⁰⁹, o que é, certamente, decorrência do pequeno tamanho da população envolvida.

Tem sido demonstrado o papel da imunidade humoral da DM^{49, 58, 59, 61, 142, 251}, avaliada, principalmente, pela presença de anticorpos bactericidas do soro, que seriam representados por imunoglobulinas dos tipos IgM, IgG, ou IgA, que se elevam também em vacinados. Sua deficiência, ou de outros fatores, levaria a um maior risco da doença^{16, 59, 77, 169}. Assim, a alteração do complemento, congênita, familiar ou eventualmente adquirida^{222, 242, 245}, ou de seu componente, a properdina²⁵⁹, ou de imunoglobulina IgM e/ou IgG e/ou IgA^{49, 107}, têm sido associadas à maior frequência de casos de doença e à ocorrência de formas mais graves ou fatais, inclusive entre indivíduos da mesma família. Também à imunidade celular é atribuído papel,

a. Representa-se por 15 países: Camarões, Daomé, Etiópia, Gana, Guiné, Alto-Volta, Mali, Mauritânia, Níger, Nigéria, República Centro-Africana, Senegal, Sudão, Chade e Togo.

evidenciado quanto aos sorogrupos A¹²⁸ e C²²⁹; ela estaria deprimida em pacientes com DM, e não se desenvolveria em indivíduos que receberam a vacina²¹⁸.

Verificou-se, ainda, em um estudo de antígenos de histocompatibilidade (HLA) feito em crianças gregas com DM, de ambos os sexos, que percentual significativamente maior (27%) apresentava o antígeno leucocitário B₂₇ em relação ao grupo controle²⁴⁶.

Conquanto tenha sido observada, em geral, frequência maior das meningites purulentas em populações mais pobres^{89, 96, 241}, refere-se que a vacinação antimeningocócica em crianças de níveis socioeconômicos diversos, mostrou os mesmos resultados quanto à produção de anticorpos circulantes²⁵⁶.

Permanece mal explicado o papel do portador do meningococo em nasofaringe uma vez que seu crescimento numa população parece não se relacionar com o desencadeamento de surto da moléstia^{38, 54}, observando-se até mesmo relação inversa^{54, 109}. No entanto, sabe-se que um portador, por sua frequência, é muito mais importante como veículo de transmissão do agente etiológico do que um doente. E, por sua vez, a presença do agente^{137, 138, 191, 204}, ou de antígenos semelhantes^{93, 136, 204}, induzem à produção de anticorpos bactericidas, considerados protetores, podendo^{62, 201}, ou não²¹³, levar à produção de anticorpos locais tipo IgA secretória. Por outro lado, maior duração do tempo de portador já foi associada aos meses de frio, na estação chuvosa, em comparação aos meses úmidos ou secos, no verão³; entretanto, outros autores não encontraram relação entre frequência ou duração do estado de portador e condições climáticas^{27, 248}.

Em relação a essa vacina vários aspectos permanecem mal definidos. Não são regulares os resultados de seu uso em população aberta, em momento endêmico ou epidêmico, agravando-se pelo fato de a DM predominar entre menores de 4 anos, principalmente lactentes^{21, 143, 188}, nos quais a resposta imunológica vacinal é muito baixa e o nível protetor dos anticorpos discutível¹²⁸. Quanto à vacinação em massa e, ainda, se utilizada durante epidemias produzidas por mais de um sorogrupo conjuntamente (A e C), como já tem ocorrido^{143, 207}, deve-se admitir o papel da seleção vacinal^{71, 78} propiciando o crescimento de outros sorogrupos contra os quais não há ainda imunoprofilaxia disponível, excetuando-se, recentemente, os sorogrupos Y e W135^{267, 272}. No que tange ao sorogrupo C, os reforços vacinais poderiam levar à diminuição da resposta imunológica em crianças^{156, 181} e adultos^{138, 226}, configurando-

se, possivelmente, um estado de tolerância imunológica. É possível que a resposta imune a qualquer vacina esteja relacionada a um controle genético, multifatorial e operando em diversos níveis dos gens estruturais isotípicos, alotípicos e idiotípicos de histocompatibilidade e controladores da multiplicação e diferenciação dos linfócitos sensibilizados¹⁸⁴, entre outros. Por outro lado, ao que se sabe a vacina não elimina o meningococo da população portadora, e é discutível se diminui a frequência de novas aquisições^{62, 100, 196}.

Assim, torna-se óbvio que a ocorrência de DM epidêmica se prende a uma associação de fatores diversos, dentro de um contexto exógeno, de ordem climática, socioeconômica, ou outra, e endógeno, relativo às condições biológicas do hospedeiro — seu terreno imunogenético, suas chances de adquirir o meningococo ou de albergar antígeno semelhante e, possivelmente, seu estado nutricional, ou outras. Permanece, todavia, nebulosa a delimitação da efetividade de condutas preconizadas para o controle da doença epidêmica nos diferentes locais e, mais ainda, em sua forma endêmica.

Na presente investigação, nos propomos a averiguar e quantificar algumas das questões consideradas, motivados pela vivência de uma epidemia de DM num Município de porte médio do Sul do Brasil, por nós estudada em seus aspectos epidemiológicos gerais^{188, 238, 239, 266}, da qual se segue breve relato

A partir do ano de 1973, instalou-se uma epidemia de DM no Município de Londrina, no Norte do estado do Paraná, seguinte, ou concomitante, aos processos epidêmicos então observados em várias regiões brasileiras. Ali, porém, os índices de morbidade foram muito elevados.

O Município contava com uma população estimada de 280.000 habitantes em 1974, com uma renda média anual “per capita” de 12,03 salários mínimos regionais e, portanto, igual ou maior aos dos Municípios mais ricos do País à época^b. No entanto, eram também ali, grosseiramente evidentes as diversificações de padrões socioeconômicos, onde, à riqueza dominante na cidade, se contrapunha a penúria de algumas localidades urbanas e rurais.

b. “Censo Escolar - Área Urbana de Londrina” - documento de circulação interna da Secretaria de Planejamento da Prefeitura do Município de Londrina, 1975.

Até 1975 foram notificados 708 casos de DM, o que equivaleu à frequência média, no período, de 84,79 casos/100.000 habitantes, índice acima dos observados em quaisquer cidades brasileiras atingidas^{143, 254}, sendo o pico, de 132,94/100.000, correspondente ao ano de 1974. A morbidade, na zona urbana, foi de 82,72 casos/100.000 e, na zona rural, de 68,31/100.000.

Incluiu-se também estudo da confiabilidade das notificações de casos e óbitos por DM no Município utilizando-se, entre outros dados, os resultados obtidos da revisão dos prontuários dos pacientes, correspondentes a amostra aleatória de casos notificados naquele período. Verificaram-se como notificações falso-positivas cerca de 20%. Não foi possível avaliar a proporção de casos da doença que deixaram de ser notificados e sobreviveram.

Nessa epidemia, entre outros aspectos, distinguiram-se a acentuada frequência da doença entre menores de 4 anos, principalmente abaixo de 1 ano, com cerca de 80% dos casos até os 14 anos, e a ocorrência maior de casos nos segundos semestres dos anos epidêmicos, mais frios, sugerindo também aumento da morbidade em presença de variações bruscas de temperatura. Verificou-se, ainda, que a doença poupou sobremaneira a população de origem nipônica na qual foi, significantemente, muito menos frequente.

Durante a epidemia foram efetuadas duas campanhas de imunização com a vacina antimeningocócica polissacarídica bivalente - A + C - que atingiram, de cada vez, mais de 80% da população do Município, tendo sido excluídos os menores de 3 meses de idade. No entanto, pareceu que a primeira vacinação teria sido aplicada já na fase descendente da curva da epidemia; mesmo assim, os índices mensais de morbidade, tanto após a primeira quanto a segunda campanha, várias vezes superaram a incidência mensal correspondente ao período anterior à primeira vacinação.

Diante das várias questões levantadas a partir de nossas observações, ou mais amplas, pertinentes ao tema geral, o seu aprofundamento, na tentativa de melhor explicá-las, é a razão do presente estudo.

B - OBJETIVOS E ORGANIZAÇÃO DA PESQUISA

Propusemo-nos a investigar um processo epidêmico de DM, de elevada morbidade, tomando como modelo a epidemia deflagrada em um Município de porte médio do Sul do Brasil, quanto a:

1. Associação entre incidência da doença e variação climática - temperatura e oscilações de temperatura, umidade relativa do ar e pluviosidade;
2. Associação entre incidência da doença e condições socioeconômicas - nível salarial das famílias, número de habitantes por domicílio, nível de instrução, composição etária e densidade demográfica, na zona urbana do distrito Sede;
3. Frequência de portadores de meningococo entre adultos e escolares, de zona urbana e rural, de origem nipônica e não nipônica, e entre indivíduos da população hospitalar, de origem nipônica e não nipônica;
4. Atuação da vacina polissacarídica antimeningocócica, dos sorogrupos A e C, aplicada em 80% da população do Município, em duas campanhas, por estimativa da eficácia e efetividade da vacina, bem como avaliação do comportamento da morbidade, no período anterior e nos posteriores às campanhas, e em relação aos fatores climáticos e socioeconômicos;
5. Integração dos aspectos observados, buscando definir fatores que interferiram na eclosão da DM epidêmica e de seu controle no contexto considerado.

No sentido de facilitar a exposição dos dados investigados, e pela diversidade dos conteúdos, optamos por apresentá-los em 4 capítulos contendo as respectivas etapas: a. Justificação do tema; b. Obtenção dos dados; c. Estudo dos dados; d. Apresentação e Avaliação dos resultados.

CAPÍTULO I

FATORES CLIMÁTICOS E DOENÇA MENINGOCÓCICA

I – a. JUSTIFICAÇÃO DO TEMA

A atuação do meio ambiente sobre a Doença Meningocócica epidêmica, conquanto seja um tema que atraiu muitos estudiosos desde o século XIX, com primorosas pesquisas concernentes ao seu tempo, e embora evolutivamente admitida em muitas publicações, observações e repetidas teorias, sua avaliação ainda prescinde de bases metodológicas mais consistentes. Seus resultados, ainda que muitas vezes contraditórios, são instigantes, e levaram, no decorrer do tempo, eminentes pesquisadores a estudá-los. Por se tratarem regra geral de investigação de campo, durante processos epidêmicos em localidades distantes e carentes, crescem as inerentes dificuldades.

A literatura frequentemente salienta a superposição do maior número de casos a meses frios do ano e admite a diminuição da umidade, mais do que sua elevação, como fator favorecedor de epidemias, sendo mais discutível neste sentido o papel das chuvas, e raramente aventado as oscilações de temperatura. No entanto, em síntese, não se dispõe de estudos mais acurados do ponto de vista epidemiológico-estatístico que permitam definir, com maior precisão, o papel do frio, ou da umidade, nem de outros elementos climáticos, na ocorrência da doença.

É o que demonstram referências específicas da literatura, desde as primeiras décadas do século XX, que, interessantemente, ainda nos falam, e das décadas seguintes, que reunimos em abordagem cronológica, sumariando as publicações (Item E). Que, evidentemente, na corrente das pesquisas, nos encorajaram, e deram a motivação e as bases para o presente estudo. Recorreremos a elas para Avaliação dos Resultados, ao final do Capítulo.

I – b. OBTENÇÃO DOS DADOS

1. Caracterização climática do Município de Londrina

Os dados gerais referentes ao clima foram obtidos na Secretaria de Planejamento da Prefeitura do Município e no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

O Município de Londrina, pertencente ao Estado do Paraná, Região Sul do Brasil, situa-se no nordeste do Estado, a 576 metros de altitude, na latitude de 23°23'30" e longitude de 51°11'30", no Planalto Meridional Brasileiro. Apresenta, pela classificação de Köepen, clima do tipo Mesotérmico e Úmido (Cwa) em quase todo o Município¹⁴⁶ e, segundo o IBGE¹⁹¹, clima Subquente e Superúmido com Subseca no inverno, sendo o inverno ameno e o verão quente, tipo tropical. Seu clima exprime o caráter de transição entre o Tropical Quente, das latitudes baixas do País, e o Temperado Mesotérmico, das latitudes médias da região Sul, que domina grande parte da região Sudeste do Brasil, considerado um prolongamento

da região Sudeste na região Sul¹⁹¹. O Município é privilegiado por sua altitude e o regime de precipitação pluviométrica, abundante e distribuída equitativamente pelas estações na maior parte de seu território¹⁹¹.

2. Dados meteorológicos do Município de Londrina referentes ao período de janeiro de 1973 a dezembro de 1975

Foram obtidos da Estação Meteorológica da Diretoria da Aeronáutica Civil (DAC) do Ministério da Aeronáutica, localizada na região Sudeste da cidade de Londrina, os seguintes dados para cada mês e ano: temperatura máxima, média e mínima; umidade relativa do ar, máxima, média e mínima; e pluviosidade (Anexo I.1).

3. Indicadores de medida da DM

Utilizamos os índices de morbidade, mortalidade e letalidade, relativos ao período de janeiro de 1973 a dezembro de 1975, determinados em estudo anterior¹⁸⁸, através dos casos notificados e dos atestados de óbito do Município de Londrina.

I – c. ESTUDO DOS DADOS

Objetivo - determinar a associação entre DM e fatores climáticos no Município de Londrina, durante o período epidêmico de janeiro de 1973 a dezembro de 1975.

1. Indicadores meteorológicos utilizados

Umidade relativa do ar

Consideramos, para o estudo, as médias mensais das umidades relativas do ar mínimas nos 36 meses epidêmicos e as médias entre os mesmos meses do período (dos janeiros, fevereiros, etc.). Desprezamos as médias das umidades relativas do ar máximas por apresentarem intervalo de variação muito pequeno.

Temperatura

Utilizamos, nessa investigação, as médias mensais das temperaturas máximas e mínimas dos meses epidêmicos, determinando-as também para os mesmos meses do período.

Para o estudo das oscilações de temperatura, determinamos as diferenças entre as médias das temperaturas máximas e mínimas de cada mês dos anos epidêmicos, obtendo os respectivos graus de oscilação mensal; calculando, a seguir, a média dessas diferenças (graus de oscilação) nos mesmos meses correspondentes desse período (todos os janeiros, os fevereiro etc).

Pluviosidade

Na pesquisa da relação entre DM e chuvas, utilizamos a pluviosidade mensal dos anos epidêmicos e a média dos mesmos meses desse período.

1.1 Correlações entre os indicadores meteorológicos

Foi necessário determinar, inicialmente, a existência e a intensidade de correlação desses indicadores entre si, a fim de poder investigar sua associação com a ocorrência da DM, eventualmente direta ou secundária.

O estudo estatístico, com base no SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*¹⁴⁹ - foi feito utilizando-se o coeficiente de correlação linear de Pearson, tratando-se de variáveis contínuas.

Para 34 graus de liberdade (amostra de 36 meses), admitimos como associação forte quando o coeficiente de correlação linear de Pearson (r) foi igual ou maior que 0,60; regular, quando de 0,33 a 0,59; e fraca, quando menor que 0,33. O grau de certeza estabelecido foi de 95% (nível de significância: $p < 0,05$).

Para verificação de associações secundárias ou aparentes, calculamos os coeficientes de correlação parcial determinando as correlações com o controle da variável suspeita (vide fórmula no Anexo I.2).

2. Indicadores de medida da DM utilizados

Para a investigação das relações entre a epidemia de DM e os fenômenos climáticos, utilizamos os coeficientes de morbidade, mortalidade e letalidade

mensais relativos à população geral do Município e a média dos mesmos meses, dos anos epidêmicos de 1973 a 1975.

2.1 Correlações entre os indicadores de DM

Seguindo a mesma metodologia estatística precedente, efetuamos as correlações entre os indicadores de medida de DM determinados.

3. Correlações entre indicadores meteorológicos e índices de medida da DM

No período epidêmico considerado, os coeficientes médios mensais de morbidade, mortalidade e letalidade por DM foram correlacionados a cada um dos indicadores meteorológicos médios mensais, obedecendo à mesma metodologia estatística anteriormente indicada.

I – d. APRESENTAÇÃO E AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

1. Indicadores Meteorológicos

No anexo I.1, encontram-se os dados meteorológicos por mês e ano - umidade relativa do ar mínima, temperatura máxima e mínima e diferença entre máxima e mínima, e pluviosidade. Na Tabela I.1, estão os indicadores meteorológicos representados pela média dos dados considerados, relativa aos mesmos meses do período.

Umidade relativa do ar mínima - Mínimas menores que 30% se verificaram de junho a novembro e acima de 40% corresponderam aos meses de janeiro a março, em média, no período.

Temperatura - Registraram-se, em média, temperaturas mais baixas nos meses de maio a setembro e o mês mais frio foi julho, com mínimas entre -2 e 9°C, e a temperatura mais elevada, de 37,7°C, ocorreu em dezembro.

Diferença de temperatura - As maiores diferenças entre as temperaturas máximas e mínimas em todo o período, oscilando em torno de 25°C, ocorreram nos meses de julho a setembro; porém, de abril a dezembro, essas diferenças

estiveram entre 20 e 22,5°C e, nos demais meses (janeiro a março), variaram de 16,6 a 18,1°C. Assim, consideráveis oscilações se observaram em todos os meses do período.

Pluviosidade - As menores taxas de precipitação pluviométrica, em média, no período, ocorreram nos meses de julho a agosto.

Tabela I.1 - Indicadores de medida da DM e meteorológicos médios mensais do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975.

INDICADORES	MEDIDA DE D. M.			METEOROLÓGICOS				
	MESES 1973-1975	MORB*	MORT*	LET**	UMIDADE MÍN.	TEMPERATURA		
MÁX.						MÍN.	DIF.	
JANEIRO	5,51	1,20	21,7	40,7	33,3	16,7	16,6	257,5
FEVEREIRO	4,19	0,96	22,9	40,3	33,9	17,5	16,4	137,9
MARÇO	4,19	0,36	8,6	42,7	33,1	15,0	18,1	93,2
ABRIL	3,95	1,08	27,3	35,8	32,5	10,9	21,6	77,9
MAIO	5,39	1,56	28,9	31,3	29,2	7,2	22,0	89,5
JUNHO	6,47	1,56	24,1	27,3	28,4	6,2	22,2	105,4
JULHO	7,19	0,96	13,3	24,0	28,5	3,6	24,9	76,3
AGOSTO	12,34	0,36	2,9	26,0	30,7	6,1	24,6	60,8
SETEMBRO	12,46	2,52	20,2	22,3	33,1	7,6	25,5	76,6
OUTUBRO	8,14	1,44	17,6	23,4	33,5	10,2	23,3	296,7
NOVEMBRO	9,10	1,80	19,7	28,3	33,5	12,9	20,6	211,3
DEZEMBRO	5,51	0,72	4,1	36,3	37,7	15,2	22,5	325,4

* Morbidade e mortalidade por 100.000 habitantes.

**Letalidade por 100 casos.

Apenas à observação, a Tabela I.1 indica nítida tendência a se superporem mais altas prevalências de DM a menores níveis de umidade e de temperatura e a maiores oscilações de temperatura, no período considerado, o que está de acordo com observações de outros autores usando metodologia semelhante.

Correlações entre os indicadores meteorológicos

São apresentadas na Tabela I.2.

Umidade mínima - Apresentou forte e significativa correlação direta com temperatura mínima, e inversa com diferença de temperatura (respectivamente, $r = 0,66$ e $r = -0,70$ e $p < 0,05$), e correlações fracas e não significantes com pluviosidade ($r = 0,28$) e temperatura máxima ($r = 0,25$).

Tabela I.2 - Coeficientes de correlação linear entre os indicadores meteorológicos mensais, do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975.

INDICADORES	UMID. MÍN.	TEMP .MÍN.	TEMP. MÁX.	DIF. TEMP.	PLUVIOSID.
UMID. MÍN.	-	0,66 ^(S)	0,25	-0,70 ^(S)	0,28
TEMP. MÍN.	-	-	0,67 ^(S)	-0,90 ^(S)	0,33
TEMP. MÁX.	-	-	-	-0,31	0,28
DIF. TEMP.	-	-	-	-	-0,33
PLUVIOSID.	-	-	-	-	-

(S) $p < 0,05$

Temperatura mínima - Mostrou forte e significativa correlação com temperatura máxima ($r = 0,67$ e $p < 0,05$) e inversa com diferença de temperatura ($r = 0,90$ e $P < 0,05$), sendo a correlação regular e significativa com pluviosidade ($r = 0,33$ e $p < 0,05$).

Diferença de temperatura - Correlacionou-se de forma regular e inversa com pluviosidade significativamente ($r = -0,33$ e $p < 0,05$), e com temperatura máxima sem significância ($r = -0,31$).

Pluviosidade - Apresentou correlação fraca e não significativa com temperatura máxima ($r = 0,28$) e regular e inversa com diferença de temperatura.

Constatamos, portanto, que as variáveis climáticas consideradas estão, em geral, fortemente associadas entre si, à exceção da pluviosidade e da temperatura máxima.

2. Indicadores de medida de DM

São apresentados no Anexo I.1, por mês e ano, os coeficientes de morbidade, mortalidade e letalidade por DM para a população geral e, na Tabela I.1, encontram-se as médias dos meses de janeiro a dezembro dos anos de 1973 a 1975.

Morbidade - Os mais baixos índices médios mensais de morbidade, menos de 6 casos por 100.000 habitantes, corresponderam aos meses de dezembro a maio, enquanto as cifras médias mais elevadas se verificaram nos meses de junho a novembro, com máximo em agosto e setembro, em torno de 12 casos/100.000.

O predomínio da morbidade nos segundos semestres dos anos epidêmicos correspondeu ao comportamento esperado da DM para o hemisfério sul. Neste, conforme salienta FREYCHE, 1951²⁹, é invertido em relação ao hemisfério norte, cujos picos epidêmicos ou endêmicos se registram entre os meses de fevereiro e abril.

A distribuição mensal dos casos, no decorrer dos anos, se assemelhou à observada em períodos anteriores, endêmicos e epidêmicos, no Brasil — 1920-28, em São Paulo e Rio de Janeiro, descrita por ASSUMPÇÃO¹¹; 1945-49, no Paraná, estudada por CARVALHO²⁸; 1938-58, em São Paulo, apresentada por SCHIMD & GALVÃO³⁴; 1971-74, em São Paulo, referida por MORAIS, GUEDES & BARATA²⁵⁴, e 1974, no Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná¹⁴¹.

Mortalidade - Os menores coeficientes de mortalidade média mensal - abaixo de 1 caso por 100.000 habitantes - se verificaram nos meses de dezembro, fevereiro, março, julho e agosto, e, os mais elevados, nos meses de janeiro, abril, maio, junho, setembro e novembro - até 2,5 casos por 100.000 habitantes.

Letalidade - Apresentou níveis médios baixos - nos meses de março, agosto e dezembro, mostrando-se, nos demais meses, consideravelmente alta - até 29,8% em maio.

O leve predomínio da mortalidade no 2º semestre dos anos epidêmicos, em média, se deu em função do comportamento da morbidade, de vez que a letalidade variou irregularmente, durante todo o ano (Tabela I.1). Têm-se observado, em geral, que o número relativo de óbitos diminui durante epidemias^{24, 34, 143, 188} por motivos ainda discutíveis: Menor virulência da cepa? Melhor preparação da comunidade, resultando em diagnóstico precoce e tratamento adequado? Outros?

E já se referiu, também sem explicações, que no correr do ano epidêmico, se a letalidade aumenta, tende a fazer o sentido inverso ao da morbidade¹⁴³. Em Londrina isto não ocorreu, porém verificáramos maiores níveis de letalidade precisamente durante os anos endêmicos de 1965 a 1972²³⁹.

Correlações entre os indicadores de DM

São apresentadas na Tabela I.3.

Foram fortes e significantes as correlações entre morbidade e mortalidade ($r = 0,60$ e $p < 0,05$) e desta com letalidade ($r = 0,63$ e $p < 0,05$); e foi fraca, inversa e não significativa a correlação entre morbidade e letalidade ($r = 0,27$ e $p < 0,05$).

Tabela I.3 - Coeficientes de correlação linear entre os indicadores mensais de medida da DM, do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975.

INDICADORES	MORBIDADE	MORTALIDADE	LETALIDADE
MORBIDADE	—	0,60 ^(s)	-0,27
MORTALIDADE	—	—	0,63
LETALIDADE	—	—	—

(s) $p < 0,05$

Esses resultados, pela própria definição dos indicadores, estão dentro do esperado, validando, até certo ponto, a metodologia e o material utilizados.

3. Correlações entre indicadores meteorológicos e de medida da DM

Os coeficientes de correlação entre as médias mensais dos dados meteorológicos e os indicadores de medida de DM são apresentados na Tabela I.4.

Umidade relativa do ar mínima - Correlações regulares, inversas e significantes deste fenômeno com morbidade e mortalidade ($r = 0,52$ e $r = -0,46$, com $p < 0,05$, respectivamente) foram observadas no período; não se verificou associação da mesma variável com letalidade ($r = 0,05$).

Temperatura - A temperatura máxima não se correlacionou, ou apresentou correlações fracas e não significantes, com os índices de morbidade ($r = -0,40$), mortalidade ($r = 0,12$) e letalidade ($r = 0,13$).

A temperatura mínima também apresentou correlações fracas e não significantes, porém inversas, com morbidade ($r = 0,25$) e mortalidade ($r = -0,18$), e não se correlacionou com letalidade ($r = 0,04$).

Tabela I.4 - Coeficientes de correlação linear entre os indicadores mensais de medida da DM e meteorológicos, do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975.

INDICADORES	UMID. MÍN.	TEMPERATURA			PLUVIOSID.
		MÁX.	MÍN.	DIF.	
MORBIDADE	-0,52 ^(s)	-0,04	-0,25	0,29	-0,15
MORTALIDADE	-0,46 ^(s)	0,12	-0,27	0,31	-0,23
LETALIDADE	0,05	0,13	0,04	0,05	-0,01

(s) $p < 0,05$

Diferença de temperaturas - a diferença entre temperaturas máxima e mínima apresentou associação fraca e não significativa com morbidade ($r = 0,29$) e mortalidade ($r = 0,31$), não se verificando também correlação com letalidade ($r = 0,05$).

Pluviosidade - As correlações dos indicadores mensais de chuvas com os de morbidade e mortalidade foram fracas, inversas e não significantes (respectivamente, $r = -0,15$, $r = -0,23$); não houve correlação com letalidade ($r = 0,01$).

4. Verificação de correlações aparentes

Apenas a variável umidade relativa mínima apresentou associações consideráveis - regulares e inversas com indicadores de medida de DM - morbidade e mortalidade.

Nessa análise, surpreendeu a observação em relação à temperatura mínima cujas correlações com morbidade e mortalidade, embora inversas, foram também fracas e não significantes.

Quanto à associação desses indicadores da doença com diferença de temperaturas, foram também fracas, embora com coeficientes mais altos, nível de 5%. Este fato tanto pode representar um pequeno, porém real, grau de participação da oscilação de temperatura sobre a DM, como equivaler a uma associação secundária, em função das correlações fortes entre si das variáveis climáticas, umidade, temperatura e diferença de temperaturas (Tabela I.2). Optamos, por isso, pela efetuação das correlações aparentes fixando a variável umidade mínima.

Com a variável umidade mínima controlada, verificamos - Tabela I.5 - que, as correlações entre os coeficientes de medida de DM com temperatura mínima e diferença de temperaturas mantiveram-se não significantes.

Podemos reiterar, assim, que não se verificaram correlações consideráveis, nem significantes entre os indicadores de medida da DM e os climáticos, com exceção da umidade mínima, o que está representado na Figura 1.

Do que se conhece sobre o tema, é, em geral, aceita a relação entre frequência da DM e frio e discutida a relação com umidade do ar e chuva. No entanto, estudos mais acurados do assunto são raros e análises estatísticas, excepcionais.

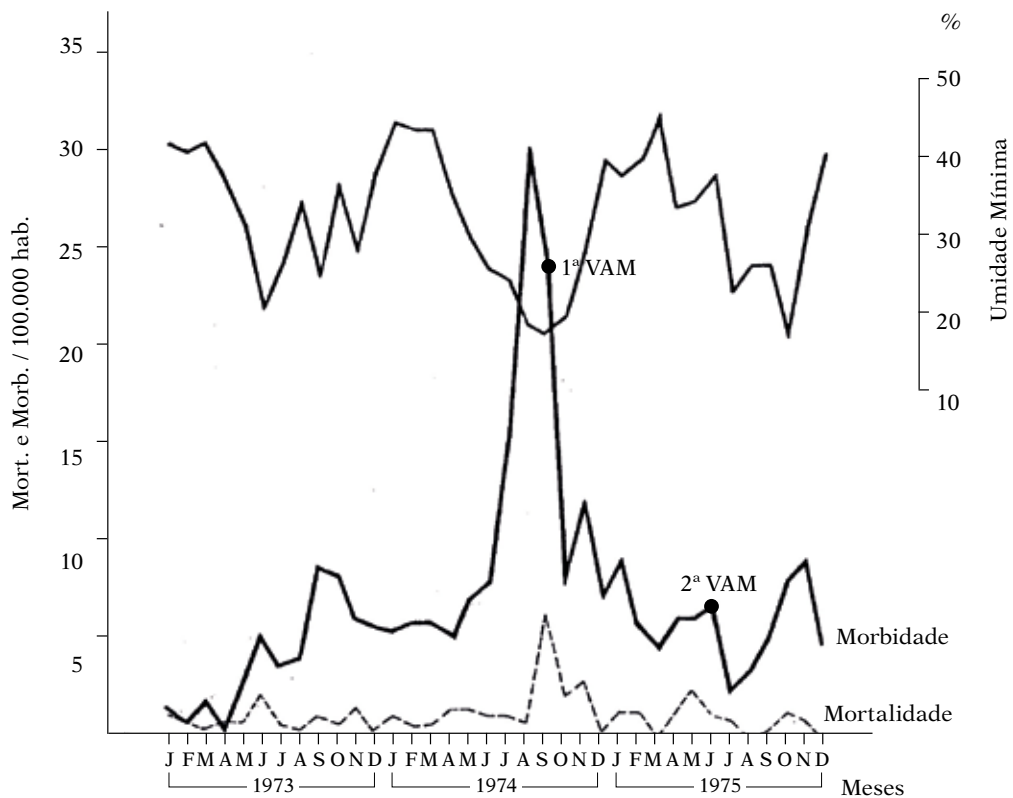
Tabela I.5 - Coeficientes de correlação parcial entre indicadores meteorológicos e de medida da DM mensais, controlando a variável umidade mínima, do Município de Londrina, Paraná, no janeiro de 1973 a 1975.

INDICADORES	TEMP. MÁX.	TEMP. MÍN.	DIF. TEMP.	PLUVIOSID.
MORBIDADE	-0,11	-0,14	0,13	-0,01
MORTALIDADE	-0,01	-0,18	0,00	-0,12
LETALIDADE	0,01	0,02	0,00	-0,02

Foi o caso de CARVALHO, 1951²⁸, em trabalho pioneiro no Estado do Paraná, na década de quarenta, correlacionando casos de doença com temperatura,

umidade e chuvas; no entanto, é possível que os resultados variáveis observados por aquele autor se devam ao fato de que os 119 casos estudados para dois Municípios constituíram um número muito pequeno em relação ao período considerado de 5 anos, equivalente, em médias a menos de dois casos mensais. BARRETO, 1956³², por sua vez, estudou correlações apenas com a temperatura média mensal durante a epidemia de São Paulo, de 1940-44, referindo associação inversa com morbidade, mas chamando a atenção para a ocorrência de apenas 34% dos casos no inverno e 24% na primavera.

Figura I.1 - Correlação mensal média entre morbidade e mortalidade por DM e umidade relativa do ar mínima, no Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975.



Todavia, em que pesem as numerosas considerações da literatura acerca do aumento de casos de DM coincidente com meses frios do ano, como nós também nos referíamos em trabalho anterior com base em grosseira observação¹⁸⁸, não encontramos relação entre morbidade e baixas ou altas temperaturas e nem com oscilações de temperatura, ou chuvas, através de análise mais acurada. Entretanto, encontramos associação com baixas umidades, com as quais temperaturas mínimas e diferenças de temperatura mostraram-se correlacionadas.

É possível assim, que as relações admitidas classicamente entre DM e frio decorram da ligação entre frio e ar seco^{54, 63, 225}, representando, na verdade, uma associação aparente. A literatura admite o papel favorecedor do frio, por levar à maior ajuntamento de indivíduos de baixas condições econômicas em ambientes exíguos e mal ventilados, possibilitando maior transmissão da doença. Portanto, precisamente neste sentido, não atuaria diretamente como elemento climático sobre a ocorrência da doença, mas representaria, dessa forma também, uma associação secundária e dependente de outra variável, o nível socioeconômico. Sua atuação sobre a ocorrência de DM seria, assim, indireta e apenas sobre grupos sociais que convivessem em aglomeração.

O fato de não detectarmos, na epidemia de Londrina, correlação valorizável com baixas temperaturas pode dever-se à ausência, ali, de massa crítica suficiente em condições de ajuntamento pelo frio, ou ao insignificante papel do aumento da transmissão intradomiciliar do meningococo, no processo epidêmico.

Uma vez determinada a participação da baixa umidade relativa do ar sobre a ocorrência de DM, na região estudada, resta tentar explicar como isso se faria.

SICÉ, ROBIN & BROCHEN¹⁷ admitiram que a baixa umidade do ar, alterando a integridade dos mecanismos de defesa da mucosa respiratória junto com o calor e os ventos salinos pudessem ter contribuído para a ocorrência epidêmica da DM no Sudão, em 1938. WADDY⁵¹, em 1952, comparando a frequência da DM na Costa do Ouro e na Inglaterra e Gales, supôs que a baixa umidade do ar fosse o principal fator predisponente à doença, tanto na África tropical, como em países de clima temperado. LA PEYSSONIE³⁶, em 1963, também admitiu que, nas Savanas da África, a queda da umidade contribuía para a deflagração de epidemias e, a sua elevação, para o controle dessas. REY e col.⁹⁰, em 1972, supuseram que, em Dacar,

no Senegal, a menor prevalência da DM se associasse à maior umidade de seu clima. A OMS¹⁰², em 1973, considerou o papel conjunto da umidade, lesivo para a nasofaringe, e do frio, responsável pela maior aglomeração, na produção de DM. LE VIGUELLOUX¹²⁹, em 1979, defendeu o papel do frio, nos países temperados, e da secura do ar, na África, como fatores importantes ao lado de outras condições. BELCHER⁹⁴, em 1977, e IMPERATO²⁶⁴, em 1983, acreditaram na atuação conjunta do frio e da baixa umidade ao lado de fatores diversos, propiciando os surtos de DM na África; lembrou Belcher, que, ali, a estação seca é, também, a “*estação da fome*”.

A literatura admite, portanto, que o fator climático, alteraria a mucosa da nasofaringe, diminuindo as defesas locais à porta de entrada do meningococo.

A alteração da mucosa, normalmente observada em períodos de baixa umidade, pode ser resultante também de outros fatores tais como avitaminoses, ou viroses respiratórias associadas, às quais, por sua vez, poderia também predispor. E, possivelmente, interfira não só com a resposta inflamatória local, mas também imune, em nível celular.

É discutível a relação entre viroses e DM¹²⁷ e não há estudos avaliando diretamente DM e carências nutricionais, embora se reconheça o predomínio e gravidade de outras doenças de porta de entrada respiratória (sarampo, pneumonias e outras) em crianças subnutridas e a prevalência das infecções respiratórias nos meses frios do ano.

Quanto aos surtos de DM no Brasil, que atingiram quase todos os estados, em torno da mesma época do ocorrido no Município de Londrina, não dispomos de nenhum dado de investigação climática, exceto da superposição de maior número de casos a meses frios do ano.

Concomitantemente, o Município de São Paulo, que apresentou a mais importante epidemia, tem o seu clima (mesotérmico brando, superúmido com subseca) caracterizado pelas mesmas influências que regem o clima de Londrina¹⁴⁶.

¹⁹¹.

Ainda que deva ser mais relevante a participação de outros fatores não climáticos na ocorrência epidêmica da DM, parece clara, ao menos com base estatística, a contribuição da baixa umidade do ar ao processo estudado, independentemente dos demais elementos meteorológicos.

I – e. ANEXOS

Anexo I.1 - Indicadores da medida da DM* e meteorológicos* mensais do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973 a 1975.

ANO	MÊS	MORB.*	MORT.*	LET.	UMID. MÍN.	TEMP. MÍN.	TEMP. MÁX.	TM-TM (DIF)	PLUV.	CASOS	ÓBITOS
1973	JAN.	1,51	1,13	75,0	41	17,0	34,2	17,2	405,8	4	3
	FEV.	0,76	0,76	100,0	40	19,6	35,0	15,4	74,8	2	2
	MAR.	1,84	0,38	20,0	41	16,0	34,1	18,1	93,2	5	1
	ABR.	0,38	0,76	**	37	18,0	33,6	15,6	60,3	1	2
	MAI.	2,64	0,76	28,6	31	5,7	31,2	25,5	112,5	7	2
	JUN.	5,29	2,27	42,9	20	3,0	32,0	29,0	71,6	14	6
	JUL.	3,78	0,76	20,0	26	2,4	29,2	26,8	91,8	10	2
	AGO.	4,15	0,38	9,1	34	5,0	28,0	23,0	56,4	11	1
	SET.	8,68	1,13	13,0	24	7,4	32,0	24,6	61,3	23	3
	OUT.	8,31	0,76	9,1	36	8,6	32,5	23,9	417,0	22	2
	NOV.	6,04	1,51	25,0	27	10,0	33,0	23,0	159,7	16	4
	DEZ.	5,66	0,38	6,7	37	15,6	32,7	17,0	349,5	15	1
1974	JAN.	5,39	1,08	20,0	44	18,0	32,9	14,9	188,6	15	3
	FEV.	5,75	0,72	12,5	42	18,5	34,0	15,5	158,3	16	2
	MAR.	5,75	0,72	12,5	42	16,0	33,5	17,5	175,3	16	2
	ABR.	5,03	1,44	28,6	35	9,3	37,0	27,7	117,0	14	4
	MAI.	7,19	1,44	20,0	29	7,6	29,5	21,9	87,1	20	4
	JUN.	7,90	1,08	13,6	25	5,4	27,6	22,2	185,6	22	3
	JUL.	15,45	1,08	7,0	24	9,0	28,5	19,5	3,7	43	3
	AGO.	29,96	0,72	2,4	18	4,0	31,0	27,0	68,7	82	2
	SET.	24,07	6,11	25,4	17	9,6	34,6	25,0	33,3	67	17
	OUT.	7,90	2,16	27,2	19	10,4	32,2	21,8	249,4	22	6
	NOV.	11,86	2,87	24,2	27	10,8	35,0	24,2	86,7	33	8
	DEZ.	7,19	0,36	5,0	39	15,2	33,6	17,8	375,4	20	1

Continua

ANO	MÊS	MORB.*	MORT.*	LET.	UMID. MÍN.	TEMP. MÍN.	TEMP. MÁX.	TM-TM (DIF)	PLUV.	CASOS	ÓBITOS
1975	JAN.	9,23	1,37	14,8	37	15,8	33,1	17,3	178,2	27	4
	FEV.	5,81	1,37	23,8	39	18,0	34,0	16,0	180,5	17	4
	MAR.	4,79	-	-	45	15,8	32,6	16,8	110,0	14	-
	ABR.	6,16	1,03	16,7	33	10,4	31,0	20,6	56,4	18	3
	MAI.	6,16	2,39	38,9	34	9,5	28,0	19,5	69,0	18	7
	JUN.	6,82	1,37	22,2	37	4,0	28,8	24,8	59,0	18	4
	JUL.	2,39	1,03	42,9	22	-2	27,8	29,8	133,3	7	3
	AGO.	3,42	-	-	26	12,1	32,3	20,2	57,4	10	-
	SET.	4,79	0,34	7,1	26	12,0	34,0	22,2	135,3	14	1
	OUT.	8,21	1,37	16,7	16	11,7	34,3	22,6	223,7	24	4
	NOV.	9,23	1,03	11,1	31	14,1	33,6	19,5	387,6	27	3
	DEZ.	4,79	-	-	40	13,0	32,8	19,8	250,8	14	-

* Coeficientes de morbidade e mortalidade por 100.000 e de letalidade (%). Umidade mínima; temperatura mínima, temperatura máxima, diferença entre temperatura máxima e mínima e pluviosidade. Populações estimadas: 1973 - 264.889; 1974 - 278.319; 1975 - 292.371.

** Número de óbitos maior que o número de casos notificados.

Anexo I.2 - Cálculo do coeficiente de correlação parcial (r) entre os coeficientes de correlação prévios entre 2 variáveis (r_1 e r_2), controlando uma terceira (r_3).

$$r_{1 \cdot 2 \cdot 3} = \frac{(r_{1 \cdot 2} - r_{2 \cdot 3}) r_{2 \cdot 3}}{(1 - r_{1 \cdot 3}^2) (1 - r_{2 \cdot 3}^2)}$$

CAPÍTULO II

FATORES SOCIOECONÔMICOS E DOENÇA MENINGOCÓCICA

II – a. JUSTIFICAÇÃO DO TEMA

A literatura poucos dados concretos tem fornecido a respeito das relações, por vezes considerada, entre meningite cerebroespinal epidêmica e aspectos socioeconômicos.

Admite-se, em geral, na maior parte das doenças infecciosas, o papel favorecedor da pobreza e aspectos decorrentes; menos comumente, porém, se tenta delimitá-lo e, sem dúvida, esta avaliação é sempre difícil e complexa.

Poderíamos considerar como “síndrome social da pobreza” um conjunto de sinais e sintomas do indivíduo em interação com seu meio ambiente, representados por insuficiente nutrição, vivência mais aglomerada, predomínio familiar de pessoas de mais baixo grupo etário, insatisfatórias condições sanitárias, estafa física, menor assistência médica, desinformação, além de outras condições ligadas a um mais baixo nível intelectual. O conjunto destes fatores, ou algum deles, pode-

se relacionar à morbidade por doenças infecciosas, às vezes, porém, parecendo pesar mais um ou outro.

Parece claro, quanto à DM, que todas as condições assinaladas poderiam ter alguma parcela de participação. No entanto, são raras as pesquisas em que se tentou medir tais relações. Portanto, à parte os muitos questionamentos e hipóteses, as poucas avaliações relativas ao assunto, e sob metodologias diversas, apresentaram aspectos controvertidos. Entre estes, se inclui a condição de portador de meningococo, admitindo-se sua participação na história natural da DM relacionada também a dados sociais, biológicos e epidemiológicos, o que, considerando nossa metodologia, será discutido no capítulo seguinte.

Embora, repetidamente, se cogite do papel predisponente da aglomeração na DM, a relação desta com densidade demográfica ora tem-se mostrado inversa^{29, 34, 43}, ora direta³⁰, ora não parecendo se relacionar^{36, 90}; admitem alguns, porém, que o ajuntamento domiciliar é que seria fundamental. Neste aspecto, ainda, as observações divergem, nem sempre se encontrando relação entre ocorrência da doença e tamanho do cômodo ou distância entre os leitos em acampamento militar³⁸, mas referindo-se seu predomínio nas famílias numerosas, na maioria com 3 ou mais pessoas dormindo no mesmo quarto¹⁷⁰, ou dentre pessoas residindo em intensa aglomeração²².

Também, referem-se com alguma frequência, embora imprecisamente, que a maioria dos casos de DM procede de bairros mais pobres e de baixo padrão sanitário^{74, 75, 141}; contudo, se têm verificado tanto presença²⁴¹, como ausência de relação com tipo de habitação.

Quanto às etnias, o predomínio da doença em negros tem sido referido³⁰, ou negado^{28, 75}, e já se observou a baixa ocorrência da moléstia entre orientais de origem nipônica^{266, 188} (tese de mestrado do autor).

Com relação a grupos etários e sexo, há concordância, em geral, sobre maior prevalência da DM nas crianças, principalmente menores de 5 anos, e no sexo masculino.

Existem várias observações, também, quanto ao surgimento de epidemias ou maior frequência da DM concomitante a êxodos rurais^{29, 30}, migrações²⁹ e guerras³⁰.

II – b. OBTENÇÃO DOS DADOS

1. Caracterização geoeconômica da cidade de Londrina

Com uma extensão de 605,4 km² e uma população estimada, para 1974, de 194.457 habitantes²², a cidade de Londrina representava, então, 69,1% da população do Município. Terceira cidade da Região Sul, é também o centro regional do Norte do Paraná onde constitui o principal distribuidor de bens e serviços, além de coletor e comercializador da produção agrícola, incluindo as mais desenvolvidas funções nos setores bancário, médico-hospitalar e cultural²⁸¹; boas condições de saneamento básico atendem a 90-95% da população da cidade ⁽²⁸³⁾ - Figura II.1.

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, com base no Censo de 1970²⁸¹, sua área de influência regional é de 24.001 km² servindo a uma população de 1.346.848 habitantes, relativa a 64 Municípios. Além disso, ressaltam-se seus numerosos relacionamentos com a região Sudeste, notadamente com São Paulo. Constitui, na região Norte do Paraná, o mais importante nó de ligação entre as cidades da região e as grandes metrópoles mais próximas, Curitiba e São Paulo.

Conforme a mesma fonte²⁸¹, na década de 1960, Londrina alcançou o nível de urbanização mais alto do Estado do Paraná - 115,6%. Isto se deveu à migração interna campo-cidade associada à crise do café, que representava a principal economia da região. Os problemas de seu cultivo, ligados ao mercado internacional e às dificuldades locais por geada, esgotamento do solo e custos de mão de obra, incentivaram, então, as culturas diversificadas, nas quais, a mão de obra não especializada podia ser substituída pela mecanização. O apoio governamental dado neste sentido, ao financiar a Campanha de Erradicação dos Cafezais Antieconômicos, em 1963-1964, propiciou o início do ciclo algodoeiro e pastoril e, mais tarde, do trigo e da soja, o que liberou da agricultura cerca de 1/3 dos trabalhadores do campo. Conseqüentemente, o desemprego e as migrações decorrentes trouxeram problemas sociais para a cidade, em que pese o aumento da oferta de serviços urbanos, pelo estímulo, também oficial, ao desenvolvimento de indústrias e setor terciário.

FIGURA II .1 - Vistas aéreas da cidade de Londrina, Paraná, do ano de 1973.



Da Região Sul, na década de 1960, a cidade de Londrina recebeu o maior contingente de migrantes rurais, números absolutos, depois de Porto Alegre e Curitiba, o que proporcionalmente à sua população representou muito mais. Foi ainda muito expressiva a migração interurbana também pelo mercado de trabalho de Londrina no setor industrial; disso resultou o alargamento de seus limites urbanos.

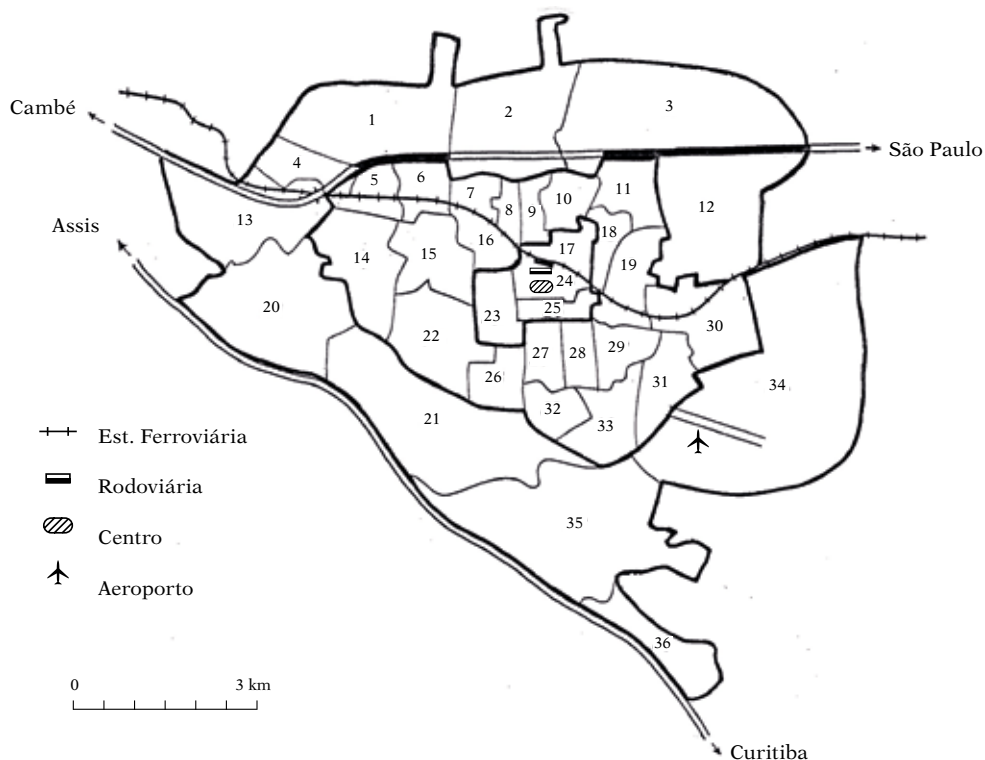
No processo de urbanização da Região Sul, o Município de Londrina, além de grande centro regional, comanda um subsistema integrante do sistema da Região Sudeste, representada principalmente pela metrópole de S. Paulo.

2. Divisão socioeconômica da cidade de Londrina

Ampla e pormenorizada pesquisa relativa ao distrito Sede do Município de Londrina foi efetuada pela Secretaria de Planejamento da Prefeitura, através do “Censo Escolar da Área Urbana de Londrina”, tendo sido iniciada no ano de 1973 e completada em 1975, cujos dados nos foram fornecidos.

A área do distrito Sede foi, geograficamente, dividida em 36 setores, sendo esta divisão baseada no grau de homogeneidade das áreas e populações - Figura II.2. Participaram do Censo 900 professores, de 49 escolas, levantando dados relativos às áreas adjacentes às mesmas, por meio de visitação domiciliar.

FIGURA II.2 - Agrupamento dos setores da cidade de Londrina, Paraná, em periféricos, intermediários próximos à periferia e ao centro, e centrais.



3. Casos e óbitos por DM na cidade de Londrina

Do nosso levantamento anterior¹⁸⁸ obtivemos o total de casos notificados e óbitos atestados por DM, com seus respectivos endereços, relativos ao período de 1973 a 1975.

II – c. ESTUDO DOS CASOS

Objetivo: Determinar as associações entre a DM e indicadores socioeconômicos, na cidade de Londrina, no período epidêmico de janeiro de 1973 a dezembro de 1975.

1. Definição dos indicadores socioeconômicos da cidade de Londrina

Estabelecemos como indicadores socioeconômicos específicos dos setores urbanos, os seguintes dados do Censo:

a) Renda familiar média mensal

Obtida a renda de cada família calculamos a média das rendas das famílias por setor.

b) Média dos habitantes por domicílio

Determinado o número de moradores de cada casa, obtivemos, para o setor, o número médio de habitantes por residência.

c) Tempo de moradia no bairro

Tendo sido determinado, para cada setor, o percentual de famílias segundo os tempos de permanência no mesmo bairro – de menos de 1 ano e meio, de até 2 anos e meio, 3 anos e meio, etc. até a mais de 10 anos e meio, selecionamos para estudo os dois grupos extremos.

Admitimos que esses grupos, assim diferenciados, contribuiriam como um fator para caracterização socioeconômica considerando, *a priori*, que o tempo de fixação de uma família num mesmo local corresponda, em geral, a uma situação de estabilidade sócioeconômica.

d) Graus de instrução

Determinada, em cada setor, a proporção de indivíduos conforme escolaridade, definida como analfabetos, com primário incompleto, com primário completo, com 1º grau incompleto, etc, os reagrupamos, inicialmente, nos seguintes níveis de instrução: nula - analfabetos; primária - primário incompleto e completo; 2º grau - incompleto e completo; superior - incompleto e completo. Em seguida, selecionamos os setores que apresentaram maiores diferenças como mais discriminatórios das classes socioeconômicas, para constituírem os indicadores a serem estudados.

e) Faixas etárias

A partir dos diversos grupos de idade levantados pelo Censo Escolar, tomamos para a investigação 3 faixas: de 0 a 12 meses, 0 a 14 anos e acima de 14 anos.

Além da relação inversa admitida entre composição etária e desenvolvimento social²⁸², a seleção destes grupos baseou-se no predomínio da DM em crianças observado, à mesma época, pelo Autor²⁸².

f) Densidade demográfica

Este dado, por possível associação a condições socioeconômicas, foi arrolado no estudo e calculado para cada setor; as informações de população e área foram obtidas do Censo Escolar de Londrina.

Reunimos todos os dados de natureza socioeconômica considerados, em uma tabela (Anexo II.1).

1.1 Determinação das correlações entre os indicadores socioeconômicos selecionados

O cálculo dessas correlações obedeceu à mesma metodologia utilizada no estudo dos indicadores climáticos (Capítulo I, item 1.1).

2. Determinação dos índices de DM na população geral e por faixas etárias na cidade de Londrina

2.1 Distribuição dos casos e óbitos nos setores

Do total de casos e óbitos por DM do Município durante o período epidêmico,

selecionamos os procedentes da zona urbana do distrito Sede (cidade de Londrina) e segundo a faixa etária. A seguir, localizamos cada caso e óbito conforme o endereço de residência, no setor da cidade correspondente, mapeando-os segundo as datas de registro dos casos e de ocorrência dos óbitos.

2.2 Cálculo dos indicadores de DM por setor

A partir da população determinada de cada setor e do levantamento do número específico de casos e óbitos de DM, calculamos os índices de morbidade, mortalidade e letalidade por setor e por ano e, a seguir, a média desses índices no período de 1973 a 1975.

Como as populações obtidas pelo Censo Escolar de Londrina correspondiam ao ano de 1973, tivemos que estimá-las para os anos de 1974 e 1975. Calculamos as proporções relativas a cada setor e deduzimos da população total da cidade estimada anteriormente para 1974 e 1975¹⁸⁸ admitindo uma ausência de variação considerável nas proporções populacionais, nesses dois anos seguintes - Anexo II.2.

2.3 Cálculo dos indicadores de DM por faixas etárias

Determinamos para os grupos etários selecionados (0 a 11 meses, 0 a 14 anos e maiores de 14 anos), os coeficientes de morbidade, mortalidade e letalidade, estimando, da mesma forma, as populações específicas, por setor, para 1974 e 1975.

Utilizamos para o cálculo dos indicadores médios, a população de 1974, mediana do período.

3. Determinação das correlações entre os índices gerais de medida de DM na cidade de Londrina

Foram correlacionados entre si os índices de morbidade, mortalidade e letalidade, da população geral, de cada setor.

3.1 Determinação das correlações entre os indicadores de medida da DM e os socioeconômicos

Os coeficientes médios, gerais e específicos, por faixas etárias, de morbidade,

mortalidade e letalidade por ano do período em estudo, referentes a cada setor, foram correlacionados a cada um dos respectivos indicadores socioeconômicos considerados.

4. Elaboração do agrupamento dos setores na cidade de Londrina

Considerando a paisagem urbana de Londrina, supomos que uma diminuição gradativa das condições socioeconômicas da população ocorre à proporção que se caminha do centro para a periferia da cidade (Figura II.1).

Admitindo essa hipótese, e para melhor expressão dos dados considerados para estudo, agrupamos os setores urbanos, conforme sua distância e situação em relação ao centro da cidade, em centrais, intermediários – subgrupados em próximo ao centro e próximos à periferia - e periféricos (Figura II.2).

Determinamos a localização dos setores medindo a distância entre o centro urbano (a Catedral), preestabelecido e apontado na planta geral da cidade de Londrina, e o ponto mais ou menos central de cada setor, correspondente ao cruzamento de duas linhas imaginárias que se cortam diametralmente.

Classificamos como centrais, os setores que constituem o centro urbano, limítrofes entre si e localizados, em média, a 550 m do ponto central da cidade; como intermediários próximos ao centro, os que limitam com os setores centrais, distando, em média, 1.200 m do centro da cidade; como intermediários próximos à periferia, os que limitam com os setores periféricos, situados em distância média de 2.000 metros do ponto central; e como setores periféricos, os que, contornando a cidade, formam um cinturão em torno da zona urbana e distam, em média, 4.000 m do seu centro.

4.1 Verificação da tendência de distribuição dos indicadores socioeconômicos e de medida da DM pelos grupos de setores da cidade de Londrina

Distribuimos os diversos indicadores pelos grupos de setores centrais, intermediários e periféricos, determinando a média ponderada desses indicadores para cada grupo de setores e as correlações entre as médias.

II – d. APRESENTAÇÃO E AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS^c

1. Indicadores socioeconômicos da cidade de Londrina

São apresentados no Anexo II.1 os indicadores socioeconômicos considerados, representados por uma média, para cada setor e para o total de setores, incluindo-se a densidade demográfica.

a) Renda média familiar mensal

Variando entre 1,7 (setor 36) a 11,1 salários mínimos (setor 23), correspondeu à média de 4,5 salários por família para a zona urbana do distrito Sede. Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando os valores em cruzeiros;

b) Média de habitantes por domicílio

Houve pequena amplitude de variação dessa taxa por setor, que oscilou entre as médias de 3,2 (setor 8) e 5,9 (setor 35), com média para a cidade de 4,6 habitantes por casa.

c) Tempo de moradia no bairro

A proporção de famílias, por setor, residindo de 0 a 1 ano e meio no mesmo bairro, oscilou entre 18,3% (setores 7 e 8) e 46,6% (setor 35), com média de 29,5%, enquanto a proporção das que moravam há mais de 10 anos e 6 meses variou entre 0,3% (setor 35) e 33,1% (setores 7 e 8), com média de 15,2%.

d) Grau de instrução

Tomando os indicadores que apresentaram maiores variações entre os setores como mais discriminativos, selecionamos as subpopulações de analfabetos, de indivíduos com instrução até 2º grau completo ou incompleto, e de nível superior completo ou incompleto. A proporção de analfabetos variou de 1,0% (setor 23) a 11,2% (setores 2 e 9); a de pessoas com instrução até 2º grau completo ou incompleto foi de 0,7% (setor 36) a 19,5% (setor 23); e de indivíduos com nível superior completo ou incompleto variou de 0,1% (setor 1) a 18,5% (setor 23). As médias respectivas, para o conjunto dos setores, foram de 5,2%, 7,7% e 5,6%.

c. Resultados desta investigação foram apresentados no XVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical-Natal-RN, 1980, sob o título “Investigação dos fatores socioeconômicos em relação a ocorrência epidêmica da Doença Meningocócica na cidade de Londrina, Paraná.

e) Faixas etárias

A proporção de crianças menores de 12 meses variou entre 1,2% (setor 23) e 4,1% (setor 3) da população total do setor; a faixa de menores até 14 anos compreendeu entre 23,4% (setor 25) a 45,7% (setor 36); e o grupo etário acima de 14 anos foi de 54,3% (setor 36) a 76,6% (setor 25).

Na cidade de Londrina, cada um desses grupos etários correspondiam às proporções de, respectivamente, 2,1, 34,3 e 65%.

f) Densidade demográfica

Variou amplamente de 46,2 (setor 34) a 1.711,6 habitantes por km² (setor18), com média de 353,6 habitantes por km².

O fato da Secretaria de Planejamento do Município haver estabelecido a divisão da cidade em dezenas de setores fala a favor da utilização, para isso, de critérios rígidos, objetivando uniformizar o mais possível cada uma das áreas censitárias, para melhor caracterizá-las.

A análise mais simples das características socioeconômicas evidenciadas, e que daria margem a ampla discussão sobre a própria conjuntura da cidade, nos parece de pouca valia, vez que não dispomos de dados comparáveis de outras regiões onde se incluam também informações mais seguras sobre a ocorrência concomitante de DM epidêmica. Devemos frisar, contudo, que somente a existência dessa rica infraestrutura administrativa, palco infelizmente de uma epidemia de grande agressividade, pôde tornar viável, do ponto de visto científico, um estudo mais fundamentado das características sociais daquele evento. Temos que admitir também que a conjunção desses fatos constituiu uma oportunidade ímpar de investigação, considerando que, em países onde organização administrativa mais rígida permitiria avaliações mais precisas, estas não foram efetuadas por ocasião de surtos.

1.1 Correlações entre os indicadores socioeconômicos

São apresentados na Tabela II.1.

Nessa Tabela incluímos a faixa etária de maiores de 14 anos - Idade 3, a qual mostrou, obviamente, resultados em espelho em relação a menores de 14 anos - Idade 2, o que confirma a correção dos dados utilizados. Deixaremos assim, de

citar, adiante, os resultados das correlações concernentes à Idade 3.

Correlações fortes ($r > 0,60$) e significantes ($p < 0,05$) verificaram-se entre os seguintes indicadores:

- a) Renda - com instrução, de 2º grau a superior, e analfabetos (inversa); e com idade de 0 a 14 anos (inversa).
- b) Tempo de moradia - curto (abaixo de 1 ano e 6 meses) com menores de 14 anos; e longo (acima de 10 anos e 6 meses) com idade até 14 anos (inversa) e com instrução de 2º grau a superior.
- c) Grau de instrução – analfabetos com as faixas de 0 a 14 anos e lactentes, e com renda; escolarizados até 2º grau e superior, com renda, idade até 14 anos (inversa), e tempo de moradia longo.
- d) Idade - 0 a 1 ano com analfabetos; 0 a 14 anos com analfabetos e instrução de 2º grau a superior (inversa), tempo de moradia curto e longo (inversa), e renda (inversa); acima de 14 anos com renda, tempo de moradia curto (inversa) e longo, analfabetos (inversa) e com instrução de 2º grau a superior.

Tabela II.1 - Coeficientes de correlação linear entre os indicadores socioeconômicos dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 - 1975.

INDICADORES.	RENDA	HAB./DOM.	T. MOR. 1	T. MOR. 2	INST. 1	INST. 2	IDADE 1	IDADE 2	IDADE 3	DENS.
RENDA	-	-0,12	-0,50 ^(s)	0,47 ^(s)	-0,73 ^(s)	0,91 ^(s)	-0,55 ^(s)	-0,76 ^(s)	0,76 ^(s)	0,17
HAB. / DOM.	-	-	0,15	-0,15	0,06	-0,25	0,29	0,42 ^(s)	-0,42 ^(s)	0,08
T. MOR. 1	-	-	-	0,84 ^(s)	0,51 ^(s)	-0,55 ^(s)	0,58 ^(s)	0,75 ^(s)	-0,75 ^(s)	-0,21
T. MOR. 2	-	-	-	-	-0,48 ^(s)	0,61 ^(s)	-0,52 ^(s)	-0,82 ^(s)	0,82 ^(s)	0,22
INST. 1	-	-	-	-	-	-0,83 ^(s)	0,60 ^(s)	0,74 ^(s)	-0,74 ^(s)	-0,20
INST. 2	-	-	-	-	-	-	-0,49 ^(s)	-0,88 ^(s)	0,88 ^(s)	0,18
IDADE 1	-	-	-	-	-	-	-	0,65 ^(s)	-0,65 ^(s)	-0,23
IDADE 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-1,00 ^(s)	-0,18
IDADE 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,19
DENS.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Correlações regulares ($r > 0,32$ e $< 0,60$) e significantes ($p < 0,05$) observaram-se entre os seguintes indicadores:

- a) Renda – com lactentes (inversa), e tempo de moradia curto e longo.
- b) Idade - 0 a 1 ano, com tempo de moradia curto e longo (inversa), renda (inversa), instrução de 2º grau a superior, e habitantes por domicílio; 0 a 14 anos, com habitantes por domicílio.
- c) Tempo de moradia - curto, com lactentes, instrução de 2º grau a superior (inversa) e analfabetos, e renda; longo, com lactentes (inversa), analfabetos (inversa) e renda.
- d) Grau de instrução - analfabetos, com tempo de moradia curto, e longo (inversa); 2º grau a superior, com tempo de moradia curto (inversa) e lactentes (inversa).

Correlações fracas ($r < 0,32$) e não significantes a nível de 5% detectaram-se entre os seguintes indicadores:

- e) Densidade demográfica com todos os demais indicadores socioeconômicos.
- f) Habitantes por domicílio com todos os indicadores socioeconômicos, a exceção de idade até 14 anos.

As associações diretas ou inversas, que se verificaram entre os indicadores socioeconômicos considerados, estão dentro do esperado, à exceção de habitantes por domicílio e densidade demográfica, no que reforçam a validade do material e dos métodos utilizados em sua análise.

É clássica a associação direta entre renda e grau de instrução, ou faixa etária, e, esperada, essa forma de ligação com tempo de residência no bairro sabendo-se das diversas causas que dificultam ou impedem a permanência das famílias com baixa condição econômica num mesmo local.

As fracas correlações da renda com densidade demográfica e média de habitantes por domicílio não permitiram, por estes indicadores, diferenciar setores ricos e pobres. Esperar-se-ia, entretanto, uma associação inversa entre nível econômico e tamanho da família (o que ocorreu, porém não significativamente). É possível que isso se deva à pequena amplitude de variação da média de habitantes

por domicílio por setor, a qual, sendo uma média aritmética, pode expressar mal as oscilações reais. A ampla oscilação da média da renda familiar mensal - de 1,7 a 11,1 salários mínimos - contrasta com a pequena amplitude de variação média de habitantes por domicílio - de 3,2 a 5,9 pessoas - tornando assim essas variáveis, respectivamente, mais e menos discriminativas dos padrões socioeconômicos.

Não surpreenderam as correlações fracas com densidade demográfica, considerando-se que a medida deste dado, ao determinar o número de habitantes por quilômetro quadrado, deixa de ser representativa das áreas mais, ou menos, habitadas, porquanto não é uniforme a ocupação do espaço urbano. Essa taxa, em Londrina, não representou um indicador socioeconômico.

Todavia, era de se esperar, numa cidade nova e de economia essencialmente agrícola até alguns anos, formada por migrantes tanto brasileiros como estrangeiros, a contarem para seu trabalho e progresso com a terra roxa e os braços de seus filhos, que as grandes proles tivessem sido inicialmente necessárias e bem-vindas. Tal hábito poderia ter se generalizado na população, inclusive na de maior renda. Nesta, como uma herança da aristocracia rural brasileira, enquanto nas de menor renda pela necessidade dos filhos contribuírem ao aumento do ganho da família, básico à sua sobrevivência.

Tais considerações justificariam as correlações fracas, não diferenciais, observadas entre renda e habitantes por domicílio, mas não a baixa concentração domiciliar média observada. Entretanto, verificou-se correlação regular entre média de habitantes por domicílio e proporção de crianças de até 14 anos, e correlação forte e inversa entre renda e esse grupo etário; ou seja, nos setores em geral, quanto maior o número de habitantes por residência, maior a proporção de crianças e, quanto maior a proporção de crianças, menor a renda, sem relação direta desta com habitantes por domicílio.

Isso significaria que o tamanho das famílias não variou significativamente com o nível socioeconômico, embora a composição familiar etária fosse diferente, isto é, famílias mais pobres com maior proporção de crianças - Figuras II.3 e II.4. Tais observações levam a supor que as famílias de renda mais alta tenham constituição mais antiga, com maior proporção de adultos, estando associadas a maior tempo de moradia no setor; como foi observado; enquanto as de menor

renda poderiam ter se formado, em maior parte, a partir das migrações mais recentes, com a modificação da estrutura agrária, ligada à crise do café.

Desconhecemos até que ponto o grande crescimento de uma pequena região, estando o Município, então, entre as maiores rendas per capita no País, teria influenciado o controle demográfico de forma mais ou menos uniforme nas diversas classes sociais. Ignoramos também a existência de campanhas de vulto relativas a planejamento familiar que possam ter sido empreendidas em períodos anteriores ao estudado. Entretanto, a migração do campo para a cidade certamente modificou os hábitos da família, possivelmente influenciando na sua estrutura, inclusive pela participação maior da mulher no trabalho volante (boia-fria) e em outros.

A observação das correlações entre tempo curto e longo de moradia no mesmo bairro e os demais indicadores, nos permitem extrair dois perfis de comportamento das famílias da zona urbana. De um lado, aquelas que residem há pouco tempo no local (30% - Anexo II.1) e que, em maior proporção estão associadas a baixo nível de escolaridade, predomínio de lactentes e menores de 14 anos em seu conjunto familiar, e a mais baixa renda mensal. De outro, as que residem já há muito tempo no mesmo local e que, embora correspondendo proporcionalmente a um menor número (15% - Anexo II.1) estão, em sua maioria, associadas fortemente a características opostas -alto nível de escolaridade, predomínio de adultos e idosos em seu contexto familiar e mais alto nível salarial.

Em relação ao nível de instrução, a associação direta observada entre este indicador e maior proporção de indivíduos acima de 14 anos, com longo tempo de residência no bairro e renda mensal mais alta, porém sem associação considerável com habitantes por domicílio e densidade demográfica, não fica em desacordo com os comentários já emitidos neste sentido.

2. Índices de DM na população geral e por faixas etárias da cidade de Londrina

2.1 Casos e Óbitos nos setores

No Anexo II.2, é apresentada a distribuição dos casos e óbitos por setor e

por ano com as respectivas populações derivadas do Censo Escolar, em 1973, e estimadas para 1974 e 1975:

Constatamos a ocorrência de 469 casos e 73 óbitos na cidade de Londrina durante os três anos epidêmicos. No entanto, de 16 casos e 24 óbitos originários, embora, da zona urbana do distrito Sede, não pudemos localizar os setores de origem, por endereço incompleto ou número de residência errado. Devido a esse motivo, houve diferenças entre a soma de casos e óbitos dos setores e o número de casos e óbitos da cidade.

É possível que aqueles casos e óbitos, distribuídos entre as populações dos diversos setores, não tenham contribuído a diferenças significativas entre as taxas.

A distribuição dos casos de óbitos em geral, ou por faixas etárias, não foi uniforme entre os setores; porém, essa aparente diversificação é avaliada pelo cálculo dos índices de morbidade e mortalidade específicos.

No anexo III.3, apresentamos, por setor, o total de casos e óbitos segundo as faixas etárias.

2.2 Indicadores de DM nos setores

A Tabela II.2 mostra os coeficientes de morbidade, mortalidade e letalidade anuais e médios do período de 1973 a 1975, por setor.

Considerando todo o período epidêmico, a morbidade média variou, no conjunto dos setores, entre 13,9 (setor 27) e 276,9 casos por 100.000 habitantes (setor 36), com média de 77,7, sendo para a cidade de 80,2/100.000; a mortalidade foi de zero (em 11 setores) a 38,0 (setor 12), com média de 8,2 óbitos/100.000 nos setores, e 12,3 na cidade; a letalidade variou entre zero e 40,0% (setor 25), com média de 10,6 para os setores, e 15,4 para a cidade.

Tabela II.2 - Distribuição anual e média dos índices de morbidade, mortalidade e letalidade por DM dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 - 1975.

ANO	1973			1974			1975			Média		
	Morb.*	Mort.*	Let. (%)*	Morb.	Mort.	Let. (%)	Morb.	Mort.	Let. (%)	Morb.	Mort.	Let. (%)
1	82,3	0,0	0,0	401,7	32,1	8,0	76,1	15,2	20,0	188,0	16,1	8,6
2	46,2	0,0	0,0	89,4	0,0	0,0	63,5	0,0	0,0	67,1	0,0	0,0
3	115,9	0,0	0,0	185,7	28,6	10,0	135,3	27,1	20,0	181,0	20,0	11,1
4	30,7	15,4	50,0	338,0	14,7	4,3	83,5	41,7	50,0	151,3	25,0	16,1
5	0,0	0,0	0,0	64,3	0,0	0,0	76,1	15,2	20,0	48,2	4,8	10,0
6	26,9	0,0	0,0	154,3	12,9	8,3	24,4	0,0	0,0	68,6	3,9	6,3
7	76,4	15,4	25,0	183,7	18,4	10,0	34,8	0,0	0,0	97,3	9,0	12,5
8	54,3	0,0	0,0	77,1	25,7	33,3	24,4	0,0	0,0	51,4	7,7	16,6
9	37,9	0,0	0,0	73,5	0,0	0,0	23,2	0,0	0,0	45,3	0,0	0,0
10	0,0	0,0	0,0	105,5	0,0	0,0	37,5	0,0	0,0	48,8	0,0	0,0
11	12,8	12,8	100,0	100,3	0,0	0,0	47,6	11,9	25,5	53,9	8,8	15,4
12	160,9	46,0	28,6	313,0	44,7	14,2	148,2	21,1	14,2	207,9	38,0	17,9
13	45,6	30,4	66,7	58,8	0,0	0,0	125,2	27,8	22,2	77,9	9,1	25,0
14	19,0	38,0	...	36,7	0,0	0,0	104,3	0,0	0,0	60,6	12,9	22,2
15	44,9	22,5	50,0	64,3	0,0	0,0	60,9	0,0	0,0	57,9	6,4	12,5
16	0,0	0,0	0,0	91,8	18,4	25,0	52,2	0,0	0,0	42,2	5,5	14,3
17	24,7	0,0	0,0	47,8	12,0	25,0	34,0	0,0	0,0	35,9	3,6	10,0
18	13,6	0,0	0,0	118,7	0,0	0,0	87,4	0,0	0,0	75,2	0,0	0,0
19	13,7	0,0	0,0	171,4	26,4	15,4	37,5	0,0	0,0	75,2	9,2	11,8
20	27,8	0,0	0,0	378,9	27,1	7,1	76,9	0,0	0,0	162,4	8,1	5,6
21	41,0	0,0	0,0	356,0	0,0	0,0	74,9	0,0	0,0	189,4	0,0	0,0
22	137,2	0,0	0,0	225,0	32,1	14,2	91,3	60,9	66,6	151,1	32,1	21,1
23	12,5	0,0	0,0	61,2	0,0	0,0	11,6	0,0	0,0	28,2	0,0	0,0
24	78,8	0,0	0,0	45,4	0,0	0,0	57,3	0,0	0,0	60,5	4,5	7,4
25	15,8	0,0	0,0	15,1	15,1	100,0	43,0	14,3	33,3	25,7	10,6	40,0
26	0,0	0,0	0,0	25,7	0,0	0,0	121,7	24,4	20,0	51,4	7,7	16,7
27	0,0	0,0	0,0	27,8	0,0	0,0	13,2	0,0	0,0	13,9	0,0	0,0
28	41,3	0,0	0,0	65,9	0,0	0,0	62,4	12,5	20,0	56,7	4,0	7,7
29	0,0	0,0	0,0	102,9	25,7	25,5	48,7	0,0	0,0	51,4	7,7	16,7
30	84,4	28,1	33,3	108,3	54,1	50,0	51,3	0,0	0,0	81,2	27,1	33,3
31	65,5	0,0	0,0	96,4	0,0	0,0	60,9	0,0	0,0	73,9	0,0	0,0
32	0,0	0,0	0,0	154,2	0,0	0,0	194,7	0,0	0,0	118,3	0,0	0,0

Continua

ANO	1973			1974			1975			Média		
	Morb.*	Mort.*	Let. (%)*	Morb.	Mort.	Let. (%)	Morb.	Mort.	Let. (%)	Morb.	Mort.	Let. (%)
33	21,8	0,0	100,0	185,2	0,0	0,0	39,0	0,0	0,0	82,3	0,0	0,0
34	25,9	0,0	0,0	49,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	24,5	0,0	0,0
35	0,0	0,0	0,0	160,7	0,0	0,0	152,2	30,4	20,0	106,1	9,6	10,0
36	166,4	41,6	25,0	435,1	0,0	0,0	224,7	37,5	16,6	276,9	27,7	9,5
Média dos Setores	36,5	6,9	18,8	131,1	9,7	7,5	62,8	8,3	13,2	77,7	8,2	10,6
Média da Cidade**	38,2	7,4	19,4	132,7	21,1	15,6	67,7	8,8	12,9	80,2	12,3	15,4

* Morbidade e mortalidade por 100.000 habitantes e letalidade por 100 casos.

** Incluídos casos e óbitos procedentes da zona urbana do distrito Sede que não puderam ser localizados nos setores.

... Número de óbitos maior que número de casos notificados.

Os casos e óbitos que, embora procedentes da cidade não foram localizados nos setores de origem, não chegaram a alterar consideravelmente as taxas gerais, principalmente de morbidade, comparando-se a média dos casos localizados nos setores com a média da cidade, em cada ano epidêmico e no período. A mortalidade pareceu acompanhar a morbidade, o que, aparentemente não ocorreu com o índice de letalidade.

A variação apresentada na distribuição das taxas pelos setores justificou o estudo das causas diferenciais como proposto, avaliadas, adiante, por análise estatística.

2.3 Indicadores de DM por faixas etárias

São apresentados na Tabela II.3.

a) 0 a 11 meses

O índice de morbidade no período oscilou largamente de zero (setores 2, 23, 29, 31, 32 e 33) a 2.233 casos por 100.000 habitantes (setor 12). Os quatro setores (13, 15, 25 e 30) em que a morbidade se apresentou menor que a mortalidade foram excluídos do cálculo da média para os setores, determinada, assim, em relação aos demais 32 setores onde não se evidenciou omissão de notificações; desta forma, o índice correspondeu a 467,3 casos/100.000, sendo a morbidade na cidade de Londrina de 507,5 casos/100.000. A mortalidade nula em 21 setores,

atingiu o índice máximo de 1.029,4 óbitos por 100.000 habitantes (setor 22), com média de 314,7 para o conjunto dos 32 setores considerados e de 534,1 para a cidade. A letalidade, variando de zero a 100%, com média de 22,4% para os setores, correspondeu, na cidade, a 40,4%.

Tabela II.3 - Distribuição dos indicadores médios de medida da DM por faixas etárias, por setor cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 - 1975.

IDADE	0 a 11 meses			1 a 14 anos			Acima de 14 anos		
	Morb.*	Mort.*	Let. (%)*	Morb.	Mort.	Let. (%)	Morb.	Mort.	Let. (%)
1	448,7	192,3	42,9	437,0	15,1	3,5	67,2	8,8	13,0
2	0,0	0,0	0,0	164,0	0,0	0,0	11,2	0,0	0,0
3	208,3	208,3	100,0	376,0	24,0	6,4	61,8	0,0	0,0
4	466,7	200,0	42,9	290,8	37,8	13,0	49,9	7,5	15,0
5	209,8	209,8	100,0	78,0	0,0	0,0	25,7	0,0	0,0
6	473,0	0,0	0,0	149,1	0,0	0,0	19,5	5,9	30,0
7	1.149,3	0,0	0,0	86,2	30,2	35,0	55,9	0,0	0,0
8	1.076,9	0,0	0,0	18,1	18,1	100,0	46,0	0,0	0,0
9	193,6	0,0	0,0	119,4	0,0	0,0	12,1	0,0	0,0
10	402,3	0,0	0,0	81,6	0,0	0,0	20,1	0,0	0,0
11	625,0	0,0	0,0	104,9	11,7	11,1	13,7	5,9	42,9
12	2.233,0	291,3	13,0	228,7	57,2	25,0	114,2	11,4	10,0
13	209,8	489,5	...	158,4	27,7	17,5	24,2	0,0	0,0
14	275,2	0,0	0,0	0,0	34,0	100,0	30,8	0,0	0,0
15	...	322,6	...	169,4	0,0	0,0	9,4	0,0	0,0
16	441,0	411,0	100,0	147,5	0,0	0,0	7,5	0,0	0,0
17	800,0	0,0	0,0	77,6	0,0	0,0	5,2	5,2	100,0
18	402,3	0,0	0,0	151,6	0,0	0,0	32,4	0,0	0,0
19	402,3	172,4	42,9	- 81,7	0,0	0,0	59,0	6,6	11,1
20	1.428,6	428,6	30,0	314,6	0,0	0,0	31,0	0,0	0,0
21	625,0	0,0	0,0	133,9	0,0	0,0	152,4	0,0	0,0
22	1.029,4	1.029,4	100,0	345,6	73,3	21,1	48,9	0,0	0,0
23	0,0	0,0	0,0	64,7	0,0	0,0	16,6	0,0	0,0
24	707,1	0,0	0,0	111,3	19,7	17,7	24,4	0,0	0,0
25	267,0	625,0	...	0,0	0,0	0,0	26,8	0,0	0,0
26	454,6	454,6	100,0	88,3	0,0	0,0	26,0	0,0	0,0

Continua

IDADE	0 a 11 meses			1 a 14 anos			Acima de 14 anos		
	Morb.*	Mort.*	Let.*	Morb.	Mort.	Let.	Morb.	Mort.	Let.
27	208,3	0,0	0,0	37,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
28	614,0	263,2	42,9	142,8	0,0	0,0	5,6	0,0	0,0
29	0,0	0,0	0,0	159,6	23,9	15,0	0,0	0,0	0,0
30	...	337,1	...	172,9	52,6	30,4	13,3	0,0	0,0
31	0,0	0,0	0,0	185,2	0,0	0,0	15,4	0,0	0,0
32	0,0	0,0	0,0	266,5	0,0	0,0	55,6	0,0	0,0
33	0,0	0,0	0,0	150,7	0,0	0,0	55,6	0,0	0,0
34	294,1	0,0	0,0	43,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
35	357,1	0,0	0,0	207,1	23,0	11,1	17,4	0,0	0,0
36	476,2	0,0	0,0	338,8	485,4	...	198,5	22,1	11,1
Média dos Setores	467,3	104,9	22,4	148,2	11,4	8,5	30,2	2,1	7,0
Média da Cidade	501,5	118,0	40,4	153,1	21,2	3,8	31,8	3,2	10,0

* Morbidade e mortalidade por 100.000 habitantes e letalidade por 100 casos.

... Excluídos, para a obtenção das taxas, os setores e suas respectivas populações onde o número de óbitos excedeu o de casos notificados.

b) 1 a 14 anos

Nesta faixa, o coeficiente médio de morbidade do período variou de zero (setor 25) até 437 casos por 100.000 habitantes (setor 1), ficando em torno de 150 casos /100.000 para o conjunto dos setores e para a cidade.

A mortalidade, nula também em 21 setores, atingiu 485,4 óbitos/100.000 (setor 36), com média de 11,4 para os setores, porém muito mais alta para a cidade, com 21,2/100.000. A letalidade, variando entre zero e 100,0%, apresentou a média de 11,6%, sendo de 13,8% na cidade.

c) Maiores de 14 anos

Nesta população, o índice de morbidade oscilou de zero (setores 27, 29 e 34) a 198,5 casos por 100.000 (setor 36), com média do conjunto dos setores de 30,2, próxima ao índice da cidade - 31,8. A mortalidade, ausente em 26 setores, foi até 22,1/100.000 (setor 36), sendo a média, nos setores, de 2,1, e para a cidade, de 3,2. A letalidade, variando entre zero a 100,0%, correspondeu a 7% na média dos setores e a 10% na cidade.

Em todas as faixas etárias, chamam a atenção grandes oscilações dos índices da doença através dos setores.

Entre lactentes, a grande variação da morbidade pode-se atribuir, em algum grau, à falha de notificação, haja vista a detecção de óbitos em 4 setores em que nenhum caso foi notificado. Pode também associar-se ao pequeno número absoluto de casos e óbitos por setor, embora correspondentes a elevados índices de morbidade e mortalidade em muitos setores e em seu conjunto. E, ainda, pode decorrer de variações socioeconômicas entre os setores.

A alta letalidade que se observou, entre os menores de 1 ano, para o conjunto dos setores – 22,4% – não está muito acima da esperada nesse grupo²³⁹. Entretanto, essa taxa, para a cidade de Londrina - 40,4% - extrapola os limites mais frequentemente observados e certamente se deve à falha de notificação dos casos, e não dos óbitos, obtidos dos atestados. De qualquer forma, sobressaem os altíssimos índices médios do período epidêmico, sobretudo entre lactentes, nos quais, porém, o predomínio é esperado.

Nas faixas de 1 a 14 anos, além da distribuição irregular dos casos e óbitos na cidade, há a distinguir os elevados índices médios no período, embora, comparativamente aos lactentes, cerca de 3 vezes menores em relação aos casos, e de 8 vezes em relação aos óbitos. O considerável número de atestados de óbitos com endereço incompleto ou errado, impossibilitando sua localização nos setores de origem, deu margem a diferença de mortalidade observada na média dos setores em relação à cidade, para a qual esse coeficiente é, portanto, mais fidedigno.

As mesmas observações cabem ao considerarmos a faixa de população acima de 14 anos. Nesta, as menores taxas que se verificaram, embora ainda bastante elevadas, refletem igualmente a distribuição etária esperada da doença a par de sua elevada incidência epidêmica em Londrina.

O que há em comum aos grupos etários é a distribuição irregular, nos diversos setores, dos casos e óbitos, e os elevados níveis, principalmente de morbidade e mortalidade, que caem progressivamente dos lactentes para os maiores de 14 anos, proporcionalmente dentro do esperado²³⁹.

3. Correlações entre os indicadores gerais de medida da DM na cidade de Londrina

São apresentadas na Tabela II.4.

Correlações fortes ($r > 0,60$) e significantes ($p < 0,05$) verificaram-se entre morbidade e mortalidade e desta com letalidade.

Ausência de correlação verificou-se entre letalidade e morbidade.

Observaram-se, portanto, para os setores, os mesmos tipos de correlações entre os indicadores de DM vistos para o Município (Capítulo I, Tabela I.3).

Tabela II.4 - Coeficientes de correlação linear entre os indicadores de medida da DM e os setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 - 1975.

INDICADORES	MORBIDADE	MORTALIDADE	LETALIDADE
Morbidade	—	0,63 ^(s)	0,00
Mortalidade	—	—	0,65 ^(s)
Letalidade	—	—	—

* Morbidade e Mortalidade por 100.000 habitantes e letalidade por 100 casos.

(s) $p < 0,05$

4. Associação entre os índices de medida da DM e os socioeconômicos na cidade de Londrina

4.1 Correlações entre os indicadores gerais e socioeconômicos

São apresentados na Tabela II.5.

As figuras II.3, II.4 e II.5 mostram, respectivamente, a distribuição da renda, faixa etária até 14 anos e morbidade geral nos 36 setores, evidenciando a associação desses indicadores pela forma como se superpõem geograficamente.

Tabela II. 5 - Coeficientes de correlação linear entre os indicadores de medida da DM e socioeconômicos dos setores da cidade de Londrina, Paraná, do período de 1973 - 1975.

INDICADORES*	RENDA	HAB./DOM.	T. MOR. 1	T. MOR. 2	INST. 1	INST. 2	IDADE 1	IDADE 2	DENS.
Morbidade	0,54 ^(s)	0,24	0,54 ^(s)	-0,57 ^(s)	0,44 ^(s)	-0,54 ^(s)	0,42	0,63 ^(s)	-0,23
Mortalidade	0,45 ^(s)	-0,10	0,43 ^(s)	-0,45 ^(s)	0,25	-0,36 ^(s)	0,34 ^(s)	0,42 ^(s)	-0,21
Letalidade	-0,16	-0,22	0,11	-0,03	-0,01	-0,03	-0,03	-0,04	-0,09

* Morbidade e mortalidade por 100.000 habitantes e letalidade por 100 casos

Renda - Renda média familiar mensal.

Hab. /dom. - Média de habitantes por domicílio.

T. mor: 1 - Tempo de moradia no bairro até 1 ano e 5 meses.

T. mor: 2 - Tempo de moradia no bairro acima de 10 anos e 6 meses.

Inst. 1 - Analfabetos.

Inst. 2 - Instrução de 2º grau a nível superior.

Idade 1 - Menores de 12 meses.

Idade 2 - Até 14 anos.

Dens. - Densidade demográfica.

(s) - p < 0,05

Figura II.3 - Distribuição da renda média mensal familiar pelos setores da cidade de Londrina, Paraná, no ano de 1973.

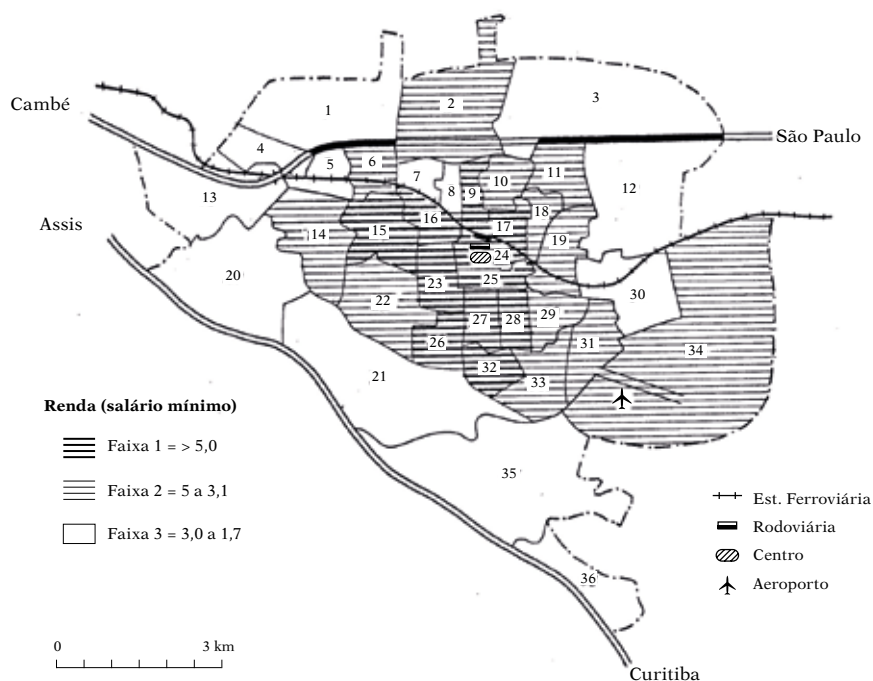


Figura II.4 - Distribuição da proporção média de crianças até 14 anos por setor da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973-1975.

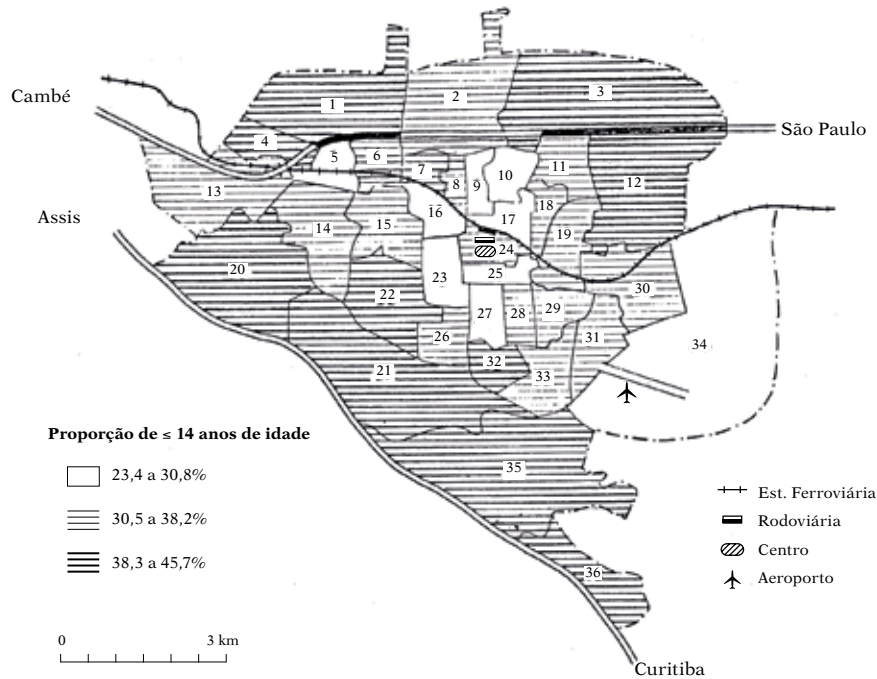
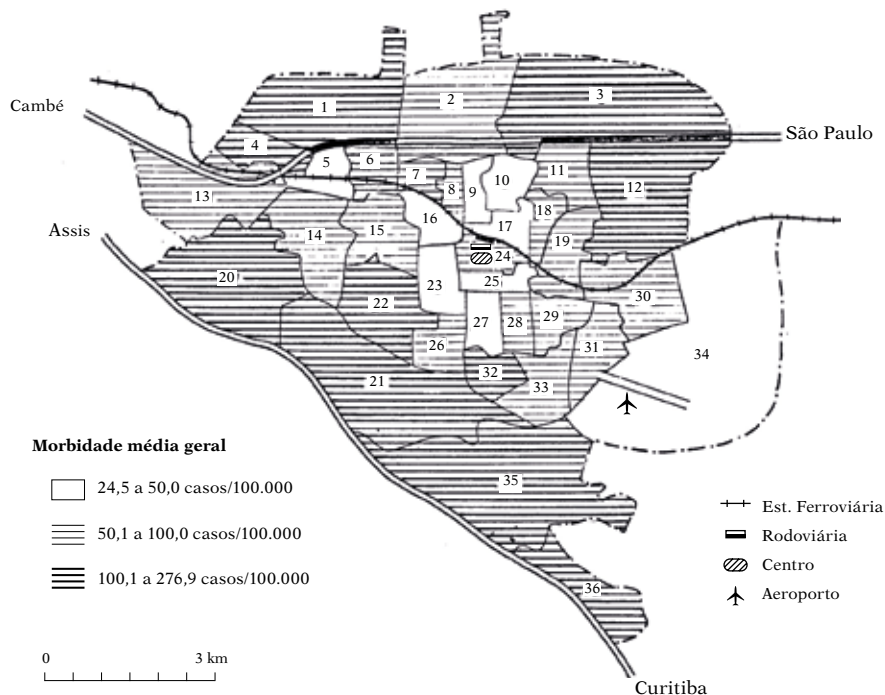


Figura II.5 - Morbidade média geral por DM nos setores da cidade de Londrina, Paraná, no ano de 1973.



A Figura II.6 mostra, esquematicamente, a interação das correlações entre os indicadores: morbidade, renda, tempo de moradia curto e idade até 14 anos, transformado o coeficiente de correlação r em r^2 , expresso em porcentagem; desta forma, a morbidade geral por DM estaria em 50% associada aos eventos de ordem socioeconômica considerados.

a) Morbidade Geral

Correlação forte, significativa e direta ocorreu com idade abaixo de 14 anos ($r = 0,63$ e $p < 0,05$).

Correlações regulares e significantes ($p < 0,05$) verificaram-se com: idade abaixo de 1 ano ($r = 0,42$); renda (inversa - $r = - 0,54$); tempo de moradia menor que 1 ano e meio ($r = 0,54$) e maior que 10 anos e meio (inversa - $r = 0,50$); e instrução até 2º grau e superior (inversa - $r = 0,53$) e analfabetos ($r = 0,41$).

Correlações fracas e não significantes foram identificadas com habitantes por domicílio e densidade demográfica.

b) Mortalidade Geral

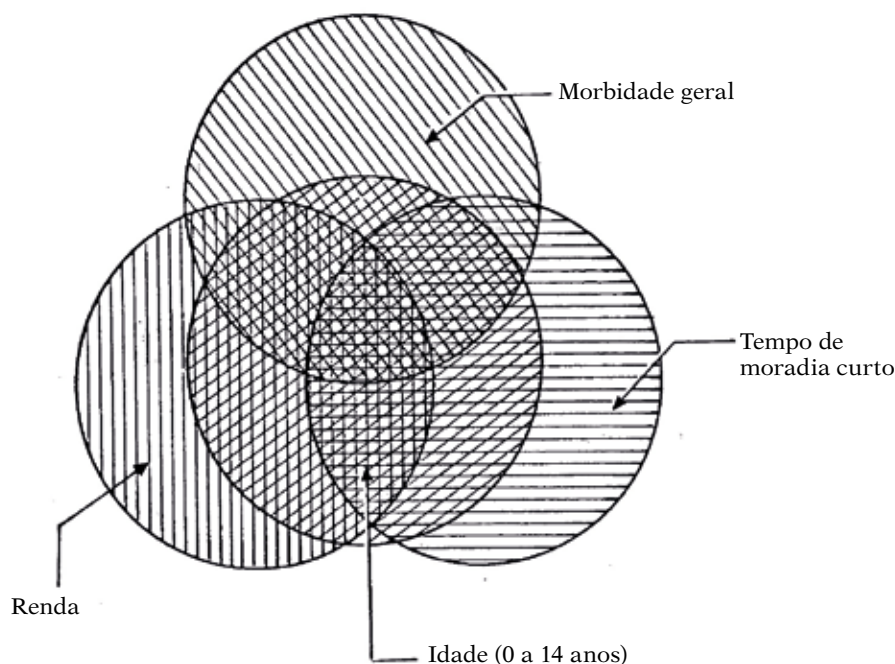
Correlações regulares e significantes ($p < 0,05$) observaram-se com: renda (inversa - $r = 0,45$); tempo de moradia curto ($r = 0,45$) e longo (inversa - $r = -0,31$); escolaridade, analfabetos ($r = 0,45$) e até segundo grau e superior (inversa - $r = -0,36$); e faixas etárias, de 0 a 1 ano e até 14 anos ($r = 0,33$ e $r = 0,42$, respectivamente).

Correlações fracas e não significantes foram detectadas com habitantes por domicílio e densidade demográfica.

c) Letalidade Geral

Correlações fracas e não significantes ocorreram com todos os indicadores socioeconômicos considerados.

Figura II. 6 - Representação esquemática das associações estatísticas entre os indicadores de morbidade por DM e socioeconômicos dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973-1975.



Apesar de fatores socioeconômicos em geral virem sendo considerados desde o início do século, ou antes, na produção da DM epidêmica, permanecem divergências entre os estudiosos do assunto não só quanto a sua participação, mas também quanto ao mecanismo de sua atuação, uma vez admitida. Assim, são antigas as questões da aglomeração humana⁷ sempre cogitada nas análises do tema; do predomínio da doença em populações pobres^{19, 74} e nas menores faixas etárias²³⁸; do aumento de casos com o aumento da densidade demográfica^{29, 30}, ou o inverso³⁴; da relação com raça, provavelmente indireta^{30, 118}; entre outras. Portanto, embora muito se tenha questionado, pouco se determinou, não somente em relação a fatores isolados, mas também quando se admite a associação deles na eclosão epidêmica da doença¹⁹.

Demonstramos, presentemente, na epidemia de Londrina, uma associação inversa entre nível de renda e frequência de DM, numa população geral urbana. Não dispomos de dados comparáveis de períodos epidêmicos de outras regiões.

Os estudos referentes a condições sociais, medidos diretamente pela renda em relação a meningites bacterianas, dizem respeito a ocorrência endêmica e se realizaram nos Estados Unidos. Assim, FRASER e col., 1973¹⁰⁵, em Charleston, Carolina do Sul, levantando prontuários relativos a 61 casos de meningite meningocócica, 59 de pneumocócica e 106 por *H. influenzae* determinaram associação socioeconômica na doença pelo *Haemophilus*. No mesmo ano, FLOYDS e col., 1973¹²³, divulgaram trabalho relacionando renda média anual, por regiões censitárias, com a ocorrência de 156 casos de meningites bacterianas inespecíficas, relativas ao período de 1963-1971; verificaram que o número de casos diminuiu com o aumento da renda, porém só entre negros, o mesmo não ocorrendo com os brancos, embora, no total de casos, a incidência das meningites tenha declinado entre os de renda igual ou maior a 6.000 dólares anuais. Em ambas as pesquisas, acreditamos que o número de casos relativamente pequeno, distribuído endemicamente, por período relativamente longo (o último) e em vários níveis de renda, possa ter prejudicado a avaliação.

No Rio de Janeiro, NERY-GUIMARÃES e col., 1981²⁴¹, verificaram maior número de casos endêmicos de DM em relação às outras etiologias bacterianas principais, nas populações de favelas e conjuntos residenciais populares estudados, o que dá uma medida indireta do nível de renda.

Em relação à morbidade por DM e tempo de residência no mesmo bairro não há outras observações efetuadas. A verificação da maior prevalência da doença entre os indivíduos com menor permanência no mesmo local deve ser avaliada no mesmo bloco de variáveis socioeconômicas ligadas à renda como decorrência desta. Não nos parece que a condição «tempo de moradia», isoladamente, possa ter contribuído, e de forma considerável estatisticamente, na aquisição da doença, embora podendo facilitar a aquisição e/ou distribuição de novas cepas de meningococo, tratando-se de famílias recém-vindas de outras regiões. Desconhecemos, porém, os locais de procedência das famílias residentes há menos de 1 ano e meio no setor.

Em relação às correlações inversas entre incidência da doença e graus de escolaridade também não há dados de outras procedências para comparações; esses achados, porém, se mostram coerentes com os relativos a outras variáveis socioeconômicas consideradas que caracterizam um baixo padrão social e financeiro. Devemos ressaltar a quase superposição das variáveis instrução e renda, igualmente correlacionadas à morbidade (Tabela II.5) e altamente associadas entre si (Tabela II.1). É óbvio que a condição de analfabetismo, isoladamente, não explica a aquisição de DM; até poderia justificar uma maior letalidade, com a qual, porém, não se associou, conforme comentaremos adiante.

Sobre a incidência geral da doença por setor em relação à proporção de habitantes por faixas etárias, as correlações moderadas observadas com a população de lactentes devem refletir a pequena variação dessa população pelos diversos setores - de 1,2 a 4,1% (Anexo II.2); a correlação, forte e direta, com o grupo de até 14 anos, indicando que nos setores com maiores proporções desse grupo os índices gerais de morbidade foram mais elevados, está de acordo com observações anteriores. Nestas, verificáramos que, nos anos epidêmicos, no Município de Londrina, 75,5% dos pacientes de DM eram crianças de até 14 anos¹⁸⁸. As maiores taxas de incidência se registraram entre os lactentes, no Município¹⁸⁸ e, da mesma forma, nos setores (Tabela II.4).

No que concerne à força das associações estudadas, vimos, no caso da morbidade, que predominaram as correlações fortes, enquanto, com letalidade, se correlacionaram fracamente todos os indicadores socioeconômicos testados, tendo o índice de mortalidade se associado à maioria daqueles indicadores, como função dos casos e dos óbitos.

As fracas correlações entre nível econômico e letalidade podem explicar-se pela relativamente boa qualidade da assistência à população de menores condições financeiras no Município - de não previdenciários, previdenciários do FUNRURAL e do INAMPS -, através do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, que contava com Pronto-Socorro e Serviço de Doenças Infecciosas; este, por força da epidemia, teve de se expandir e ocupar várias enfermarias do Hospital Regional de Tuberculose, sediado em Londrina, para o qual deslocou parte do seu corpo clínico e dos médicos residentes. Por outro lado, a classe médica e toda a população urbana, bem informadas acerca do surto, e o

fácil acesso ao atendimento, contribuíram para o diagnóstico mais precoce e a mais rápida instituição do tratamento.

De acordo com nossos resultados, na epidemia de Londrina, a aglomeração domiciliar, ou a concentração por setor, não teriam se associado estatisticamente à DM. Quanto ao ajuntamento domiciliar, KNIGTS⁹⁴ reforça nossa observação ao considerar, de sua extensa revisão, que entre recrutas aquartelados, a aglomeração e o tipo de barracas, embora com possível influência sobre taxa de portador, não a tiveram sobre ocorrência de DM.

Quanto aos estudos que consideram densidade de população e DM epidêmica, os resultados têm sido bastante variáveis, ora mostrando por vezes menor prevalência da moléstia em zona rural, menos populosa³⁰, ora algumas vezes associando-a a êxodos para as cidades⁶⁸, mas também admitindo que a urbanização não explicasse mudanças na incidência da doença⁸⁹. Entre nós, não se tem podido demonstrar relação entre frequência da moléstia e densidade urbana, como sucedeu nas epidemias de S. Paulo de 1944-1951, conforme SCHMID & GALVÃO³⁴, e de 1971-1974, de acordo com MORAIS¹³⁰ e IVERSON¹⁴³; também na epidemia do Paraná de 1939-1942, segundo CARVALHO²⁸. Bem como nos diversos distritos do Município de Londrina, de 1973-1975, conforme observações anteriores do Autor¹⁸⁸. Entretanto, com relação a urbanização e êxodos rurais devemos ressaltar que a cidade de Londrina foi ponto de convergência de intensos movimentos migratórios, e não somente de origem rural¹⁸⁶, nos anos que precederam a epidemia.

4.2 Correlações entre os indicadores, por faixa etária, de medida da DM

São apresentados na tabela II.6.

Para os cálculos dos coeficientes de correlação com os índices da doença por idade, selecionamos apenas a variável renda, entre os indicadores socioeconômicos.

a) Morbidade de 0 a 11 meses

Correlação fraca e não significativa ($r= 0,31$ e $p<0,05$).

Tabela II.6 - Coeficiente de correlação linear entre os indicadores de morbidade da DM por faixa etária e renda média familiar dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 - 1975.

MORBIDADE	RENDA
0 a 11 meses	-0,31
1 a 14 anos	- 0,39 ^(s)
> 14 anos	-0,28

(s) - $p < 0,05$

b) Morbidade de 1 a 14 anos

Correlação moderada e significativa ($r = 0,39$ e $p < 0,05$).

c) Morbidade acima de 14 anos

Correlação fraca e não significativa ($r = 0,28$ e $p < 0,05$).

Desses dados destaca-se a observação de que, nos setores da cidade, apenas a incidência de DM na população de 1 a 14 anos se associou, significativamente, com nível de renda médio do setor.

Isso sugere que, nas faixas extremas consideradas (lactentes e maiores de 14 anos) haja fatores, que não a renda, de maior significado na associação com a DM epidêmica. A correlação moderada com a faixa de 1 a 14 anos permite interrogar, porém, se não se trata de uma associação secundária resultante da coincidência com maior proporção de indivíduos desse grupo de idade nos setores de menor renda.

De uma forma geral, o que nos parece evidente é a prevalência da DM nitidamente associada a um conjunto de variáveis socioeconômicas que, como vimos (Tabela II.1), também se entrelaçaram - baixa renda, menor tempo de fixação da família no local, maior proporção de crianças no setor e menor nível de escolaridade - sem, no entanto, se correlacionar, ou o fazer fracamente, com número de pessoas por domicílio e densidade demográfica.

Ocorre agora determinar, até que ponto, cada uma dessas variáveis representou um fator, por si, associado à ocorrência de DM, ou se a ligação a esse

evento foi secundária, em decorrência da baixa renda, ou do predomínio da baixa idade nesta faixa social.

4.3 Verificação de correlações aparentes

Admitimos a hipótese de que entre os indicadores socioeconômicos a renda influenciaria provavelmente todos os demais, sendo responsável, totalmente, ou em parte, pelas correlações observadas com os índices de medida de DM. Determinamos, por isso, os coeficientes de correlação parcial, fixando a variável renda e excluindo as variáveis que não apresentaram associação significativa, letalidade, habitantes por domicílio e densidade demográfica.

4.4 Correlação parcial controlando a variável renda

Verificamos que ao controlarmos a renda, ou seja, ao retirarmos a morbidade ligada à renda, as correlações sofreram modificações de nível e/ou significância - Tabela II.7.

A morbidade geral, comparando-se à Tabela II.5, apresentou, assim, queda na intensidade das associações com tempos de moradia, mantendo-se, porém, regulares; níveis de escolaridade, passando de regulares a fracas; e faixas etárias - de 0 a 14 anos, em que a correlação, antes forte, tornou-se regular, e de lactentes, em que a associação, antes regular, passou a ser fraca.

Tabela II.7 - Coeficientes de correlação parcial controlando a variável renda, entre indicadores da DM e socioeconômicos dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973 - 1975.

INDICADORES	T. MOR. 1	T. MOR. 2	INST. 1	INST. 2	IDADE 1	IDADE 2
Morbidade	0,37 ^(s)	0,43 ^(s)	0,08	0,14	0,18	0,40 ^(s)
Mortalidade	0,27	0,30	0,20	0,13	0,12	0,13

* Morbidade e Mortalidade por 100.000 habitantes.

T. mor: 1 e 2 - Proporção de famílias residentes a menos de 1 ano e meio e a mais de 10 anos e meio.

Inst. 1 e 2 - Proporção de analfabetos e de indivíduos com instrução de 2º grau a superior.

Idade 1 e 2 - Proporção de indivíduos abaixo de 12 meses e até 14 anos.

Dens. - Densidade demográfica.

(s) - $p < 0,05$

A mortalidade geral, também após controle da renda, mostrou redução na força das correlações com as variáveis tempo de moradia, grau de instrução e faixa etária, que, antes regulares, tornaram-se fracas.

Deduz-se, dessa forma, que as correlações fortes, ou regulares, entre a maioria dos indicadores socioeconômicos e morbidade ou mortalidade, anteriormente observadas (Tabelas II.5 e II.6), foram explicadas pela renda apenas em parte.

Continuaram ainda consideráveis as associações da morbidade com tempo de moradia e faixa etária, sem a influência da renda.

Vimos, nas correlações lineares entre morbidade e os indicadores socioeconômicos, que o coeficiente mais alto foi com faixa etária de até 14 anos (Tabela II.5). Constatamos, também, o predomínio da DM nos baixos grupos de idade (Tabela II.4). Nossa hipótese inicial, no entanto, fora que esse predomínio decorresse da correlação direta entre baixa idade e baixa renda, implicada não somente com a maior população de crianças, mas também com carências nutricionais que seriam permissivas à aquisição da DM.

Novas correlações parciais entre os indicadores de medida da DM e socioeconômicos foram então efetuados, controlando agora a variável idade (de 0 a 14 anos).

4.5 Correlação parcial controlando a variável idade até 14 anos

A tabela II.8 mostra, após o controle dessa faixa etária, correlações não significantes e fracas ou quase nulas, da morbidade e mortalidade com todos os indicadores socioeconômicos testados.

Tabela II.8 - Coeficiente de correlação parcial, controlando a variável idade 2 (abaixo de 14 anos) entre indicadores de medida da DM e socioeconômicos dos setores da cidade de Londrina, Paraná; no período de 1973 - 1975.

INDICADORES*	RENDA	T. MOR. 1	T. MOR. 2	INST. 1	INST. 2
Morbidade	0,12	0,13	-0,12	0,05	0,04
Mortalidade	0,19	0,19	-0,20	0,01	-0,02

* Morbidade e mortalidade por 100.000 habitantes.

Renda - Salários mínimos mensais familiares.

T. mor. 1 e 2 - Proporção de famílias residentes a menos de 1 ano e meio e a mais de 10 anos e meio.

Inst. 1 e 2 - Proporção de analfabetos e de indivíduos com instrução de 2º grau a superior.

Do estudo das correlações parciais identifica-se que o perfil social ligado à DM caracteriza-se pela maior frequência da moléstia em crianças de até 14 anos, as quais predominam nas populações de mais baixa renda familiar e cujas famílias, em maior proporção, residem há menos de 1 ano e 6 meses no mesmo bairro.

Apesar da pequena variação da proporção dos lactentes pelos setores (Anexo II.1), eles tenderam a predominar naqueles de mais baixa renda (Tabela II.1), e a morbidade geral tendeu a ser maior também nos setores com maior proporção de menores de 1 ano, aumentando essa correlação quando a esse grupo etário se somava a população de 1 a 14 anos (Tabela II.5).

No entanto, apesar da morbidade geral ter sido maior onde havia mais baixa renda e maior número de lactentes e crianças de até 14 anos, a morbidade específica em menores de 1 ano não chegou a ser consideravelmente mais alta nos setores de mais baixa renda; nestes, porém, houve correlação inversa com morbidade pela doença nas crianças maiores (Tabela II.6).

O papel da faixa de 0 a 14 anos na incidência da doença, representando 75,5% da morbidade geral durante a epidemia de Londrina²³⁸, justificaria a ausência de associação detectável entre morbidade geral e renda no cálculo dos coeficientes de correlações parciais, controlando aquela faixa etária (Tabela II.8). Todavia, devemos reiterar que, com o controle da variável renda (Tabela II.7) a associação entre morbidade geral e baixa idade permaneceu, embora com menor

força, sugerindo que uma proporção da população de crianças estaria associada à incidência da DM independentemente da renda.

A correlação entre morbidade geral e tempo de moradia, que se reduziu com o controle da renda e quase desapareceu com o controle da idade, é explicada pela associação mais forte do tempo de moradia com idade que com renda.

Parece claro que as famílias residentes há mais de 10 anos e 6 meses no mesmo bairro sejam constituídas por indivíduos de faixas etárias mais altas, em sua maioria, o contrário possivelmente se dando com as de curto tempo de residência. E, assim, a correlação entre tempos de moradia e incidência da DM é secundária, através da ligação deste coeficiente com a população de crianças.

A incompetência imunofisiológica para a produção de anticorpos bactericidas antimeningocócicos^{59, 106} limita-se, principalmente, aos primeiros 2 anos de vida. Não sabemos, todavia, se outros mecanismos de defesa mal conhecidos, específicos, ou inespecíficos, atuam com mais eficiência em crianças saudáveis (bem nutridas, sem defeitos do sistema imune, sem infecções concorrentes e outras comorbidades etc.) e até onde, ou até qual idade, a defesa imune pode ser comprometida pela deficiência de fatores ligados a uma dieta insuficiente. Lembrando, porém, que formas graves de DM, como a meningococemia grave ou fulminante, são vistas em crianças, adolescentes e adultos aparentemente saudáveis.

Um aspecto eventualmente predisponente à doença meningocócica seria um provável predomínio de portadores do meningococo em populações mais pobres^{69, 89, 211}, já tendo sido observada relação direta entre proporção de portadores com piores condições de moradia³⁹; no entanto, mesmo nessas condições de moradia, tem-se observado menor proporção de portadores entre crianças abaixo de 4 anos, as mais acometidas. Controvertidamente, também já se observou que o tamanho das famílias teve pouca influência em relação à frequência de portadores^{89, 201}; entretanto, o contrário já se verificou, ou seja, certo predomínio de portadores nas famílias mais numerosas nas quais, contudo, não se encontrou nenhum portador entre lactentes¹³². No entanto, devemos frisar que, embora a renda tenha participado consideravelmente na produção da doença, associando-se a cerca de 30% da morbidade geral (Figura

II.3), certamente é parte de uma série de fenômenos que interagem, propiciando o surgimento de casos epidêmicos, embora, talvez, nem sempre explicando o surgimento de casos individuais.

Parece-nos interessante o fato da letalidade não ter se vinculado à pobreza. Isso se deve, provavelmente, à assistência médica pronta e adequada, como cremos tenha ocorrido durante a epidemia. Deduzimos, assim, que entre os economicamente carentes, a doença, embora mais frequente, não foi provavelmente mais grave do que entre os pacientes de nível econômico mais alto; e/ou que, os primeiros, atendidos em hospital de ensino, tiveram menor letalidade devido à igual, ou melhor, assistência.

Contudo, a insuficiência da resposta inespecífica e específica (imune) à porta de entrada ou ao nível sistêmico seria, em última instância, responsável pelo adoecimento e menos, talvez, pela evolução clínica dos casos. No entanto, as causas variáveis que levariam a essa insuficiência, tais como subnutrição¹⁵⁷, inibição transitória de mecanismos imunes por infecções concomitantes^{8,77,99}, deficiências genéticas^{26, 49, 169, 237, 242, 244, 245, 259}, entre outras, podem ser predominantes nas classes sociais mais desfavorecidas devido, principalmente, à maior proporção das crianças em sua composição etária.

5. Agrupamento dos setores da cidade de Londrina

O estudo dos setores, planejada pelo Autor em 1976, conforme sua distância do núcleo urbano da cidade, baseada na simples observação de seu arranjo sociogeográfico, evidenciou clara diluição da riqueza do centro à periferia, resultando em 4 anéis concêntricos de características distintas (Figura II.1 e II.2).

Recentemente, tivemos conhecimento de organização estrutural semelhante, elaborada pelo Governo do Estado de S. Paulo (1978), referida por CARVALHEIRO, 1983¹⁶¹.

5.1 Tendência de distribuição dos indicadores socioeconômicos e de medida da DM pelos grupos de setores

Nos anexos II.4 e II.5, encontram-se os indicadores socioeconômicos e de medida da DM, respectivamente, distribuídos conforme sua localização e

determinadas as médias ponderadas de cada grupo de setores, sumariados na Tabela II.9 e Figura II.7.

Podemos observar que, da periferia para o centro, diminuíram, progressivamente, os índices médios de morbidade, de 139,3 a 36,8 casos/100.000, e de mortalidade, de 16,0 a 4,5 óbitos/100.000. Paralelamente, aumentaram os níveis de renda média familiar de 2,6 a 9,1 salários mínimos; a proporção de familiares residentes há mais de 10 anos e meio no mesmo bairro de 4,3 a 27,9%; a proporção de indivíduos com instrução secundária e superior, de 3,0 a 35,5%; a proporção de indivíduos acima de 14 anos, de 58,6 a 75,3%; e a densidade demográfica, de 117,6 a 998,9 hab./km². Por sua vez, diminuíram a proporção de famílias com tempo de permanência abaixo de 1 ano e meio no bairro, de 35,2 a 22,8%; a proporção de analfabetos, de 7,5 a 1%; e a de menores de 14 anos, de 41,4 a 24,7%.

A média de habitantes por domicílio, embora tendendo a aumentar dos setores periféricos aos centrais, não obedeceu à mesma regularidade que os demais indicadores e variou pouco, de 4,3 nos periféricos a 4,5 nos centrais. Variação pequena, porém regular, ocorreu com a proporção de lactentes pelos grupos de setores no sentido periferia - centro, de 2,5 a 1,5%.

A letalidade apresentou níveis médios semelhantes nos grupos de setores, em torno de 12%, à exceção da faixa intermediária próxima ao centro, com 7,1%.

O cálculo das correlações entre as variáveis de cada grupo de setores mostrou resultados superponíveis aos estudos estatísticos precedentes.

Tabela II.9 - Médias ponderadas dos indicadores socioeconômicos e de medida de DM relativas aos setores periféricos, intermediários e centrais da cidade de Londrina, Paraná, do período de 1973-1975.

SETORES	MORB.	MORT.	REN-DA	HAB./DOM.	T. MOR. 1	T. MOR. 2	INST. 1	INST. 2	ID. 1	ID. 2	ID. 3	DENS.
PERIFÉ- RICOS	193,3	16,0	2,6	4,3	35,2	4,3	7,5	3,0	2,5	41,4	58,6	117,6
INTERMEDIÁRIOS												
- Próx. periferia	63,1	7,4	3,8	4,7	27,9	15,8	5,5	11,8	2,2	35,3	64,6	573,8
- Próx. centro	47,0	3,4	6,7	4,4	22,6	21,4	3,1	22,4	3,1	22,1	1,8	837,1
CEN- TRAIS	36,8	4,5	9,1	4,5	22,8	27,9	1,1	35,5	1,5	34,7	75,3	998,9

Morb. e Mort.- Morbidade e mortalidade por 100.000 habitantes.

Renda - Número de salários mínimos regionais.

Hab./dom. - Média de habitantes por domicílio.

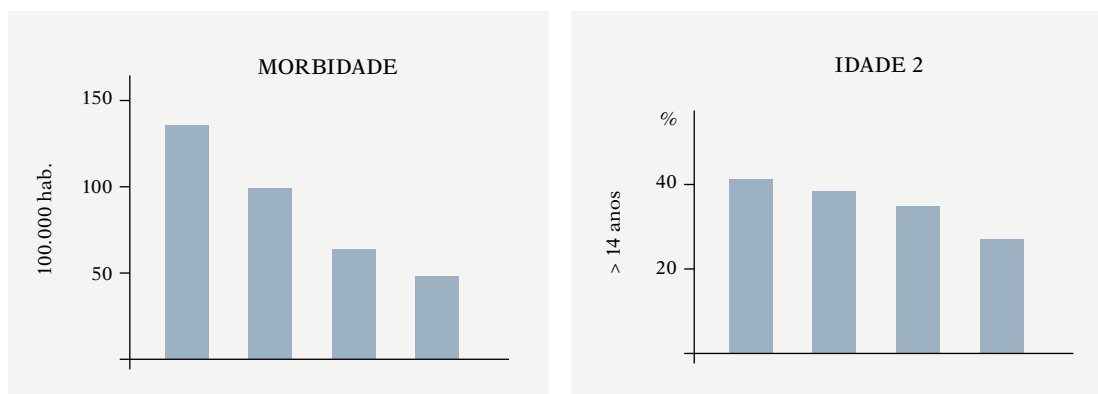
T. morb. 1 e 2 - Proporção de famílias residentes a menos de 1 ano e meio e a mais de 10 anos e meio no setor.

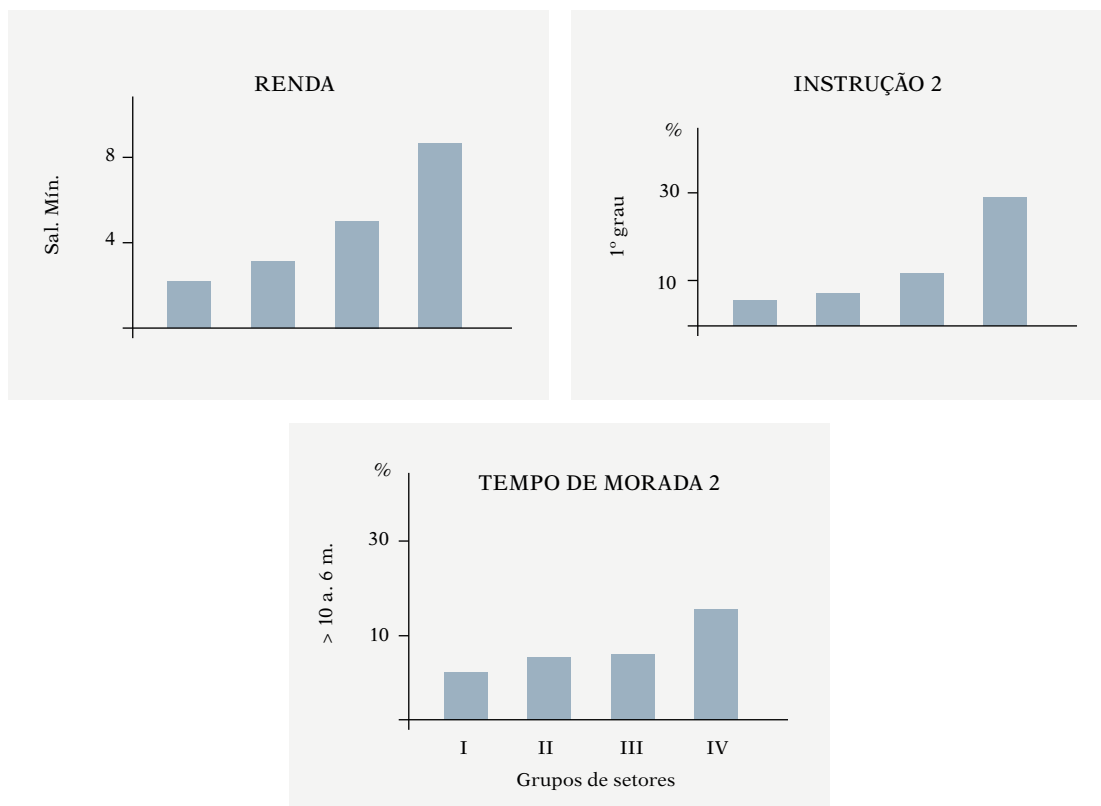
Inst. 1 e 2 - Proporção de analfabetos e com escolaridade até 2º grau ou superior no setor.

Id. 2 e 3 - Proporção de indivíduos abaixo e acima de 14 anos.

Dens. - Densidade demográfica do setor.

Figura II.7 - Morbidade média por DM e indicadores socioeconômicos médios relativos aos grupos de setores periféricos (I), intermediários próximos à periferia (II) e ao centro (III), e centrais (IV) da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973-1975.





Tais resultados indicam que as taxas de morbidade discriminaram socioeconomicamente as diversas áreas da cidade, ao contrário da letalidade, como se esperava.

Os menores índices de letalidade, observados nos setores intermediários próximos ao centro, não têm causa conhecida. É possível que ali, eventualmente, se tivessem concentrado os óbitos de endereço incorreto. De qualquer forma, esse comportamento modificou a tendência ao descenso linear da mortalidade da periferia para o centro da cidade (Tabela II.8).

Por outro lado, o comportamento dos indicadores socioeconômicos definiram, com relativa clareza, faixas populacionais geograficamente superpostas aos mesmos (Anexo II.4), que é confirmado pelo estudo das correlações.

A pequena oscilação na proporção média de lactentes através das regiões da cidade, definidas socioeconomicamente por outros indicadores, vem ao

encontro da pequena variação da média de habitantes por domicílio. A relativa uniformidade desses dados talvez se explique, em Londrina, pelo grande crescimento agroindustrial do Município atuando, mais recentemente, na limitação do tamanho familiar da classe proletária.

No entanto, a densidade demográfica que, na análise das correlações (Tabela II.5), apenas se correlacionou fracamente com os índices de medida da DM, quando arrumada pelos grupos de setores correspondeu, inversamente, à distribuição da morbidade e mortalidade nesses mesmos grupos, o que, a nosso ver, está de acordo com a observação do espaço urbano de Londrina. Neste, por vezes, grupamentos de casas mais pobres são vistos a relativamente grandes espaços de intervalo na periferia, enquanto os edifícios predominam no centro. Contudo, alta densidade demográfica não significa maior concentração domiciliar cuja determinação, a rigor, implicaria não só o conhecimento do número de habitantes por cômodo da residência, mas também a relação entre tamanho do cômodo e número de ocupantes.

Quanto às classes sociais que constituiriam os grupos de setores admitimos, à grosseira observação, que a faixa periférica abrigaria uma mistura de população incluindo, predominantemente, operários, *boias-frias* e diversos outros tipos de subempregados; a zona intermediária, próxima à periferia e próxima ao centro, ficaria com parte da classe operária e outras gradações da classe média, enquanto nos setores centrais deveriam predominar a classe média alta e a burguesia. Estas, porém, vêm ocupando ultimamente áreas de alguns setores intermediários próximos à periferia e periféricos, nos quais, coincidentemente, o comportamento dos indicadores socioeconômicos e de medida da DM tenderam a não acompanhar as características mais esperadas àqueles setores, ou a apresentar características intermediárias -setores 2, 34, 32, 9, 22, 26 – Figuras II.3, II.4 e II.5. Em alguns desses setores, pequeno número de habitantes de alto poder aquisitivo poderia ter deslocado a renda média do setor para cima, permanecendo elevada a morbidade e a proporção média de crianças (setores 32 e 22 - mesmas Figuras). Em outros, nos quais a renda era média, mesmo com grande proporção de crianças, a morbidade foi baixa ou moderada (setores 2 e 34).

CARVALHEIRO, 1983²⁶¹, estudando a distribuição da morbidade epidêmica

por DM do ano de 1974, no Município de São Paulo, mostrou também aumento progressivo da doença da zona central à periférica observando, daí, a existência de “três ou mais epidemias distintas, de dimensões diversas segundo a zona, vale dizer, segundo a classe social”.

Diga-se o mesmo de Londrina, onde a superposição dos indicadores socioeconômicos e de medida da doença nos grupamentos dos setores (Tabela II.8) pareciam definir o comportamento da DM expresso em classes sociais, ou seja, cada classe com seu “quinhão” de doentes e mortos, proporcional à renda média familiar mensal e a outras condições que se associam.

II - d. ANEXOS

Anexo II.1 - Indicadores socioeconômicos dos setores da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973-1975.

SETOR	RENDA*	HABITANTE/ DOMICILIO	TEMPO DE MORADIA			GRAU DE INS-TRU- ÇÃO** (%)				IDADE (%)			ÁREA (Km)	DENSIDADE DEMOGRÁFICA
			≤1 a 5m	≥ 10 a 6m	Nula	pri- má- rio	1º grau	2º grau	Sup.	≤ 1 ano	≤15 a	≥ 15 a		
1	2,0	5,6	36,7	1,2	7,6	48,5	12,1	1,1	0,1	2,5	44,4	55,6	33,1	183,6
2	3,2	4,8	34,9	10,8	11,2	43,6	17,9	3,4	0,8	3,1	39,9	60,1	39,0	111,0
3	2,5	4,8	32,9	13,5	6,8	32,3	27,1	4,2	0,7	4,1	39,8	60,2	32,0	107,8
4	3,0	5,1	32,7	3,4	7,3	49,4	12,8	1,7	0,3	2,2	41,1	58,9	8,1	803,7
5	2,6	4,6	30,0	17,0	7,6	43,6	21,4	4,1	2,2	2,3	37,1	62,9	5,1	1.186,7
6	5,0	5,0	25,6	15,9	5,1	39,3	26,7	8,8	4,3	1,9	33,9	66,1	1,0	7.441,0
7	3,0	4,4	18,3	33,1	4,9	29,8	34,1	8,5	4,3	1,6	31,7	68,3	5,0	1.047,2
8	2,6	3,2	18,3	33,1	4,9	29,8	34,1	8,5	4,3	1,6	31,7	68,3	3,6	1.023,3
9	6,4	4,8	24,6	27,5	4,5	36,6	25,8	11,1	5,1	1,9	31,2	68,8	5,2	1.524,0
10	3,1	4,4	29,2	17,9	4,5	42,7	21,7	5,9	2,6	2,3	34,5	65,5	7,0	1.034,7
12	3,2	4,8	24,8	17,6	3,7	33,5	32,2	6,0	2,6	2,0	39,6	60,4	8,8	886,3
13	3,0	4,6	38,2	1,1	7,0	44,4	15,9	2,2	0,3	2,3	41,5	58,5	38,0	114,5

Continua

SETOR	RENDA*	HABITANTE/ DOMICÍLIO	TEMPO DE MORADIA			GRAU DE INSTRUÇÃO** (%)				IDADE (%)			ÁREA (Km)	DENSIDADE DEMOGRÁFICA
			≤1 a 5m	≥ 10 a 6m	Nula	primário	1º grau	2º grau	Sup.	≤ 1 ano	≤15 a	≥ 15 a		
14	2,1	4,4	32,8	5,8	6,1	45,3	19,0	2,7	0,7	2,1	39,2	60,8	26,8	245,4
15	4,2	5,1	37,9	4,3	2,6	26,0	32,6	7,1	5,4	2,0	39,8	60,2	12,0	438,7
16	7,1	3,8	25,2	9,9	3,2	26,5	35,5	10,9	9,3	2,0	31,2	68,8	15,0	296,7
17	7,8	3,8	26,4	27,3	2,1	19,5	31,7	15,8	14,9	1,4	26,3	73,7	6,2	867,8
18	6,3	5,3	26,9	26,7	4,2	38,5	25,4	11,5	7,3	1,5	27,6	72,4	5,8	1.385,5
19	4,4	4,8	29,5	22,1	3,3	34,4	31,4	7,5	2,8	2,3	31,0	69,0	4,3	1.711,6
20	3,1	4,8	33,7	15,3	11,2	43,4	17,4	3,7	0,9	2,3	39,3	60,7	12,4	589,7
21	2,0	4,3	29,8	3,8	6,4	37,8	28,1	2,3	0,6	1,9	38,9	61,1	25,6	140,3
22	2,5	4,4	29,8	16,0	9,1	31,7	32,9	1,9	0,8	1,9	40,3	59,7	45,5	53,7
23	3,1	4,4	31,3	14,3	5,3	25,7	31,3	9,6	10,1	2,2	32,9	67,1	18,7	155,9
24	1,11	5,0	18,6	31,1	1,0	24,0	25,5	19,5	18,5	1,2	25,8	74,2	9,7	823,9
25	8,1	3,6	23,4	29,0	1,2	23,4	19,3	17,2	14,5	1,5	24,6	75,4	6,0	1.057,5
26	7,9	4,2	26,9	22,9	1,2	18,1	28,4	17,9	18,1	1,7	23,4	76,6	6,0	1.268,0
27	5,3	4,8	31,0	13,6	4,3	32,4	25,9	14,3	9,2	1,7	30,8	69,2	8,2	827,8
28	10,0	4,8	21,4	26,3	1,4	21,1	28,7	16,3	18,4	2,0	27,8	72,2	6,8	1.017,8
29	5,5	5,0	24,5	27,6	3,0	31,5	25,9	13,6	10,0	1,5	29,2	70,8	5,6	1.297,5
30	6,0	3,9	24,5	14,1	5,3	36,2	27,4	8,0	8,5	1,8	34,0	66,0	7,9	476,8
31	3,0	3,6	32,0	7,9	6,8	41,2	25,2	4,1	1,6	2,4	38,5	61,5	18,3	194,7
32	3,7	4,6	34,7	11,0	3,2	37,4	24,5	9,3	6,5	2,0	36,7	63,3	11,0	275,9
33	10,0	4,8	32,4	6,2	1,8	18,4	34,3	14,1	16,0	1,6	34,5	65,5	7,3	262,7
34	3,7	4,9	25,8	17,7	7,9	32,1	33,7	5,9	2,2	2,0	34,6	65,4	12,1	393,2
35	4,9	4,9	30,2	1,8	6,9	44,7	18,0	3,0	1,1	2,5	42,2	57,8	83,8	46,2
36	2,1	5,9	46,6	0,8	8,4	47,1	15,1	2,9	0,6	2,7	44,5	55,5	60,3	50,3
36	1,7	5,3	40,1	0,3	7,3	47,7	13,7	0,7	0,2	2,5	45,7	54,3	5,2	462,3
MÉDIA	4,5	4,6	29,5	15,2	5,2	34,1	24,4	7,7	5,6	2,1	34,3	65,7	16,8	353,6

* Número de salários mínimos percebidos por família, em média.

** Nula - analfabetos; primário, 1º grau, 2º grau e superior - completos e incompletos.

Anexo II.2 - Casos e óbitos por DM por ano e por setor da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973-1975.

ANO	1973			1974			1975			TOTAL		MÉDIA		
	CASOS	ÓBITOS	POPUL.*	CASOS	ÓBITOS	POPUL.**	CASOS	ÓBITOS	POPUL.**	CASOS	ÓBITOS	CASOS	ÓBITOS	%
1	5	-	6.076	25	2	6.223	5	1	6.571	35	3	11,7	1,0	(3,2)
2	2	-	4.329	4	-	4.473	3	-	4.723	9	-	3,0	0,0	(2,3)
3	4	-	3.451	10	1	3.500	5	1	3.696	19	2	6,3	0,7	(1,8)
4	2	1	6.510	23	1	6.806	6	3	7.187	31	5	10,3	1,7	(3,5)
5	-	-	5.993	4	-	6.223	5	1	6.571	9	1	3,0	0,3	(3,2)
6	2	-	7.441	12	1	7.778	2	-	8.214	16	1	5,3	0,3	(4,0)
7	4	1	5.236	10	1	5.445	2	-	5.750	16	2	5,3	0,7	(2,8)
8	2	-	3.684	3	1	3.889	1	-	4.107	6	1	2,0	0,2	(2,0)
9	3	-	7.925	6	-	8.167	2	-	8.625	11	-	3,7	-	(4,2)
10	-	-	7.243	8	-	7.584	3	-	8.009	11	-	3,7	-	(3,9)
11	1	1	7.799	8	-	7.973	4	1	8.419	13	2	4,3	0,7	(4,1)
12	7	2	4.351	14	2	4.473	7	1	4.723	28	5	9,3	1,7	(2,3)
13	3	2	6.576	4	-	6.806	9	2	7.187	16	4	5,3	1,3	(3,5)
14	1	2	5.264	2	-	5.445	6	-	5.750	9	2	3,3	0,7	(2,8)
15	2	1	4.451	3	-	4.667	3	-	4.928	8	1	2,7	0,3	(2,4)
16	-	-	5.337	5	1	5.445	3	-	5.750	8	1	2,7	0,3	(2,8)
17	2	-	8.094	4	1	8.362	3	-	8.830	9	1	3,0	0,3	(4,3)
18	1	-	7.360	9	-	7.584	7	-	8.009	17	-	5,7	-	(3,9)
19	1	-	7.312	13	2	7.584	3	-	8.009	17	2	5,7	0,7	(3,9)
20	1	-	3.598	14	1	3.695	3	-	3.902	18	1	6,0	0,3	(1,9)
21	1	-	2.442	9	-	2.528	2	-	2.670	12	-	4,0	-	(1,3)
22	4	-	2.916	7	1	3.111	3	2	3.286	14	3	4,7	1,0	(1,6)
23	1	-	7.992	5	-	8.167	1	-	8.625	7	-	2,3	-	(4,2)
24	5	1	6.345	3	-	6.612	4	-	6.982	12	1	4,0	0,3	(3,4)
25	1	-	6.340	1	1	6.612	3	1	6.982	5	2	1,7	0,7	(3,4)
26	-	-	3.788	1	-	3.889	5	1	4.107	6	1	2,0	0,3	(2,0)
27	-	-	6.921	2	-	7.195	1	-	7.598	3	-	1,0	-	(3,7)
28	3	-	7.266	5	-	7.584	5	1	8.009	13	1	4,3	0,3	(3,9)
29	-	-	3.767	4	1	3.889	2	-	4.107	6	1	2,0	0,3	(2,0)
30	3	1	3.554	4	2	3.695	2	-	3.902	9	3	3,0	1,0	(1,9)
31	2	-	3.053	3	-	3.111	2	-	3.286	7	-	2,3	-	(1,6)
32	-	-	1.918	3	-	1.945	4	-	2.054	7	-	2,3	-	(1,0)
33	1	-	4.758	9	-	4.861	2	-	5.134	12	-	4,0	-	(2,5)
34	1	-	3.867	2	-	4.084	-	-	4.312	3	-	1,0	-	(2,1)
35	-	-	3.030	5	-	3.111	5	1	3.286	10	1	3,3	0,3	(1,6)
36	4	1	2.404	11	-	2.528	6	1	2.670	21	2	7,0	0,7	(2,3)
TOTAL DOS SETORES	69	13	188.873	255	19	194.457	129	17	105.349	453	49	151,0	16,3	(100,0)
IGNORADO	3	1	...	3	22	...	10	1	...	16	24	5,3	8,0	
TOTAL DA CIDADE	72	14	188.873	258	41	194.457	139	18	105.349	469	73	156,3	24,3	(100,0)

* População obtida do Censo Escolar. | ** Populações estimadas.

Anexo II.3 - Casos e óbitos de DM por faixas etárias e por setor, da cidade de Londrina, Paraná, no período de 1973-1975.

FAIXA ETÁRIA	0 A 11 MESES			1 A 14 ANOS			ACIMA DE 14 ANOS			IGNORADA		TOTAL	
	CASOS	ÓBITOS	POPUL.*	CASOS	ÓBITOS	POPUL.**	CASOS	ÓBITOS	POPUL.**	CASOS	ÓBITOS	CASOS	ÓBITOS
1	2	1	156	26	1	1.491	7	1	3.423	-	-	35	3
2	-	-	139	8	-	1.446	1	-	2.684	-	-	9	-
3	1	1	144	14	1	1.250	4	-	2.104	-	-	19	2
4	2	1	150	23	3	2.648	6	1	4.009	-	-	31	5
5	1	1	143	5	-	2.178	3	-	3.889	-	-	9	1
6	2	-	148	11	-	2.481	3	1	5.126	-	-	116	1
7	3	-	87	6	2	2.320	5	-	3.044	2	-	16	2
8	2	-	65	1	1	1.657	3	-	2.174	-	-	6	1
9	1	-	155	8	-	2.262	2	-	5.733	-	-	111	-
10	2	-	174	6	-	2.450	3	-	4.925	-	-	11	-
11	3	-	160	8	1	2.575	2	1	5.119	-	-	13	2
12	7	1	103	12	3	1.744	9	1	2.626	-	-	28	5
13	1	2	143	12	2	2.525	3	-	4.138	-	-	16	4
14	1	-	109	4	2	2.088	3	-	3.251	1	-	9	2
15	-	1	93	7	-	1.358	1	-	3.192	-	-	8	1
16	1	1	76	6	-	1.356	1	-	3.980	-	-	8	1
17	3	-	125	5	-	2.191	1	1	5.787	-	-	9	1
18	3	-	174	10	-	2.177	5	-	5.241	-	-	17	-
19	2	1	174	7	-	2.814	8	1	4.573	-	-	17	2
20	3	1	70	13	-	1.367	2	-	2.258	-	-	18	1
21	1	-	48	4	-	971	7	-	1.509	-	-	12	-
22	1	1	68	10	2	955	3	-	2.044	-	-	14	3
23	-	-	98	4	-	2.044	3	-	6.044	-	-	7	-
24	2	-	99	5	1	1.527	4	-	5.336	1	-	12	1
25	1	2	112	-	-	1.435	4	-	4.860	-	-	5	2
26	1	1	66	3	-	1.132	2	-	2.692	-	-	6	1
27	1	-	144	2	-	1.856	-	-	5.087	-	-	3	-
28	2	1	114	9	-	2.101	1	-	5.316	1	-	13	1
29	-	-	70	6	1	1.253	-	-	2.255	-	-	6	1
30	-	1	89	7	2	1.330	1	-	2.265	1	-	9	3
31	-	-	62	6	-	1.080	1	-	1.948	-	-	7	-
32	-	-	31	5	-	638	2	-	1.260	-	-	7	-
33	-	-	94	7	-	1.526	5	-	3.057	-	-	12	-
34	1	-	102	2	-	1.621	-	-	2.344	-	-	3	-
35	1	-	84	8	1	1.304	1	-	1.727	-	-	10	1
36	1	-	63	11	1	1.092	8	1	1.360	1	-	21	2
TOTAL DOS SETORES	51	17	3.932	281	24	62.883	114	8	125.730	7	-	453	49
NÃO LOCALIZADO	1	4		9	16		6	3		-	-	16	24
TOTAL DA CIDADE	52	21		290	40		120	12		7	-	469	73

* Populações estimadas para 1974.

Anexo II.4 - Indicadores socioeconômicos médios dos setores da cidade de Londrina, Paraná, e as médias ponderadas dos grupamentos de setores periféricos, intermediários e centrais, no período de 1973-1975.

INDICADORES	RENDA*	HAB. / DOM.	T. MOR. 1	T. MOR. 2	INST. 1	INST. 2	IDADE 1	IDADE 2	IDADE 3	DENS.	DIST. CENTRO (s)
SETORES											
PERIFÉRICOS											
1	2,0	5,6	36,7	1,2	7,6	1,2	2,5	44,4	55,6	183,6	3.660
4	3,0	5,1	32,7	3,4	7,3	2,0	2,2	41,1	58,9	803,7	4.180
13	2,1	4,4	32,8	5,8	6,1	3,4	2,1	39,2	60,8	245,4	4.760
20	2,0	4,3	29,8	3,8	6,4	2,9	1,9	38,9	61,1	140,3	4.260
21	2,5	4,4	29,8	16,0	9,1	2,7	1,9	40,3	59,7	53,7	2.950
35	2,1	5,9	46,6	0,8	8,4	5,5	2,7	44,5	55,5	50,3	3.800
34	4,9	4,9	30,2	1,8	6,9	4,1	2,5	42,2	57,8	46,2	4.530
12	3,0	4,6	38,2	1,1	7,0	2,5	2,3	41,5	58,5	114,5	3.000
3	2,5	4,8	32,9	13,5	6,8	4,9	4,1	39,8	60,2	107,8	3.290
2	3,2	4,9	34,9	10,8	11,2	4,2	3,1	39,9	60,1	111,0	2.760
36	1,7	5,3	40,1	0,3	7,3	0,9	2,5	45,7	54,3	462,3	5.790
Média	2,6	4,3	35,2	4,3	7,5	3,0	2,5	41,4	58,6	117,6	3.900
INTERMEDIÁRIOS (próx. periferia)											
6	5,0	5,0	25,6	15,9	5,1	13,1	1,9	33,9	66,1	7.441,0	2.370
5	2,6	4,6	30,0	17,0	7,6	6,3	2,3	37,1	62,9	1.186,7	3.000
14	4,2	5,1	37,9	4,3	2,6	12,5	2,0	39,8	60,2	438,7	2.800
22	3,1	4,4	31,3	14,3	5,3	19,7	2,2	32,9	67,1	155,9	2.130
26	5,3	4,8	31,0	13,6	4,3	23,5	1,7	30,8	69,2	827,8	1.700
32	10,0	4,8	32,4	6,2	1,8	30,1	1,6	34,5	65,5	262,7	1.970
33	3,7	4,9	25,8	17,7	1,9	8,1	2,0	34,6	65,4	393,2	2.290
31	3,7	4,6	34,7	11,0	3,2	15,8	2,0	36,7	63,3	275,9	2.500
30	3,0	4,6	32,0	7,9	6,8	5,7	2,4	38,5	65,1	194,7	2.630
19	3,1	4,8	33,7	15,3	11,2	4,6	2,3	39,3	60,7	589,7	1.600
11	3,2	4,8	24,8	17,6	3,7	8,6	2,0	39,6	60,4	886,3	2.100
10	3,1	4,4	29,2	17,9	4,5	8,5	2,3	34,5	65,5	1.034,7	1.600
9	6,4	4,8	24,6	27,5	4,5	16,2	1,9	31,2	68,8	1.524,0	1.370
8	2,6	3,2	18,3	33,1	4,9	12,8	1,6	31,7	68,1	1.047,2	1.340
7	3,0	4,4	18,3	33,1	4,1	12,8	1,6	31,7	68,3	1.023,3	1.790
(Média)	(3,8)	(4,7)	(27,9)	(15,8)	(5,5)	(11,8)	(2,2)	(35,3)	(64,6)	(573,8)	2.080

Continua

INDICA- DORES	RENDA*	HAB. / DOM.	T. MOR. 1	T. MOR. 2	INST. 1	INST. 2	IDADE 1	IDADE 2	IDADE 3	DENS.	DIST. CENTRO (s)
SETORES											
INTERMEDIÁRIOS (próx. centro)											
16	7,8	3,8	26,4	27,3	2,1	30,7	1,4	26,3	73,7	867,8	1.180
15	7,1	3,8	25,2	9,9	3,2	20,2	2,0	31,2	68,8	296,7	1.580
27	10,0	4,8	21,4	26,3	1,4	34,7	2,0	27,8	72,2	1.017,8	1.000
18	5,5	5,0	24,5	27,6	3,0	23,6	1,5	29,2	70,8	1.297,5	1.180
19	5,0	3,9	24,5	14,1	5,3	16,5	1,8	34,0	66,0	476,8	1.580
28	4,4	4,8	29,5	22,1	3,3	10,3	2,3	31,0	69,0	1.711,6	1.180
(Média)	(6,7)	(4,4)	(22,6)	(21,4)	(3,1)	(22,1)	(1,8)	(29,3)	(70,8)	(837,1)	1.240
Média	5,2	4,5	25,3	18,6	4,3	17,0	2,0	32,3	67,7	705,5	1.660
CENTRAIS											
17	6,3	5,3	26,9	26,7	4,2	18,8	1,5	27,6	72,4	1.395,5	960
23	11,1	5,0	18,6	31,1	1,0	38,0	1,2	25,8	74,2	823,9	790
24	8,1	3,6	23,4	29,0	1,2	31,7	1,5	24,6	75,4	1.075,5	240
25	7,9	4,2	26,9	22,9	1,2	36,0	1,7	23,4	76,6	1.268,0	260
Média	9,1	4,5	22,8	27,9	1,1	35,5	1,5	24,7	75,3	998,9	548

*Renda - renda média familiar.

Hab./dom. - média de habitantes por domicílio.

T. mor. 1 - tempo de moradia no bairro até 1 ano e 5 meses.

T. mor. 2 - tempo de moradia no bairro acima de 10 e 6 meses.

Inst. 1 - analfabetos.

Inst. 2 - instrução de 2º grau a nível superior.

Idade 1 - menores de 12 meses.

Idade 2 - até 14 anos.

Idade 3 - acima de 14 anos.

Dens. - densidade demográfica.

Anexo II.5 - Indicadores médios de medida da DM dos setores da cidade de Londrina, Paraná, e as médias ponderadas dos agrupamentos de setores periféricos, intermediários e centrais no período de 1973-1975.

INDICADORES	MORBIDADE	MORTALIDADE	LETALIDADE	MÉDIA DE CASOS	MÉDIA DE ÓBITOS
SETORES					
PERIFÉRICOS					
1	188,0	16,1	8,6	11,7	1,0
4	151,3	25,0	16,1	10,3	1,7
13	77,9	19,1	25,0	5,3	1,3
20	162,4	8,1	5,6	6,0	0,3
21	189,4	0,0	0,0	6,0	0,0
35	106,1	9,6	10,0	3,3	0,3
34	24,5	0,0	0,0	1,0	0,0
12	207,9	38,0	17,9	9,3	1,7
3	181,0	20,0	10,5	6,3	0,7
2	67,1	0,0	0,0	3,0	0,0
36	276,9	27,7	9,5	3,0	0,7
Média	193,3	16,0	11,5
INTERMEDIÁRIOS (próx. periferia)					
6	68,1	3,9	5,7	5,3	0,3
5	48,2	4,8	10,0	3,0	0,3
14	60,6	12,9	21,2	3,3	0,7
22	151,1	32,1	21,2	4,7	1,0
26	51,4	7,7	15,0	2,0	0,3
32	118,3	0,0	0,0	2,3	0,0
33	82,3	0,0	0,0	4,0	0,0
31	73,9	0,0	0,0	2,3	0,0
30	81,2	27,1	33,3	3,0	1,0
19	75,2	9,2	12,3	5,7	0,7
11	53,9	8,8	16,3	4,3	0,7
10	48,8	0,0	0,0	3,7	0,0
9	45,3	0,0	0,0	3,7	0,0
8	51,4	7,7	15,0	2,0	0,3
7	97,3	2,8	13,2	5,3	0,7
(Média)	(63,1)	(7,4)	(11,8)
INTERMEDIÁRIOS (próx. centro)					
16	42,2	5,5	11,1	2,7	0,3
15	57,9	6,4	11,1	2,7	0,3
27	13,9	0,0	0,0	1,0	0,0
28	56,7	4,0	7,0	4,3	0,3
29	51,4	7,7	15,0	2,0	0,3
18	75,2	0,0	0,0	5,7	0,0
(Média)	(49,6)	(3,4)	(7,1)
Média	55,1	5,4	9,5
CENTRAIS					
17	35,6	3,6	10,0	3,0	0,0
23	28,2	0,0	0,0	2,3	0,0
24	57,5	4,5	7,5	4,0	0,3
25	25,7	10,6	41,2	1,7	0,7
Média	37,4	4,5	12,5

CAPÍTULO III

PORTADOR DE MENINGOCOCO E DOENÇA MENINGOCÓCICA

III – a. JUSTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Nos últimos anos escasseiam as pesquisas estrangeiras relativas à participação do portador na DM, possivelmente relacionada com a frequência universal da doença em maré vazante. No Brasil, o tema sempre preocupou pequeno número de pesquisadores, em que pesem as suas indefinições.

O portador de meningococo, embora responsável pela perpetuação natural da doença, vem sendo considerado pouco importante na produção de epidemias. De fato, seu papel, medido diretamente em função de sua frequência, como em geral se faz, tem-se mostrado controvertido. No decorrer do tempo já se admitiu como responsável pela ocorrência de epidemias desde o aumento de portadores

até a existência de relação inversa; neste intervalo de concepções, as observações variam em diferentes surtos de diferentes locais, ou dos mesmos locais.

Na literatura, as muitas investigações se restringem, em geral, à medida simples e direta da participação mais ou menos isolada do portador na doença, ou a algumas hipóteses, ainda não confirmadas, englobando em um conjunto várias condições associáveis.

De qualquer forma, em quase todos os aspectos até hoje envolvidos com estado de portador, poderíamos citar resultados divergentes ou difíceis de explicar, embora obedecendo a algumas tendências.

A relação direta entre aglomeração, considerada uma das condições relacionadas à DM, e prevalência de portadores é frequentemente aceita^{7, 84, 94, 126}, assim como predomina a não relação entre taxa determinada de portadores e surgimento de epidemia^{27, 94, 104, 248, 265} e, é também prevista, em situações normais a associação do estado de portador com a presença de anticorpos específicos^{58, 59, 110, 126}.

No tocante ao âmbito socioeconômico, as observações são insuficientes, talvez reforçando, em alguns pontos, esta ligação^{69, 84, 211}. Todavia, é variável a relação entre frequência de portadores e tamanho de famílias^{69, 94, 132} e, quanto à idade dos portadores ora predominam entre escolares^{44, 84, 248} e pré-escolares^{84, 248}, ora em adultos, tendendo a ser menos frequentes nos pré-escolares e talvez predominantes em adolescentes^{104, 167, 177}.

O tempo de duração do estado de portador tem variado entre semanas¹⁰⁰ a meses^{87, 248} ou anos (*portador crônico*⁹), sem causas especificadas. E ainda poder-se-ia admitir a condição de portador intermitente.

A relação entre taxa de portador e fase de evolução de um surto é mal estudada em populações abertas; nestas, se registraria comportamento inverso ao de grupamentos fechados, onde os casos de DM tendem a prevalecer na fase de menor proporção de portadores^{38, 63}, que, porém, predominam entre os contactantes de pacientes, nas populações abertas^{48, 84, 126}.

A associação com clima também tem sido variável^{27, 150} talvez sendo o comportamento inverso ao da incidência de casos^{248, 265}.

Quanto ao sexo, o estado de portador parece predominar entre adultos masculinos, diferindo-se os resultados^{48, 100}.

A associação com processos respiratórios virais é também discutível, seja quanto ao seu papel favorecedor ao aumento de portadores, seja em possibilitar a invasão sistêmica do meningococo eventualmente presente em nasofaringe¹²⁷.

Divergem ainda os resultados de pesquisas de portadores efetuadas em fases diversas de mesmos períodos, endêmicos ou epidêmicos⁹⁴.

Têm-se procurado correlacionar sorotipos patogênicos com frequência de portadores^{148, 1631}, mas os estudos divergem. Assim, considera-se a associação predominante de alguns sorotipos (o sorotipo 2 principalmente) com a ocorrência de casos endêmicos e epidêmicos e a sua menor frequência em portadores¹⁶³, ou a inexistência desta associação¹⁴⁸. Porém, há relativamente poucos estudos nesse sentido, bem como quanto ao possível papel de outros antígenos de reação cruzada capazes de explicar a proteção contra a DM.

Em síntese, podemos dizer que não há ainda explicações concretas para as diversas prevalências de portadores de meningococo, identificados por sorogrupo ou sorotipo, em relação ao aumento, ou não, de casos de doença.

Quem sabe não muito distante do que se pôde determinar até hoje, vale lembrar FLEXNER descrevendo o ciclo de portador e doença, citado por BLACKFAN em 1907⁹:

“Um portador de meningococo é inserido em um grupo de pessoas, das mais suscetíveis idades. Ao final de certo tempo, algumas são contaminadas através da aspiração de secreções que ele ejeta. Das contaminadas, um número variável torna-se infectada na ocasião e desenvolve a meningite, enquanto um grande número é convertido, seja temporariamente (evanescente) ou mais duradouramente (crônico), em portador. O paciente, durante a doença aguda e por um período indefinido, enquanto convalescente, é também portador. Desde que o número de portadores produzido excede o número de casos de doença, pode-se concluir que a suscetibilidade individual à meningite epidêmica é baixa”.

III – b. OBTENÇÃO DOS DADOS

1. Material de nasofaringe de indivíduos sãos para diagnóstico de portador de meningococo

De 25 de setembro a 03 de outubro de 1974, colhemos amostras de material de nasofaringe para diagnóstico de portador e de sangue venoso para sorologia de *N. meningitidis* entre funcionários do Hospital Universitário de Londrina e habitantes da zona urbana e rural do Município - adultos e escolares - subdivididos em grupos de origem nipônica e não nipônica.

No momento da coleta, foi preenchida uma ficha (anexo III.1) em que se incluíam os seguintes dados: nome, idade; sexo; raça; endereço; antecedentes de DM; contato com DM, especificando a época - até há 15 dias, 6 meses, 12 meses e há mais de 12 meses, e o tipo - familiar, escolar, vizinho, eventual e hospitalar; e conhecimento da existência de casos na vizinhança. A ficha previu também informação sobre número de cômodos e de habitantes por domicílio; no entanto, tivemos que abrir mão destes dados para simplificação do trabalho, a ter que ser feito em tempo exíguo, correspondente à semana de pré-vacinação antimeningocócica e aos dias concomitantes à aplicação da vacina.

Nos dias da campanha, aproveitamos o deslocamento da população rural aos postos de vacinação, localizados nos vilarejos ou nas sedes dos distritos rurais, onde assim reunida, era dividida em grupos aproximadamente iguais de adultos e crianças, de origem nipônica e não nipônica; daqueles que concordavam, eram colhidos secreção de nasofaringe por suabe, e sangue, antes de receberem a vacina.

Na semana pré-campanha efetuamos a coleta de material de voluntários: no Hospital Universitário, que constituiu o grupo hospitalar; no *campus* da Universidade, onde estudantes e funcionários formaram o conjunto de adultos urbanos; e nas escolas públicas, cujos alunos compuseram o contingente urbano de crianças. Em cada um desses grupos foi também separado o conjunto de indivíduos de origem nipônica, correspondendo a número mais ou menos equivalente ao de não nipônicos, como foi feito na população rural.

A quantidade de componentes de cada subgrupo variou entre 30 e 51 pessoas, não representando, portanto, uma amostra das respectivas populações, mas

equivalendo a um número de indivíduos procedentes de populações diferentes, comparáveis estatisticamente entre si.

Para obtenção do material de nasofaringe foram utilizadas zaragoas especiais, manufaturadas por nós, como se segue: de arame galvanizado (n18), com ponta recurva envolvida por algodão absorvente, colocadas em tubos de ensaio (12x120), secadas a 100°C e esterilizadas a 150°C, a seco, por 1 hora. A colheita do material de nasofaringe - posterior, atrás do palato mole, introduzindo-se o suabe pela boca - seguia-se a imediata sementeira em placas com meio específico de Thayer-Martin e ágar-sangue de carneiro, observando-se as técnicas rotineiras de assepsia.

A colheita do sangue era feita na mesma ocasião, utilizando-se material descartável, e colocado em frasco estéril.

Ao mesmo tempo, preenchia-se a ficha específica (Anexo III.1).

Dentro de um prazo variável entre 30 a 120 minutos, o material chegava ao Laboratório de Microbiologia do Hospital Universitário onde se dava seguimento ao processo de cultivo e identificação da *N. meningitidis* e se separava o soro da amostra de sangue, mantido, a seguir, em freezer, a -20°C.

Colheram-se 388 suabes de nasofaringe e número correspondente de amostras de sangue venoso.

O procedimento de diagnóstico microbiológico de *N. meningitidis* foi realizado sob supervisão contínua de bacteriologista, pelas técnicas habituais^{64, 88, 221}, consistindo no seguinte: em campo, no momento da coleta, após as sementeiras das placas com o meio de Thayer-Martin⁽⁴⁶⁾ – semisólido de ágar-sangue de carneiro, acrescido de vitaminas, aminoácidos (Isovilatex BBL) e antibióticos (vancomicina, colimicina e nistatina - VCN BBL) – , as mesmas foram conduzidas, na temperatura ambiente (acima de 20°C), ao Laboratório. Ali foram imediatamente transferidas a botijões com atmosfera a 10% de Co₂ e incubadas a temperaturas de 37-38°C por 24 a 48 horas. A seguir era efetuada a identificação morfológica das colônias suspeitas e realizados testes bioquímicos preconizados, deoxidase e fermentação dos açúcares em meio de ágar cistina tripticase. Feito então o diagnóstico de *N. meningitidis* - pela evidênciação de diplococos gram negativos com atividade de oxidase e produção de ácido, a partir de glicose e maltose, e não de lactose -, procedia-se a identificação do sorogrupo. Esta foi

realizada através da reação de aglutinação em lâmina, do material de 1 colônia de *N. meningitidis*, com antisoros específicos dos sorogrupos A e C cedidos pelo Instituto Adolpho Lutz, de São Paulo, que não pôde fornecer antisoros de outros sorogrupos. A sorogrupagem era repetida com material de 2 ou mais colônias.

O processamento das culturas com crescimento em ágar sangue obedeceu à rotina bacteriológica habitual do Laboratório de Microbiologia do Hospital Universitário para diagnóstico de outros germes da flora da faringe, mas que não se incluiu nos objetivos do presente trabalho.

Estudo sorológico - A realização do estudo sorológico com base na evidenciação de anticorpos específicos, planejada a partir de entendimentos com o serviço de Imunologia do Instituto Adolpho Lutz de São Paulo, não se concretizou.

2. Material de pacientes para diagnóstico de sorogrupos de meningococo

Durante o período de agosto de 1974 a janeiro de 1975, a partir de sangue ou líquor de 46 pacientes internados no Hospital Universitário, foram realizados diagnósticos de sorogrupos de meningococos obedecendo às mesmas técnicas microbiológicas descritas, à exceção da utilização do inibidor (VCN).

3. Casos notificados de DM

Nos meses de setembro e outubro de 1974, levantamos os casos notificados de DM do Município, relativos a escolares e adultos das populações que chamamos *nipônica e não nipônica*¹¹⁸. Os escolares corresponderam à faixa de 5 a 14 anos e os adultos aos maiores de 14 anos. Os não nipônicos equivaleram à população em geral, excetuados os indivíduos nascidos no Japão ou seus descendentes pelos lados paterno e materno, considerados nipônicos.

III - c. ESTUDO DOS DADOS

Objetivo:

Estimar a frequência de portadores de meningococo em grupos de indivíduos

do Município de Londrina, em um momento epidêmico, e buscar estabelecer relação com doença e fatores socioepidemiológicos - procedência, profissão, sexo, faixa etária e etnia.

Conhecíamos de nosso estudo anterior¹⁸⁸ que a morbidade epidêmica por DM, nos anos de 1973-1975, foi moderadamente mais alta na zona urbana em relação à rural do Município de Londrina e com enorme predomínio de casos entre menores de 14 anos, mas, tendo sido quase ausente entre indivíduos de nacionalidade ou descendência direta japonesa. Interessou-nos observar se ocorreria comportamento correlato quanto à distribuição dos prováveis portadores de meningococo.

Incluímos a verificação paralela da distribuição das outras neisserias não especificadas, que são normalmente saprófitas na nasofaringe e possivelmente responsáveis por imunidade cruzada com bactéria de gênero comum^{110, 211}.

As taxas de portadores foram representadas por proporções da correspondente população estudada.

Os dados, quando indicado, foram submetidos a estudo estatístico representado pelo cálculo da significância da diferença entre duas proporções e do Qui-quadrado.

Assim realizamos:

1. Determinação e distribuição das taxas gerais de portadores de meningococo e outras neisserias.
2. Determinação e comparação dos sorogrupos de meningococos e outras neisserias isoladas de portadores e de pacientes de DM.
3. Determinação e distribuição das taxas de portadores de meningococo e outras neisserias conforme:
 - 3.1. Procedência;
 - 3.2. Profissão;
 - 3.3. Sexo;
 - 3.4. Faixa etária: escolares (5 a 14 anos) e adultos (considerados os maiores de 14 anos);
 - 3.5. Etnia: nipônicos (voluntários dos quais pai e mãe eram de origem japonesa, ou nascidos no Japão) e não nipônicos (os demais).

4. Comparação entre procedência, faixa etária e sexo de portadores e não portadores de meningococo e outras neisserias, de origem nipônica e não nipônica.
5. Comparação entre frequência de portadores e não portadores de meningococo e outras neisserias e referência de contato com paciente de DM.
6. Comparação entre taxa de portador e de morbidade por DM entre:
 - 6.1. População geral;
 - 6.2. Escolares: nipônicos e não nipônicos;
 - 6.3. Adultos: nipônicos e não nipônicos.

Determinamos a morbidade entre crianças de 5 a 14 anos e a partir de 15 anos, na população não nipônica e nipônica do Município utilizando, para isso, as respectivas populações estimadas para o ano de 1974 em trabalho anterior¹⁸⁸.

Para comparação com as taxas de portadores, expressas em porcentagem, os índices de morbidade foram calculados por 100 habitantes.

III – d. APRESENTAÇÃO E AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

1. Taxas gerais de portadores de meningococos e outras neisserias

- Tabela III.1.

Do total de 388 culturas de material de nasofaringe posterior, perderam-se 25 (6,9%), restringindo-se o estudo a 363 pessoas. Destas, 63 - 17,4% - eram portadoras de *N. meningitidis*, sendo outras neisserias (*Neisseria* sp) diagnosticadas em 25 indivíduos - 6,9%.

Para diagnóstico de portador tem sido indicação, de regra, a colheita do material da nasofaringe visando a evitar maior número de contaminantes da flora normal da região orotonsilofaringeana. FELDMAN, 1970⁸⁹, afirma que o local mais comum de isolamento da *N. meningitidis* é a nasofaringe posterior, atrás da úvula, acrescentando que isolamentos da faringe frequentemente não têm sucesso. No entanto, OLCEN e col., 1979²²¹, assinalaram maior número de

culturas positivas de meningococo em material retirado de ambas as amídalas (44 isolamentos) em comparação ao da nasofaringe (36 isolamentos), estudando cada local (178 amostras) do mesmo paciente. SALIT & NORTON, 1981²⁴⁴, por sua vez, consideram que a *N. meningitidis* está igualmente presente na naso e orofaringe (acima e abaixo do palato mole) e, em geral, ausente da cavidade oral.

A frequência observada de 17% de portadores de meningococo no Município de Londrina não está distante dos resultados de FAUCON e col.⁶⁹ estudando durante 6 semanas a distribuição de portadores no acme da epidemia de Fez, na África; esta cidade, de porte semelhante a Londrina foi atingida, em 1966-1967, por epidemia de alta morbidade e, ali, a média de portadores entre 657 pessoas examinadas equivaleu a uma taxa em torno de 19%, comparável, portanto, ao grupo por nós estudado.

O nível verificado talvez tenha relação com a fase do processo epidêmico, podendo ter sido mais elevado no seu início. De acordo com dados bastante antigos, de BRUNS & HOHN, 1907, relatados por HEDRICH¹², a taxa de portadores se eleva no começo de um processo epidêmico, para cair, até quase 10 vezes, após 6 meses de epidemia. É possível que isto se deva à imunidade homóloga ou heteróloga, por reação cruzada, que se segue, regra geral, ao estado de portador^{58, 59} e levaria à eliminação das bactérias da nasofaringe. Entretanto, pelo menos em populações fechadas, têm-se visto que maior número de casos de doença ocorre inicialmente, quando o nível de portadores ainda não atingiu o seu máximo; uma vez atingido, tenderia a diminuir a frequência da enfermidade^{38, 63}. Há referências sobre prevalência de portadores adultos, em regiões sob surto, entre 1%²¹ a 100%¹², variando, provavelmente, com o grau de aglomeração das populações, fechadas ou abertas. Nestas, a frequência observada em períodos epidêmicos tem sido menor^{19, 23, 248} do que em grupos fechados na ausência de doença^{23, 104}. Proporções entre 0 a 40% têm-se verificado em períodos endêmicos^{121, 150}, ou interepidêmicos^{67, 167}.

Tabela III.1 - Portadores de *N. meningitidis* e outras neisserias conforme procedência, faixa etária, etnia e sexo no Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974.

VARIÁVEIS	N. MENINGITIDIS				TOTAL	(%)	OUTRAS NEISSERIAS	(%)	NÃO PORTADORES	(%)	TOTAL DE EXAMINADOS	(%)
	Sorogrupos A ou C	Poli-Aglutinável	Não Aglutinável	Não Testada								
PROCEDÊNCIA												
Hospitalar	8	-	5	-	13	(16,5)	22	(27,9)	44	(55,7)	79	(100,0)
Urbana	9	2	2	14	25	(15,6)	3	(1,9)	132	(82,5)	160	(100,0)
Rural	5	-	2	18	25	(20,2)	5	(4,0)	94	(75,8)	124	(100,0)
GRUPO ETÁRIO												
Escolares	12	2	2	17	31	(23,7)	6	(4,6)	94	(71,8)	131	(100,0)
Adultos	2	-	2	15	19	(12,4)	2	(1,3)	132	(86,3)	153	(100,0)
ETNIA												
Nipônicos	8	-	3	11	22	(12,4)	14	(7,9)	141	(79,7)	177	(100,0)
Não nipônicos	14	2	6	21	41	(22,0)	11	(5,9)	134	(72,0)	186	(100,0)
SEXO												
Masculino	12	-	5	13	30	(17,8)	10	(6,0)	127	(76,0)	167	(100,0)
Feminino	10	2	4	19	33	(17,0)	15	(7,7)	148	(75,5)	196	(100,0)
TOTAL	22	2	7	32	63	(17,4)	25	(6,9)	275	(75,8)	363	(100,0)

O achado de outras neisserias, consideradas não patogênicas, é esperado. Costumam ocorrer em proporções variáveis⁷², parecendo predominar em períodos endêmicos¹⁰⁴, admitindo-se seu papel na proteção cruzada contra o meningococo^{58, 110} ao induzirem à produção de anticorpos bactericidas.

Entre as neisserias não *meningitidis* isoladas, não foi considerado de interesse o diagnóstico da espécie, porém nenhuma desdobrou a lactose, o que caracteriza a *N. lactamica*.

HOLLIS e col., 1970⁷², referem, de sua revisão, variação da frequência de *N. lactamica*, entre adultos, de 0 a 0,4% e de *N. meningitidis* de 8,7 a 43,2%, em 5 inquiridos. Entre crianças de 3 meses a 6 anos relatam o encontro de 16,4% de

N. lactamica e de 7,3% de meningococo, enquanto na faixa de 6 meses a 12 anos o achado de 7,3% de *N. lactamica* e de 9,5% de meningococo; em 2 grupos de adultos, perfazendo 705 amostras, a presença de *N. lactamica* em 2,0 e 2,4% e de *N. meningitidis* em 1,5 e 14,4% respectivamente, e num grupo de 35 crianças de 6 a 12 anos, 14,3% de portadores de *N. lactamica* e 8,6% de *N. meningitidis*.

Não incluímos no diagnóstico bacteriológico o teste ONPG (hidrólise de O-nitrophenol-betaD-galactopiranosídeo, pela galactosidase, para formar o O-nitrophenol) indicado por CORBETT & CATLIN, 1968⁵², para caracterização mais segura da *N. lactamica*; esta, em alguns casos, fugindo da regra, não desdobra a lactose e pode, então, ser confundida com a *N. meningitidis*. Entretanto, o não achado de *N. lactamica* na população que estudamos coincide com SIPPEL & GIRGIS, 1978²¹¹, que também não isolaram nenhuma bactéria fermentadora de lactose entre 1.665 escolares examinados, e com CABALLERO-SERVIN & GONZALES-CORTES, 1974¹²¹, que embora identificando diversas outras neisserias (*flava*, *flavescens*, *catarrhalis*, *perflava* e *sicca*) não referem a *lactamica* entre 913 crianças e adultos estudados. A *N. lactamica*, que não costuma ser mencionada na maioria dos inquéritos, tem sido considerada por alguns como de importância por sua frequência entre pré-escolares, na proteção cruzada contra o meningococo²⁰¹; nestes, porém, conforme BLAKEBROUG e col.²⁴⁸, sua presença parece não prevenir a colonização local pela *N. meningitidis* e nem impedir que constituam grupo de maior risco de DM.

2. Sorogrupos de meningococos e outras neisserias isolados de portadores e pacientes de DM - Tabela III.2.

2.1 Portadores

Das 63 culturas de material de nasofaringe positivas para *N. meningitidis*, 31 foram testadas com anti-soros A e C; 22 corresponderam a esses sorogrupos, sendo 19 do sorogrupo C - 61,3% - e 3 do sorogrupo A - 9,7%.

Evidenciaram-se 2 cepas poliaglutináveis para A e C - 6,5% - e 7 não aglutináveis - 22,5%. Portanto, 71% dos meningococos de portadores testados para A e C, classificaram-se como “tipáveis” (cepas monoaglutináveis)^{135, 139} ou

grupáveis^d e 29% foram não grupáveis (poliaglutináveis e não aglutináveis para A e C, não se detectando cepas autoaglutináveis).

Tabela III.2 - Sorogrupos de *N. meningitidis* isoladas de indivíduos assintomáticos e de pacientes de doença meningocócica do Município de Londrina, Paraná, de agosto de 1974 a janeiro de 1975.

SOROGRUPOS	A	(%)	C	(%)	Poli-aglutinável	(%)	Não agrupável	(%)	Total	(%)	Meningococos não grupados	Outras neisserias
PORTADORES	3	(9,7)	19	(61,3)	2	(6,5)	7	(22,5)	31	(100,0)	32	25
PACIENTES	10	(21,7)	36	(78,3)	-	-	-	-	46	(100,0)	-	-
TOTAL	13	(18,6)	55	(78,6)	2	(2,9)	7	(9,1)	77	(100,0)	32	25

Não foram submetidas à sorogrupagem 32 culturas positivas para *N. meningitidis* procedentes de portadores devido às intercorrências que se verificaram na obtenção de novas partidas de antissoro.

Neisseria sp foi diagnosticada, como vimos (item 1 - Tabela III.1), em 6,9% dos 363 examinados, mas no total das 88 neisserias isoladas, correspondeu a 28,4%.

2.2 Pacientes

Foram diagnosticados no líquido ou sangue de 46 pacientes, 36 casos de *N. meningitidis* do sorogrupo C - 78,3% - e 10 casos do sorogrupo A - 21,7%.

Cepas não grupáveis, poliaglutináveis para A e C, e outras neisserias, não foram diagnosticadas em material de pacientes (sangue e líquido).

d. Preferimos usar a palavra grupável ao invés de tipável como nas referências básicas, por ser mais adequada e evitar a confusão com a caracterização de sorotipos, que é mais recente.

Comparando as proporções dos sorogrupos C (78,3%) e A (21,7%) diagnosticados nos pacientes com as dos portadores (respectivamente, 61,3 e 9,7%), não ocorreram diferenças significantes na prevalência desses sorogrupos ($p < 0,05$).

Observou-se, portanto, acentuado predomínio do sorogrupo C em relação ao sorogrupo A nos portadores e nos pacientes.

A superposição da prevalência dos sorogrupos em pacientes e portadores, na vigência da epidemia meningocócica com predomínio correlato do sorogrupo C, indica uma epidemia por este agente.

A frequência considerável também do sorogrupo A falaria a favor do início de um surto por esta bactéria acompanhando o vizinho processo observado em São Paulo onde, a uma epidemia de DM começada anteriormente, em 1971, pelo sorogrupo C, se superpôs, em 1974, um segundo surto pelo sorogrupo A¹⁴². O contrário seria possível, isto é, tratar-se do descenso epidêmico do sorogrupo A e crescente seleção do sorogrupo C, mas é muito menos provável admitindo-se que a epidemia da cidade de S. Paulo¹⁴³ precedeu a do Município de Londrina, e a existência de constante interfluxo entre Londrina e a cidade de S. Paulo¹⁷⁵.

A presença de cepas não grupáveis ou poliaglutináveis em nasofaringe de indivíduos sãos, e sua ausência em material de pacientes, estão de acordo com a experiência de outros autores^{208, 78, 161}.

FARREL & DAHL, 1966⁴³, por exemplo, encontraram 10% de portadores de meningococos entre 583 adultos em período endêmico e verificaram 28,3% de cepas não grupáveis entre os mesmos, sendo seus resultados confirmados por laboratório de referência através de estudos amostrais.

Embora não pare dúvida sobre o nível epidêmico dos pacientes, que estudamos anteriormente desde 1965¹⁸¹, não podemos inferir a existência de uma epidemia de portadores desconhecendo a proporção desses em períodos endêmicos da doença.

Conquanto ainda não esteja estabelecida a forma de relação entre prevalência de portador e de DM, endêmica ou epidêmica, constatamos, em Londrina, nítido paralelismo na ocorrência dos sorogrupos A e C em pacientes e portadores de meningococo durante fase de epidemia da doença.

3. Distribuição dos portadores de meningococo e outras neisserias

3.1 Procedência - Tabela III.1

3.1.1 Hospitalar

Entre 79 indivíduos exercendo diversas atividades no Hospital Universitário de Londrina, encontramos 13 - 16,5% - com *N. meningitidis*.

A frequência do diagnóstico de outras neisserias foi de 27,9%.

3.1.2 Urbana

De 160 pessoas pertencentes à população urbana da cidade de Londrina (excluída a hospitalar), 25 - 15,6% - eram portadores de meningococo.

O achado de outras neisserias restringiu-se a 1,9% dessa população.

3.1.3 Rural

Dos 124 indivíduos procedentes de áreas rurais do Município, a *N. meningitidis* foi diagnosticada em material de nasofaringe em 25 deles - 20,2%.

Outras neisserias corresponderam a 4,0% dos isolamentos.

Não houve diferença significativa na prevalência de portadores de meningococo em relação à procedência hospitalar, urbana e rural.

Ocorreu predomínio significativo da frequência de *Neisseria sp* na população hospitalar ($p < 0,05$).

Considerando a ocorrência da DM na população hospitalar, houve um único caso de meningite meningocócica nos três anos epidêmicos (de um estudante de medicina) e a incidência da doença na zona rural em relação à urbana, foi mais baixa no ano de 1974¹⁸⁸ (em que se efetuou o estudo de portadores).

Investigando somente os portadores hospitalares, VASCONCELOS e col.¹⁹⁴, durante epidemia meningocócica em São Paulo no ano de 1975, encontraram taxa bem menor no Hospital das Clínicas - 8,2%. Contudo, a epidemia naquela cidade se achava, àquela altura, no curso de seu 4º ano, enquanto em Londrina evoluía no 2º ano, o que poderia justificar a diferença verificada se admitirmos a possibilidade de que, após um aumento inicial, ocorra a estabilização do nível de portadores^{63,150}. A taxa geral que observamos, de 17,3%, coincide, precisamente, com a verificada por ARTENSTEIN & ELLIS⁵⁰ em inquérito hospitalar entre indivíduos com e sem

contato com um caso de DM, após 2 semanas da sua admissão, porém, durante período endêmico.

A ausência de diferença significativa nas taxas de portadores de zona urbana e rural coincide com as observações de AYCOCK, 1950²⁷; admite este autor a existência generalizada de portadores adultos nos diversos tipos de população, pelo que não vê relação entre aumento de portadores e migrações da zona rural a urbana, como ocorre com outras doenças.

Se o nível de portadores aumenta conforme o grau de aglomeração domiciliar^{126, 132}, a maior pobreza, prevista nas áreas rurais, contribuiria ao convívio mais aglomerado, embora em meio à baixa densidade demográfica. Mas é provável também que fenômeno semelhante ocorra nas periferias urbanas onde predominam as populações mais pobres, entre as quais já se verificaram prováveis relações com maiores prevalências de portadores^{69, 94}.

O predomínio de neisserias não *meningitidis* na população hospitalar nos é de difícil interpretação, quanto a que também não dispomos de dados comparativos de outras casuísticas.

3.2 Profissão - Tabela III.3

Os adultos da zona urbana corresponderam, em mais de 80% dos examinados, a estudantes universitários tanto no grupo nipônico, como não nipônico, enquanto na zona rural, de regra, todos os indivíduos eram lavradores. Quanto aos escolares, quase todos eram estudantes na área urbana ou rural, nesta, acumulando, por vezes, a função de lavradores.

Em relação às diferentes atribuições profissionais incluídas no grupo hospitalar, do pequeno número de examinados por atividades no Hospital Universitário havia maior frequência de portadores entre residentes e internos, seguindo-se estudantes de etapas anteriores do curso de medicina e menor frequência entre profissionais e alunos de enfermagem e funcionários de serviços administrativos.

Outras neisserias diagnosticadas prevaleceram entre estudantes de Medicina e profissionais de Enfermagem.

O pequeno número de portadores por atividade impediu o estudo estatístico.

Porém, nossas observações tenderam a acompanhar os achados de VASCONCELOS e col.¹⁹⁴, que também registraram maior proporção de portadores de meningococo entre médico-residentes e estudantes, embora em nível mais baixo (12,7%); entretanto, frequência igualmente elevada assinalaram entre atendentes de enfermagem, o que não verificamos.

Tabela III.3 - Portadores de *N. meningitidis* e outras neisserias na população hospitalar conforme atividade na cidade de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974.

OCUPAÇÃO	EXAMINADOS	PORTADORES MENINGOCOCO	%	PORTADORES NEISSERIAS	%	NÃO PORTADORES	%
Residentes e Internos	13	4	30,8	2	15,4	7	53,9
Estudantes Medicina	16	4	25,0	6	37,5	6	37,5
Enfermeiros, auxiliares e estudantes	10	1	10,0	4	40,0	5	50,0
Serventes	8	1	12,5	2	25,0	5	62,5
Laboratoristas	9	-	-	2	22,2	7	77,8
Serviços Administrativos	10	1	10,0	3	30,0	6	60,0
Enfermaria Doenças Infecciosas	7	1	14,3	1	14,3	5	71,4
Outras	6	1	16,7	2	33,3	3	50,0
TOTAL	79	13	16,5	22	27,8	44	55,7

3.3 Sexo - Tabela III.1

Do total de 363 indivíduos examinados, 167 eram do sexo masculino, entre os quais se verificaram 30 portadores de *N. meningitidis* - 17,8% - e 196 do sexo feminino, entre os quais se encontraram 33 portadores - 17,0%.

Também não ocorreram diferenças significantes entre os 25 portadores de outras neisserias dos quais 6% eram do sexo masculino e 7,7% do feminino.

A distribuição de portadores de meningococo, conforme o sexo, tem se mostrado variável na literatura. Parecendo, antes, predominar no sexo masculino^{48, 87, 100}, os trabalhos mais recentes não têm mostrado diferenças^{189, 248}. Talvez porque mulheres passaram a se expor mais, com progressivas atribuições semelhantes às dos homens. A doença, porém, incide mais no sexo masculino, o que também se verificou durante a epidemia de Londrina e, portanto, sem paralelismo, ali, com a ocorrência de portador, o que talvez reforce a ideia da maior resistência do sexo feminino e/ou indique que ambos foram igualmente expostos.

Admitindo que o nível de portadores se eleve em condições de aglomeração, essa taxa, em ambos os sexos, está associada ao padrão econômico e cultural da comunidade. Aceitando a equivalência das taxas de portadores entre os sexos e o predomínio da DM no sexo masculino, admitiremos que adoeçam mais os portadores do sexo masculino e, portanto, que a DM ocorra mais entre esses por serem certamente mais vulneráveis e não por se tornarem mais frequentemente portadores. Em estudo anterior¹⁸⁸ demonstramos maior suscetibilidade do sexo masculino à doença ao compararmos a morbidade, em períodos endêmico e epidêmico, entre crianças menores de 2 anos de ambos os sexos observando grande predomínio nos lactentes masculinos; nesta faixa, a proporção de portadores deveria ser obrigatoriamente uniforme entre os sexos, igualmente expostos às mesmas possibilidades de contaminação.

Em relação à prevalência de neisserias não *meningitidis* quanto ao sexo dos portadores, não há dados disponíveis na literatura para comparação.

3.4 Faixa Etária - Tabela III.1

Entre 131 escolares examinados encontramos 31 - 23,7% - portadores de meningococo.

Entre 153 adultos, excluído o grupo hospitalar, houve 19 culturas positivas para *N. meningitidis* - 12,4%.

A prevalência de meningococo em nasofaringe foi significativamente maior entre escolares ($p < 0,01$). Outras neisserias foram diagnosticadas em apenas 2 adultos - 1,3%, e 6 escolares - 4,6%, não permitindo análise estatística.

A relação entre idade e estado de portador de meningococo citada na literatura, é variável. Frequência mais baixa em crianças parece ser o mais

comum^{12, 48, 87, 106, 201}. Contudo, LOMBOS & BOURGON¹⁴⁵ na Espanha, em vigência de alta endemicidade de DM em 1972, encontraram 37,5% de portadores entre 272 crianças de 5 a 14 anos de uma comunidade aberta; NHOKOUBI & AGBO, 1976¹⁶⁷, na Nigéria, em período interepidêmico, acharam maior prevalência nas faixas de 11 a 20 anos (12%) e de 6 a 10 anos (10,5%) numa população geral de 1.126 indivíduos; FOURRIER & col., 1977¹⁷⁷, em 160 comunicantes familiares e não familiares de um caso de DM, verificaram significante prevalência na faixa de 0 a 9 anos.

O que, porém, se mostra invariável é o predomínio da doença nos grupos mais jovens, principalmente entre pré-escolares, em que a ocorrência de portadores é, em geral, menos frequente^{106, 201}. No Município de Londrina, no ano de 1974, e em todo o período epidêmico, cerca de 80% dos casos de DM corresponderam a crianças de até 14 anos, predominando a morbidade entre lactentes e pré-escolares; a faixa dos 5 aos 14 anos contribuiu com 45% dos casos.

Admitindo-se a correlação estreita entre estado de portador e presença de anticorpos protetores antimeningocócicos, cuja prevalência aumenta com a faixa etária^{59, 145}, conclui-se que, no decorrer da idade, cresce a chance de um indivíduo se tornar portador, variável com as oportunidades de exposição a outros portadores e a pacientes; enquanto diminui, de forma relativa, a possibilidade de aquisição da doença, que selecionaria certa parcela de portadores. Esta parcela seria proporcionalmente maior, quanto menor a idade. Sabendo-se que as pessoas se tornam e deixam de ser portadoras^{9, 63, 104, 100} em prazos individualmente não determinados, porém variáveis de poucas semanas a até muitos meses, os primeiros contatos com *N. meningitidis* seriam os mais arriscados à produção de doença, embora, dentro do mecanismo normal, deles decorreriam infecção imunizante e não adoecimento. Além disso, a primeira infecção pelo meningococo pode vir precedida de exposições anteriores a outras neisserias, e sua semelhança antigênica também com várias outras bactérias patogênicas e não patogênicas, pode ser responsável por defesa imune cruzada^{59, 98, 204}. A duração dos anticorpos não é conhecida, mas, ao que parece é assegurada pelas múltiplas exposições a antígenos comuns de outros sorogrupos, ou de outras bactérias⁵⁹. Porém, por ocasião de surtos se elevam inúmeras vezes, em todas as faixas etárias, as oportunidades de exposição ao meningococo responsável, que vai selecionar para

doença determinada proporção de indivíduos, resultando um número absoluto de casos muito maior. Seria lógico pensar que o número de doentes correspondesse a uma fração mais ou menos constante dos portadores para determinada comunidade, na qual, possivelmente, deva existir uma proporção de indivíduos “marcados” para portador e, um grupo mínimo, “marcado” para a doença. Esta, em geral, seria evidenciada em maior ou menor grau conforme fatores do indivíduo, extrínsecos (socioculturais) e intrínsecos (constitucionais), que se imbricariam. Os extrínsecos, procedentes da comunidade, seriam responsáveis pela maior ou menor circulação de bactérias; os intrínsecos, do indivíduo, se representariam pela faixa etária e predisposição imunogenética^{222, 230}; e ambos seriam relacionados a quedas ou alterações provavelmente transitórias da resposta imune por fatores climáticos e sociais, estes influenciando sobre estado nutricional, estresses, doenças associadas etc.

Não é difícil entender que, em nosso estudo, num período epidêmico quando poderia ser maior a circulação do agente, a população de escolares da zona urbana correspondente a crianças de escolas públicas, de poder aquisitivo médio-baixo e baixo, apresentasse maior número de portadores em relação aos adultos. Estes se representaram, na maioria, por estudantes universitários, pertencentes, portanto, entre nós, a grupos sociais mais abastados. Na zona rural não parece haver diferença de prevalência entre portadores escolares e adultos da mesma faixa social. Pelas experiências divulgadas acerca do assunto^{69, 94}, a diferença social talvez justificasse os resultados observados. No entanto, a literatura, neste sentido, carece de trabalhos de maior rigor metodológico.

3.5 Etnia: nipônicos e não nipônicos - Tabela III.4

Entre 177 japoneses ou seus descendentes diretos examinados, 22 - 12,4% -mostraram-se portadores de *N. meningitidis*. Os demais 186 examinados, de origem não japonesa, apresentaram-se portadores em 22,0% - 41 indivíduos. As diferenças significantes ($p < 0,05$) nas taxas de portadores entre os grupos de origem nipônica e não nipônica foram paralelas às respectivas morbidades por DM, com diferença também significantemente menor entre japoneses e descendentes, no mesmo período²⁶⁶.

Tabela III.4 - Portadores de *N. meningitidis* e outras neisserias entre indivíduos de origem nipônica e não nipônica conforme procedência, grupo etário e sexo, no Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974.

PORTA- DORES	N. MENINGITIDIS				OUTRAS NEISSERIAS				NÃO PORTADORES				TOTAL DE EXAMINA- DOS	
	Nipônicos (%)		Não nipô- nicos (%)		Nipônicos (%)		Não nipô- nicos (%)		Nipônicos (%)		Não nipô- nicos (%)		Nipô- nicos	Não nipô- nicos
PROCEDÊNCIA														
Hospitalar	7	(20,0)	6	(13,6)	13	(37,1)	4	(9,1)	15	(42,9)	34	(77,3)	35	44
Urbana	3	(3,8)	22	(27,5)	-	-	3	(3,8)	77	(96,3)	55	(68,8)	80	80
Rural	12	(19,4)	13	(21,0)	1	(1,6)	4	(6,5)	49	(79,0)	45	(72,6)	62	62
GRUPO ETÁRIO														
Escolares	5	(8,5)	26	(36,1)	-	-	6	(8,3)	54	(91,5)	40	(55,6)	59	72
- Urbano	2	(6,3)	19	(47,5)	-	-	3	(7,5)	30	(93,8)	18	(45,0)	32	40
- Rural	3	(3,1)	7	(21,9)	-	-	3	(9,4)	24	(88,9)	22	(68,8)	27	32
Adultos	10	(12,0)	9	(12,9)	1	(1,2)	1	(1,4)	72	(86,7)	60	(85,7)	83	70
- Urbano	1	(2,1)	6	(7,5)	-	-	-	-	47	(97,9)	37	(92,5)	48	40
- Rural	9	(25,7)	3	(20,0)	1	(2,9)	1	(3,3)	25	(71,4)	23	(76,7)	35	30
SEXO														
Masculino	11	(13,4)	19	(22,4)	5	(6,1)	5	(5,9)	66	(80,5)	61	(71,8)	82	85
Feminino	11	(11,6)	22	(21,8)	9	(9,5)	6	(5,9)	75	(78,9)	73	(72,3)	95	101
TOTAL	22	(12,4)	41	(22,0)	14	(7,9)	11	(5,9)	141	(79,7)	134	(72,0)	177	186

3.5.1 Procedência, faixa etária e sexo dos portadores e não portadores de origem nipônica e não nipônica - Tabela III.4

Considerando os grupos nipônicos e não nipônicos em relação à procedência hospitalar, não houve diferença significativa na proporção de portadores de meningococo. Entre indivíduos da zona urbana, prevaleceram fortemente os portadores no grupo não nipônico ($p < 0,05$), às custas da população de escolares deste grupo. Na zona rural, não houve diferenças entre adultos; porém, entre escolares, os portadores também predominaram nos não nipônicos ($p < 0,05$). Em relação ao sexo, a distribuição foi semelhante em todos os grupos.

As outras neisserias predominaram significativamente ($p < 0,05$) entre os nupônicos da população hospitalar.

4. Exposição dos portadores de meningococo e outras neisserias e dos não portadores a pacientes de DM - Tabela III.5 e Tabela III.6

Dos 63 portadores de *N. meningitidis*, 11 – 17,5% - tinham antecedentes de contato com pacientes, porém em nenhum caso, do tipo familiar e, na maioria, do tipo hospitalar – 81,8%. Dos 275 não portadores, 62 - 22,5% - referiam contato com pacientes, dos quais 11,3% do tipo familiar e 50% hospitalar. Entre os 25 portadores de neisserias não patogênicas, 64% referiam contato com DM, predominando o hospitalar - 68,8%.

Em relação ao tempo decorrido do contato, a maioria dos portadores e não portadores referiam menos de 15 dias, tendo sido o relato de contato familiar, além de restrito a pequeno número de examinados, variável quanto à época. Aquele dado, portanto, deixou de ser considerado por ser pouco ou nada discriminativo.

Tabela III.5 - Prevalência de portadores de *N. meningitidis* e outras neisserias conforme tipos de contato com pacientes de Doença Meningocócica, no Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974.

CONTATO	N. MENINGITIDIS	(%)	OUTRAS NEISSERIAS	(%)	NÃO PORTADORES	(%)
SIM	11	(17,5)	16	(64,0)	62	(22,5)
Hospitalar	9	(81,8)	11	(68,8)	31	(50,0)
Familiar	-	-	-	-	7	(11,3)
Não familiar	1	(9,1)	4	(25,0)	18	(29,0)
Não especificado	1	(9,1)	1	(6,3)	6	(9,7)
Subtotal	11	(100,0)	16	(100,0)	62	(100,0)
NÃO	51	(80,9)	7	(28,0)	208	(75,6)
IGNORADO	1	(1,6)	2	8,0	5	1,8
TOTAL	63	(100,0)	25	(100,0)	275	(100,0)

O antecedente de contato hospitalar foi o mais frequente em portadores de meningococo e de outras neisserias, porém, predominou, estatisticamente, entre portadores de meningococo em comparação com não portadores ($p < 0,05$), e não teve diferença significativa em relação aos portadores de outras neisserias.

O antecedente dos outros tipos de contato com paciente de DM, pelo pequeno número, não permitiu avaliação.

Excluídos os portadores de outras neisserias e tomando os totais de examinados (Tabela III.6) verificamos entre os que têm história de contato - 73 indivíduos - que 15,1% eram portadores de *N. meningitidis* e 84,9 não portadores, e entre os que não têm história de contato - 259 indivíduos - que 19,7% eram portadores e 80,3% não portadores, não havendo diferenças significantes entre os grupos com e sem antecedente de contato com paciente, de portadores e não portadores.

Os dados indicam que os portadores de *N. meningitidis* não foram distinguidos dos não portadores pela história de contato com paciente de DM. Entre portadores, porém, a história de exposição ao paciente, tipo hospitalar, foi significativamente mais frequente em relação aos não portadores (Tabela III.5), o que se explicaria pelo grande número de casos de DM em fase epidêmica e concentrados no Hospital Universitário, de onde procedeu o grupo estudado.

Na população geral, porém, parece confirmar-se a ideia de que a fonte de propagação de *N. meningitidis* não são os doentes, mas os desconhecidos infectados que vão se multiplicando, em ritmo variável, e, só por exceção, ocasionando a doença.

Tabela III.6 - Referência de contato com doença meningocócica entre portadores e não portadores de *N. meningitidis* no Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974.

REFERÊNCIA DE CONTATO	N. MENINGITIDIS	(%)	NÃO PORTADORES	(%)	EXAMINADOS	(%)
SIM	11	(15,1)	62	(84,9)	75	(100,0)
NÃO	51	(19,7)	208	(80,3)	259	(100,0)
IGNORADO	1	(16,7)	5	(83,3)	6	(100,0)
TOTAL	63	(18,6)	275	(81,4)	338	(100,0)

Admite-se maior proporção de portadores em comunicantes familiares, que constituiriam o grupo de maior risco de DM. Em período endêmico, GREENFIELD & FELDMAN⁴⁸ encontraram 44% de portadores entre familiares de pacientes e 3% em população não relacionada a casos de doença, e KNIGTS⁹⁴ refere entre militares, proporções variáveis de portadores em comunicantes de pacientes, de 5 a mais de 20%, sem razões específicas; porém, este mesmo autor encontrou 85% deles entre 47 recrutas comunicantes de um caso de DM e 36,4% entre 11 comunicantes de uma criança doente, filha de operário. ARTENSTEIN & ELLIS⁵⁰, estudando população hospitalar; também em fase endêmica, diagnosticaram 18,8% de portadores com referência de contato e 19,1% sem referência. MUNFORD & col.¹³², durante a epidemia de São Paulo, em 1974, encontraram a taxa de 17% de portadores entre comunicantes familiares que dormiam na casa do paciente e 3,2% entre os que não dormiam.

Tudo faz crer que os resultados, nesse tipo de estudo, possam divergir bastante sem causas esclarecidas. Talvez o rastreamento de portadores entre comunicantes, a partir do isolamento da cepa do paciente, com caracterização de sorogrupo e sorotipo, possa trazer informações mais claras em comparação a portadores não comunicantes. É possível também que a nossa amostra (363 examinados) pouco represente, mesmo em se tratando de um momento epidêmico, frente à população de Londrina e se considerando a intermitência ou mutabilidade da condição de portador.

Assim, diante de nossos resultados, caberia inquirir:

Quantos dos não portadores já teriam albergado o meningococo anteriormente? Haveria alguma diferença no estado de imunidade entre os portadores e não portadores, no pico do processo epidêmico? E qual o papel do portador numa epidemia?

É conhecida a associação entre portadores e presença de anticorpos bactericidas^{58, 59}, mas os portadores representaram na nossa amostra apenas 17% de mais de trezentos indivíduos aparentemente saudáveis estudados a partir da idade escolar. Ao que tudo indica, desde essa idade, a maioria das pessoas normalmente têm níveis considerados protetores (de adultos) de anticorpos antimeningocócicos. E, isto, estaria relacionado a prévio estado de portador de meningococo ou, eventualmente, de antígenos semelhantes, em algum momento.

Quanto a papel do portador numa epidemia, não pode ser de importância minoritária uma vez que constitui a fonte principal do agente etiológico, mas é possível que só tenha expressão, como veículo da doença, entre populações de baixas faixas etárias e, principalmente, quando submetidas, ao mesmo tempo, a condições comprometedoras dos mecanismos de defesa, intrínsecos e extrínsecos ao hospedeiro. Por outro lado, é provável que em grupos etários imunologicamente aptos e livres das condições consideradas, constitua o veículo mais seguro de aquisição de imunidade.

Desses considerandos, poderíamos admitir que, entre crianças de baixa idade (lactentes e pré-escolares), quanto maior o número de portadores, maior o risco de doença; enquanto entre crianças maiores (escolares e adolescentes) e adultos, quanto maior a taxa de portadores, menor o risco da doença. Esta, em ambos os grupos, seria facilitada por fatores climáticos, socioeconômicos e imunogenéticos predisponentes.

5. Taxas de portador e de morbidade por DM em geral e conforme origem niponica e não nipônica - Tabela III.7, Figura III.1 e Anexo III.2

5.1 População geral

Tendo sido realizado o estudo de portadores nos meses de setembro e outubro de 1974, o cálculo da morbidade correspondeu a esse período.

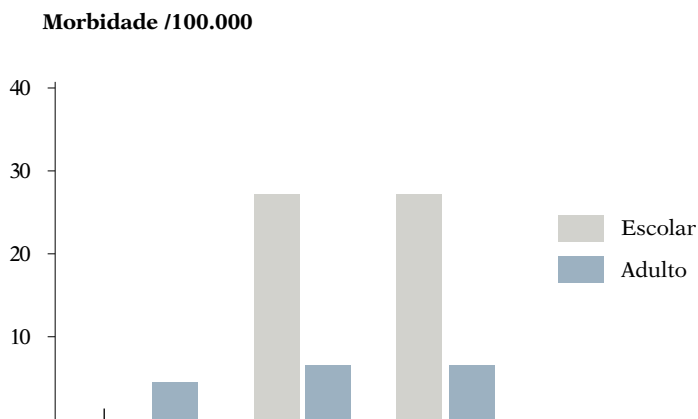
Foram notificados então 62 casos de DM resultando na morbidade média de 11,13 casos por 100.000 habitantes no período que, expressa em porcentagem, corresponde a 0,011%.

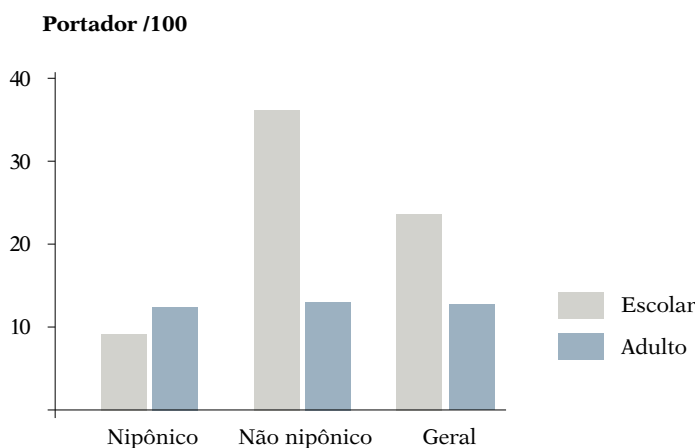
Tabela III.7 - Relação portador/paciente entre escolares e adultos*, nipônicos e não nipônicos, no Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974.

POPULAÇÃO	MORBIDADE (%)	PORTADOR (%)	RELAÇÃO PACIENTE/PORTADOR
NÃO NIPÔNICA	0,013	24,6	1/1.892
- Escolares	0,027	36,1	1/1.337
- Adultos	0,007	12,9	1/2.150
NIPÔNICA	0,003	10,6	1/3.533
- Escolares	-	8,5	-
- Adultos	0,004	12,0	1/3.000
GERAL	0,011	17,6	1/1.600
- Escolares	0,025	23,7	1/948
- Adultos	0,006	12,4	1/2.067

* Excluídos os de procedência hospitalar.

FIGURA III.1 - Taxas de portadores de meningococo e de morbidade por DM entre adultos e escolares da população geral e de origem nipônica e não nipônica do Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974.





Os adultos corresponderam a 22 casos com morbidade percentual, no período, de 0,006% e os escolares, a 40 casos equivalentes a 0,025%.

Tendo sido a taxa geral de portadores de 17,4%, a relação com morbidade foi de 1 paciente para 1.600 portadores; entre os adultos, com 12,4% de portadores, a relação paciente/portador foi de 1/2.067; e entre os escolares, com 23,7% de portadores, a relação foi de 1/948.

5.2 População nipônica

Foi notificado apenas 1 caso na população nipônica, em adulto, no período, sendo a morbidade média para 100 habitantes de 0,03, com 0,04 para os adultos.

A taxa de portador fora de 10,6%, sendo 12,0% para os adultos e 8,5% para as crianças, excluída a população hospitalar.

A relação paciente/portador foi, portanto, de 1/3.533, sendo de 1/3.000 nos adultos.

5.3 População não nipônica

Com 61 casos notificados, a morbidade média por 100 habitantes foi de 0,013. Os adultos corresponderam a 21 casos e as crianças a 40 casos, com incidência percentual de 0,007 e 0,027, respectivamente.

A taxa de portadores entre os não nipônicos correspondera a 24,6%, sendo de 12,9% entre os adultos e 36,1% nas crianças, excluída a população hospitalar.

A relação paciente/portador equivaleu, portanto, a 1/1.892 na população não nipônica, sendo de 1/2.150 entre adultos e de 1/1.337 em escolares.

De forma geral, os portadores de *N. meningitidis* predominaram no grupo não nipônico, mas por conta dos escolares que foram muito menos portadores na população de origem japonesa. Torna-se difícil explicar a maior prevalência dos portadores apenas entre escolares não nipônicos de Londrina, exceto se estes, por acaso, corresponderam a um grupo socioeconômico inferior ao das crianças nipônicas, embora ambos os grupos tenham procedido, igualmente, de escolas públicas ou da zona rural.

ITO²⁷⁰, em pesquisa efetuada em 1982, entre crianças selecionadas em grupos escolares da cidade de Londrina de origem nipônica e não nipônica, observou melhor distribuição da renda e maior nível de escolaridade entre as primeiras. E não encontrou alunos de famílias nipônicas em escolas situadas na periferia da cidade, para comparação.

SIPPEL & GIRGIS²¹¹, em estudo realizado em 1971-1972 entre escolares de 6 a 10 anos do Cairo, Egito, verificaram maior prevalência de portadores nas escolas públicas (27%) em relação às privadas (6 a 10%).

Quanto aos adultos urbanos e população hospitalar, houve, sem dúvida, semelhança de nível socioeconômico nos dois grupos étnicos, correspondentes, a maioria, a indivíduos de nível secundário e superior, entre os quais também não se verificaram diferenças significantes nas prevalências de portadores.

Em relação às outras neisserias, predominaram somente entre nipônicos da população hospitalar, o que é difícil de explicar, podendo ser um achado casual devido ao pequeno número de isolamentos em geral dessas bactérias.

A mais baixa frequência da DM observada entre nipônicos²⁶⁶ poderia ser, em parte talvez, relacionada ao menor nível de portadores nos mais baixos grupos etários. Todavia, ainda não se definiu a associação, provavelmente existente, entre portador e doença numa comunidade.

Não dispomos de dados suficientes da literatura indicando com exatidão a relação portador/doença. ARTENSTEIN⁵⁰, citando FAVAROVA & GENCHIKOV,

1966, referiu que o predomínio de portadores sobre doentes é de 1.000 a 2.000 vezes, em período endêmico ou epidêmico. Predomínio semelhante verificamos em Londrina, 1 caso para 1.600 portadores, na população geral, em período epidêmico.

Embora se tenha dito que não há regras definidas na relação portador/doença, elas certamente existem. E, se não foram ainda determinadas, é por seu caráter dinâmico e, sem dúvida, dependente do tipo de população em suas características “*imune-sociais*”. Daí, as observações contraditórias na literatura, incluindo proporção de portadores que oscila entre 5%, associada à ocorrência de casos clínicos^{apud 104}, a 70%¹⁰⁴ e 90%²³, em comunidades fechadas sem ocorrência de doença. Tais estudos, como o nosso, são falhos na medida em que informam sobre momentos endêmicos ou epidêmicos, incapazes, porém, de explicar o todo.

A relação portador/paciente, ao variar conforme idade e grupo étnico, aponta para a provável importância de aspectos imunológicos ligados a características de natureza genética e/ou socioculturais para a explicação do evento.

Os escolares da população não nipônica em relação aos adultos prevaleceram como portadores (36,1%). E, enquanto os adultos foram, na maioria, estudantes e profissionais universitários, as crianças procederam de escolas públicas, de certo menos aquinhoadas do ponto de vista socioeconômico, menos bem nutridas e residindo em condições de maior aglomeração ou de insalubridade. E as crianças foram as mais atingidas pela doença possivelmente tanto por incluir maior número de portadores, mas por ser ainda, em relação aos adultos, menos aptas a eliminar o meningococo em nasofaringe, talvez por uma menor condição de defesa imune ligada a uma hiponutrição, entre outras causas. Os adultos mais velhos poderiam ter também imunidade remanescente de surto anterior, do período de 1945-1949²⁸.

A condição naquelas crianças de serem mais frequentemente portadoras, ou seja, mais expostas, funcionaria como arma de dois gumes que, se por um lado levaria à imunidade, por outro aumentaria o risco da doença. E, de uma forma geral, a exposição ao meningococo talvez aumente o risco da doença apenas em populações imunologicamente mais suscetíveis, isto é, de crianças que não desenvolveram ainda defesa imune, e de pessoas com deficiências imunes congênitas.

A relação paciente/portador no grupo de não nipônicos, de 1/1.892 portadores, comparado aos nipônicos, de 1/3.533, favorece a ideia anterior de que a frequência de exposição ao meningococo avaliada pela taxa de portadores, dependendo da comunidade, é irrelevante frente à capacidade de resistência à doença. Assim, pudemos ver que, enquanto os pacientes foram 4,3 vezes menos frequentes na população nipônica, o número de portadores foi somente 2,3 vezes menor.

Outro aspecto, que não pudemos avaliar, refere-se à variação temporal de frequência de portadores em associação aos casos da doença, fundamental à compreensão do processo endêmico. A resposta imune, sem dúvida, se imbrica a isso, estando definido que condições congênitas específicas e diversas levariam determinados indivíduos à doença, o que não explica os surtos, exceto se/quando deficiência de imunidade decorra de situação comum adquirida simultaneamente por determinado grupamento humano.

Na ausência ainda de vacinas efetivas contra os vários sorogrupos de meningococo e disponíveis para uso de rotina, vacinações seletivas em comunidades com situação de maior risco seriam indicadas. O acompanhamento, por análise amostral, da dinâmica de portadores em localidades sentinelas, representativas de estratos socioeconômicos, poderia detectar o crescimento ou introdução de novo sorogrupo ou sorotipo, servindo de alerta para o início de surto.

Além disso, a variação dinâmica da relação paciente/portador em diferentes comunidades embora não definida e mesmo discutível, poderia gerar quociente de risco entre diferentes grupamentos humanos e faixas etárias, visando prever até que ponto estaria suscetível à ocorrência de DM e que medidas caberiam para melhor protegê-la na iminência de um surto.

Vigilância dessa natureza não será certamente prioritária para nós, que não resolvemos ainda o problema de outras graves doenças, de muito fácil controle (como sarampo, difteria e tétano, por exemplo) que grassam ainda com altas letalidades e elevados custos humanos e hospitalares. Entretanto, o fato de não compreendermos, em seu conjunto, os mecanismos cíclicos das epidemias meningocócicas, nos torna periodicamente vulneráveis a surtos de proporções imprevisíveis, para os quais, os recursos profiláticos disponíveis ainda são limitados.

III. e. ANEXOS

Anexo III.1 - Ficha individual utilizada no inquérito de portadores de meningococo, no Município de Londrina, Paraná, em setembro-outubro de 1974.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Inquérito epidemiológico sobre meningite meningocócica

FICHA N° DATA

NOME (iniciais) SEXO

IDADE PROFISSÃO

RAÇA: Amarela Branca Negra

ENDEREÇO: Bairro

Distrito Urbano Rural

JÁ TEVE MENINGITE? Sim Não

QUANDO?

CONTATO COM MENINGITE? Sim Não

QUANDO? Até 30 dias Até 6 meses Até 1 ano Além de 1 ano

TIPO DE CONTATANTE: Familiar

Não familiar - Especificando: Colega

Vizinho

Contato eventual

Hospitalar

EM CASO DE CONTATO FAMILIAR:

Residência do contatante: N° de cômodos N° de habitantes

COLHIDOS: Suabe Sim Não

Sangue Sim Não

RESULTADOS

.....

Anexo III.2 - Morbidade por DM entre escolares e adultos, nipônicos e não nipônicos, no Município de Londrina, Paraná, em outubro de 1974.

POPULAÇÃO	SETEMBRO		OUTUBRO		MÉDIA		POPULAÇÃO ESTIMADA
	Casos	Morb.*	Casos	Morb.	Casos	Morb.	
NÃO NIPÔNICA	47	19,61	14	5,84	30,5	12,72	239.631
- Escolares	29	39,31	11	14,91	20,0	27,12	73.754
- Adultos	18	10,38	3	1,81	10,5	6,33	165.877
NIPÔNICA	1	4,99	-	-	0,5	2,50	20.039
- Escolares	-	-	-	-	-	-	5.310
- Adultos	1	8,37	-	-	0,5	4,19	11.943
GERAL	48	17,25	14	5,03	31,0	11,13	278.319
- Escolares	29	36,68	11	13,91	20,0	25,8	79.064
- Adultos	19	10,68	3	1,69	11,0	6,2	177.820

* Morb. - Morbidade por DM por 100.000 habitantes.

CAPÍTULO IV

VACINAÇÃO ANTIMENINGOCÓCICA E DOENÇA MENINGOCÓCICA

IV – a. JUSTIFICAÇÃO DO ESTUDO

A vacina antimeningocócica (VAM) das últimas décadas é constituída por polissacarídeos capsulares de alto peso molecular, tendo sido preparada pelo Instituto Merrieux, em colaboração com GOTSCHLICH⁶¹, a partir da purificação de poliosídeos, por HOTSCHNICH^{apud61}; a vacina polissacarídica C foi oficialmente autorizada após abril de 1974 e produzida pelo Laboratório Merck Sharp Dhome, sendo fornecida apenas ao Departamento Americano de Defesa ou, em caso de epidemia, à população civil, como ocorreu no Brasil; a vacina A foi autorizada em julho de 1974 e produzida pelo Instituto Merrieux, seguindo-se o envio de vários milhões de doses à África, Mongólia e, sobretudo, ao Brasil¹³⁷. Nosso País dispõe, atualmente, de estoque estratégico de 3 milhões de doses de VAM bivalente (A+C), produzida aqui, desde 1976, pela Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro²⁴⁹.

Da experiência com essa vacina no decorrer desses anos, podemos sucintamente afirmar: não produz efeitos adversos regra geral; em lactentes, não induz à elevação satisfatória de anticorpos específicos; em adultos, leva a viragem sorológica em torno de 90% e os protege quando em comunidades fechadas; na população geral, na maioria das vezes, foi responsabilizada pela diminuição dos casos endêmicos e epidêmicos, entre vacinados, parecendo auxiliar ao controle de epidemias. Não existem estudos disponíveis quanto a condições climáticas associadas à resposta vacinal. E nem sistemáticos em relação a situações socioeconômicas, porém a imunidade à vacina medida pela produção de anticorpos bactericidas não tem sido diferentes entre populações diversas.

Numerosas dúvidas persistem, entretanto.

Com referência à eficácia na indução de resposta imune, a falta de certeza quanto ao nível protetor de anticorpos impede a precisão de sua medida. Neste sentido, já se mostrou que a resposta sorológica de crianças até os 7anos, ou 10 anos, é, quantitativamente, menor do que a dos adultos^{224, 227}, e não há segurança se, qualitativamente, se equivalem.

É discutível se seu uso está levando ao aumento da frequência de sorogrupos não vacinais; isto, se por um lado, expressaria efetividade, por outro, limitaria sua indicação.

Ainda não existe consenso no que respeita ao tempo de duração de anticorpos pós-vacinais, sobretudo considerando-se faixas etárias.

Requer ainda definições a reação imune aos reforços, que se supõe variável, e não só com a idade, mas, também, com o polissacáride de sorogrupo; nas crianças pequenas, aumenta, talvez, a resposta à segunda dose do sorogrupo A e diminui ao polissacáride C¹⁶⁶, enquanto nos adultos, parece não se modificar.

Quanto à atuação nas epidemias em meio aberto, os exemplos de bons resultados apontam sempre a Finlândia, o Brasil e algumas localidades da África - Ruanda e Nigéria^{202, 223, 225}. Entretanto, as condições nas quais se utilizou a vacina e o comportamento da morbidade foram bastante variáveis. Algumas vezes, foi ela aplicada em fases avançadas da epidemia²²⁵ e já com tendência aparente à queda¹⁸⁸; em outras, observaram-se aumentos acentuados da morbidade no decorrer do seu uso e, posteriormente, drástica redução²⁴⁰; ainda em outras, constataram-se diferenças muito pequenas entre o número de casos em vacinados e em

controles¹⁹³. Desse modo, embora admitindo que, hoje, na profilaxia de massa, é a vacinação o único recurso possível e valioso, podemos afirmar também que seja ainda pouco seguro, principalmente em relação às populações de pré-escolares, proporcionalmente às mais atingidas.

Quanto ao custo-benefício do empreendimento, não conhecemos avaliação sobre dados concretos. Podemos apenas referir que, no Brasil, o custo de produção de cada dose é de Cr\$ 166,26 (segundo semestre de 1984)^e e que 3 milhões de doses são renovadas anualmente. Comparada às vacinas de rotina, tríplice, Sabin e sarampo, que são em parte produzidas no Brasil, é a segunda mais cara.

Quanto à sua atuação sobre portadores, são divergentes as observações; enquanto a maioria não identificou relações, acreditam alguns que a vacina C reduza as aquisições de meningococo, e a do sorogrupo A, o tempo de portador¹⁶⁶.

IV – b. OBTENÇÃO DOS DADOS

1. População vacinada no Município de Londrina

Durante o período epidêmico realizaram-se duas campanhas de vacinação em todo o Município, planejadas e supervisionadas pela Secretaria da Saúde e do Bem-Estar Social do Estado do Paraná, através de uma equipe especial, procedente de Curitiba, e com a colaboração do 17º Distrito Sanitário, sediado em Londrina. Essas campanhas foram efetuadas, respectivamente, de 28 de setembro a 03 de outubro de 1974 e de 11 a 15 de junho de 1975, cobrindo mais de 80% da população acima de 2 meses de idade, para o que foram dispendidas cerca de 230.000 doses da vacina, em cada^f.

A vacina utilizada, “*Vacina Bivalente Antimeningocócica A + C*”, procedente do Instituto Merrieux, Lyon, França e distribuída pela CEME, foi aplicada

e. Dados fornecidos pelo Dr. Akira Homma, Superintendente de Bio-Manguinhos - FIOCRUZ, Rio de Janeiro.

f. Dados fornecidos pelo Dr. João Dias Ayres, médico-chefe do 17º Distrito Sanitário do Paraná.

rigorosamente dentro da técnica exigida: Conservando-se a -20°C sob forma liofilizada, reidratado cada frasco com 50ml do solvente no momento do emprego e aplicada, por via subcutânea, através de injetor automático. Correspondendo a 100 o número de doses por frasco, eram injetados 0,5ml da solução contendo $50\mu\text{g}$ por dose. À exceção dos menores de 3 meses, a vacina foi indicada para todos, sem contra-indicações.

Acompanhamos a fase preparatória da campanha, assistindo aos trabalhos do grupo de Londrina e da referida equipe à aplicação da vacina em alguns dos numerosos locais do Município.

2. Distribuição mensal dos casos de DM no Município de Londrina

Levantamos durante 36 meses - janeiro de 1973 a dezembro de 1975 - os casos notificados ao Distrito Sanitário antes da vacinação e após cada campanha, incluindo os dados disponíveis referentes aos mesmos (identificação, endereço, hospital notificante, confirmação diagnóstica e imunização antimeningocócica).

3. Divisão da zona urbana da cidade de Londrina em setores socioeconômicos (vide Capítulo II)

IV – c. ESTUDO DOS DADOS

1. Estudo do comportamento evolutivo da DM em relação às campanhas de vacina antimeningocócica no Município de Londrina

1.1 Morbidade Mensal

Distribuímos a morbidade mensal por DM (obtida no estudo anterior¹⁸⁸) em 3 segmentos do período epidêmico: anterior à primeira campanha - de junho de 1973 a setembro de 1974; posterior à primeira campanha - de novembro de 1974 a junho de 1975; e posterior à segunda campanha - de julho a dezembro de 1975.

Excluimos os meses de janeiro a maio de 1973 em virtude dos menores

índices de morbidade nessa fase inicial, com grande diferença em relação aos meses subsequentes do mesmo ano, visando à maior aproximação dos índices epidêmicos médios. Retiramos, também, das avaliações o mês de outubro de 1974, o qual, tendo seguido imediatamente à primeira vacinação, incluiria uma fase de carência à resposta antigênica vacinal, em torno de 1 a 3 semanas para o sorogrupo C⁶² ou de 2 a 8 semanas para o sorogrupo A⁸². Com o mesmo fundamento, incluímos o mês de julho de 1975 no período de avaliação da segunda campanha, realizada na primeira quinzena do mês anterior.

1.2. Verificação dos níveis de morbidade antes e após as campanhas de vacinação antimeningocócica na população geral e em alguns grupos etários

Determinamos os índices de morbidade mensal por DM para: a) população geral; b) faixa etária de maiores de 2 meses a menores de 2 anos; c) população igual e maior de 2 anos.

Distribuímos esses coeficientes nos três segmentos de tempo considerados em relação às campanhas de vacinação (item 1).

A divisão da população naqueles grupos etários é justificada pelo conhecimento prévio de que a eficácia da vacina antimeningocócica é menor na faixa abaixo de 3 anos⁹², tendo sido quase nula a resposta vacinal entre menores de 3 meses¹⁷² e a DM muito rara nesse grupo no Município de Londrina (dados do Autor, observados no levantamento das notificações, não publicados), embora preponderante nos demais lactentes até 12 meses¹⁸⁸.

2. Estimativa da eficácia da vacina antimeningocócica e da sua efetividade na evolução da epidemia de DM no Município de Londrina

2.1 Determinação dos casos de DM entre vacinados e não vacinados e cálculo da eficácia da vacina após a primeira e a segunda aplicação, na população geral

Levantamos entre os casos notificados de DM aqueles com e sem referência de vacinação, em cada período pós-campanha: a) após a primeira aplicação -

período de novembro de 1974 a junho de 1975; b) após a segunda aplicação - período de julho a dezembro de 1975.

Sabendo apenas qual o número total de doses de vacinas utilizadas (sem especificação da idade dos vacinados), o cálculo da eficácia se referiu à população geral do Município.

Conhecendo o total de doses, aplicadas indiscriminadamente acima dos 2 meses de idade, determinamos as proporções da população geral do Município vacinada e não vacinada em cada campanha, utilizando estimativas populacionais efetuadas em estudo anterior¹⁸⁸. A seguir, determinamos a morbidade por DM em vacinados e não vacinados, conhecendo o número de casos da doença referentes a cada um destes grupos. A medida da eficácia da vacina antimeningocócica A + C equivaleu, classicamente, a uma razão em que o numerador representou a diferença entre os índices de morbidade em não vacinados e vacinados e o denominador correspondeu ao mesmo índice nos não vacinados, apresentando-se o resultado em proporção.

Cálculo alternativo, pudemos definir com o conhecimento da proporção de vacinados e do número de casos em vacinados e não vacinados; considerando-se nula a eficácia da vacina, a proporção de casos esperados entre os vacinados seria igual à de não vacinados; a diferença entre o número de casos esperados, naquela hipótese, e o número de casos reais observados, correspondeu aos casos evitados, cuja proporção representou a eficácia da vacina.

2.2 Avaliação da efetividade da VAM na população geral

2.2.1 Determinação da tendência da evolução natural da epidemia

Baseamo-nos na determinação da morbidade em não vacinados e em vacinados não protegidos, a partir da eficácia calculada, após cada campanha.

Determinamos, inicialmente, a população mediana dos períodos sucessivos à primeira e à segunda campanha da VAM, a partir das estimativas populacionais¹⁸⁸. Em cada período, com base na eficácia calculada, deduzimos a proporção da população considerada não protegida pela vacina entre a proporção de vacinados; conhecendo a proporção de não vacinados na população geral, determinamos o

número de indivíduos correspondente a esses, considerados também suscetíveis.

Temos, através do levantamento, o número de casos de DM em vacinados e não vacinados, saídos dos dois tipos de população de suscetíveis - correspondentes a vacinados, mas não imunizados, e a não vacinados, que acabamos de determinar.

Assim, após cada campanha, calculamos a morbidade do grupo de suscetíveis, vacinados e não vacinados, correspondente à morbidade evolutiva da doença na população, excluídos, portanto, os indivíduos provavelmente protegidos pela ação das vacinas.

2.2.2 Comparação entre a morbidade geral esperada com base na tendência calculada da epidemia e a morbidade observada

Após a determinação da morbidade esperada em não protegidos pela VAM considerando-se a tendência calculada da epidemia – morbidade dos suscetíveis após as campanhas (2.2.1.) - comparamos esses coeficientes aos observados antes e após cada vacinação, na população geral.

3. Estudo da relação entre DM e umidade relativa do ar mínima, antes e após as campanhas de VAM e em vacinados, no Município de Londrina

3.1 Determinação das correlações entre morbidade geral e umidade relativa do ar, nos períodos anterior e posterior à primeira VAM

Considerando a correlação direta demonstrada entre umidade relativa do ar mínima e morbidade geral por DM (Capítulo 1), pretendemos verificar se a correlação é equivalente na comparação entre os períodos: anterior às campanhas de junho de 1973 a setembro de 1974, e seguintes à primeira e à segunda campanha - novembro de 1974 a dezembro de 1975.

Para isso, relacionando morbidade mensal e umidade mínima, em cada período, determinamos o coeficiente de correlação linear, da mesma forma que no capítulo I (item 1.1).

Para melhor evidenciação dos resultados, classificamos a umidade relativa do ar mínima mensal como baixa - de 15 a 30%, - e alta - de 31 a 45%, - e tabulamos

esses dados em correspondência à morbidade, em sua distribuição mensal, para cada período considerado.

3.2 Determinação da correlação entre morbidade por DM em vacinados e não vacinados, e umidade relativa do ar mínima

Distribuímos os indicadores mensais de umidade mínima e morbidade nos grupos de vacinados e não vacinados - período de novembro de 1974 a dezembro de 1975 - e estabelecemos as correlações estatísticas entre os mesmos.

4. Estudo da relação entre DM e indicadores socioeconômicos, antes e após as campanhas de VAM e em vacinados e não vacinados, nos setores da cidade de Londrina

Distribuímos a morbidade calculada por setor do Município no período anterior e posterior a primeira e segunda campanhas, a partir do levantamento mensal dos casos por setor e do cálculo da população mediana de cada setor e em cada período. As populações medianas corresponderam, portanto, na fase pré-vacinação, à do mês de janeiro de 1974, e na fase pós-vacinação, à do mês de maio de 1975.

4.1 Comparação das correlações entre indicadores de morbidade e socioeconômicos, no período anterior e posterior às campanhas

Determinamos os coeficientes de correlação (como no capítulo I, item 1.1) entre os índices de morbidade, por setor, nos dois períodos - anterior às campanhas (junho de 1973 a setembro de 1974) e seguintes a primeira e segunda campanhas (novembro de 1974 a junho de 1975, e julho a dezembro de 1975, respectivamente) - e os indicadores socioeconômicos selecionados por sua correlação forte com DM (Capítulo II), observando as variações eventuais de comportamento dessas correlações, nos respectivos setores, nos dois períodos.

4.2 Comparação das correlações entre morbidade por DM, em vacinados e não vacinados, e indicadores socioeconômicos

Levantamos os casos de DM ocorridos em vacinados e não vacinados

na população geral, por setor da cidade, após cada campanha. Assim, tendo o número de casos notificados entre indivíduos que receberam e que não receberam a vacina, a população de cada setor, bem como a cobertura vacinal do Município previamente dada (de 80%), determinamos a morbidade entre vacinados, portanto relativa a 80% da respectiva população do setor, e entre não vacinados, para 20% da mesma população.

A seguir, estabelecemos as correlações dessas morbidades com os indicadores socioeconômicos considerados.

IV – d. APRESENTAÇÃO E AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

1. Comportamento evolutivo da morbidade por DM em relação às campanhas de vacinação antimeningocócica no Município de Londrina

1.1 Níveis de morbidade por DM antes e após as campanhas de vacinação na população geral e em alguns grupos etários

a) População geral

Os resultados são vistos na Tabela IV.1, na Figura IV.1 e no Anexo IV.1.

Antes das vacinações, de junho de 1973 a setembro de 1974, ocorreram 406 casos de DM com média de 25,4 casos mensais; a morbidade média mensal, no período, foi de 9,3 casos por 100.000 habitantes. Grandes variações, para mais, ocorreram nos meses de julho, agosto e setembro de 1974 em relação aos meses correspondentes de 1973, oscilando a frequência da doença entre 3,8 a 30,0 casos/100.000, e, portanto, de 8 vezes (Anexo IV.1).

Após a primeira campanha, de novembro de 1974 a junho de 1975, foram notificados 166 casos, com média mensal de 21 casos, o que correspondeu à morbidade média no período de 11 casos/100.000. A variação mensal, entre 4,8 a 11,9 casos/100.000, foi de 2,5 vezes. Assim, no período de 8 meses, seguinte à primeira campanha, houve modificação da prevalência média de DM na população, que se reduziu em 23,7% comparada aos 16 meses anteriores à vacinação.

Após a segunda campanha, de julho a dezembro de 1975, ocorreram 96 notificações, com média mensal de 16 casos; a morbidade indo num crescente de

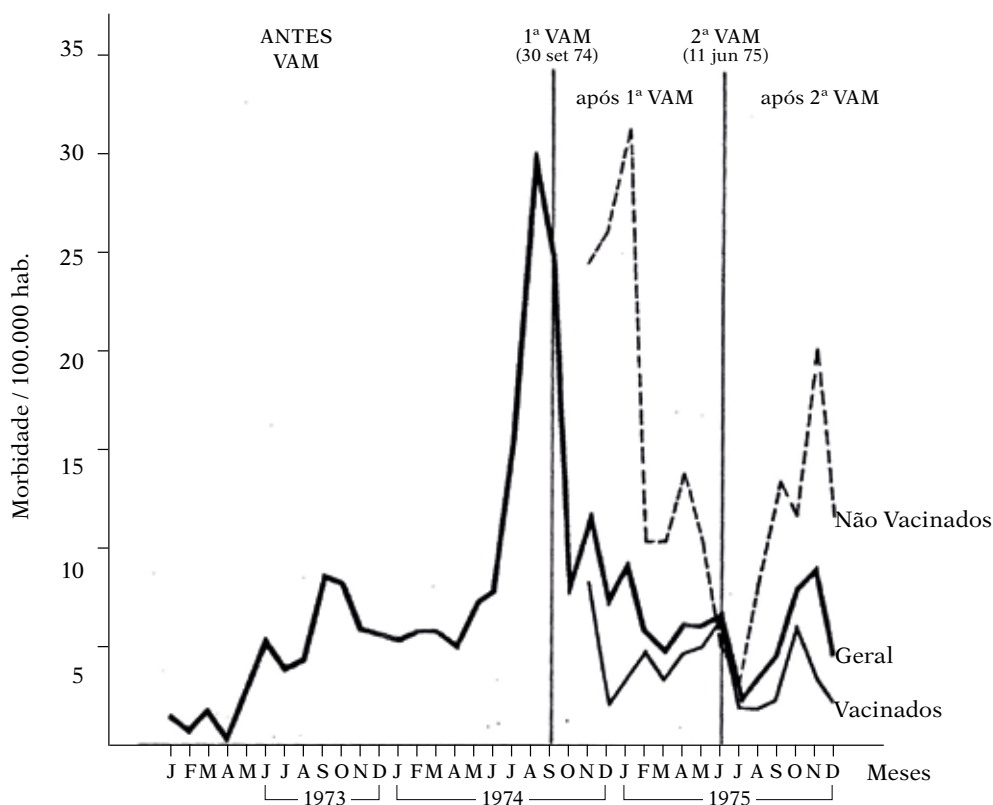
junho a novembro, entre 2,4 a 9,2 casos/100.000, com queda em dezembro, foi de 5,5/100.000, em média, sendo a variação de 3,8 vezes no período. Observou-se redução de 22,5% da morbidade média em relação ao período anterior.

Tabela IV.1 - Comparação entre ocorrência de DM, antes e após as campanhas de vacinação antimeningocócica na população geral e entre maiores e menores de 2 anos do Município de Londrina, Paraná, de junho de 1973 a dezembro de 1975.

PERÍODO MENSAL	CASOS		MORBIDADE / 100.000	
	GERAL	MÉDIA GERAL	MÉDIA	VARIAÇÃO (em relação ao período anterior)
ANTES VAM (jun/73 a set/74) - 16 meses				
< 2 anos*	52	3,3	21,9	↓ -
> 2 anos	340	21,3	8,3	↓ -
População geral	406	25,4	9,3	↓ -
APÓS VAM 1ª (nov/74 - jun/75) - 8 meses				
< 2 anos*	21	2,7	19,0	↑ 13,2%
> 2 anos	142	17,8	6,4	↓ 22,9%
População geral	166	21,0	7,1	↓ 23,7%
2ª (jul - dez/75) - 6 meses				
< 2 anos*	16	2,7	24,7	↓ 30,0%
> 2 anos	72	12,0	4,3	↓ 32,8%
População geral	96	16,0	5,5	↓ 22,5%
TOTAL APÓS VAM (nov/74 - dez/75) - 14 meses				
< 2 anos*	37	2,6	21,5	1,8%
> 2 anos	214	15,3	5,5	33,7%
População geral	262	18,7	6,4	31,2%

* Excluídos os menores de 3 meses.

Figura IV.1 - Morbidade mensal por DM antes e após cada campanha de vacinação antimeningocócica na população geral e em vacinados e não vacinados do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973-1974.



Verificando o conjunto dos 14 meses pós-vacinações em comparação aos 16 meses anteriores às campanhas, a queda da morbididade, de 1,5 vezes, correspondeu à redução de 31,28% daquela taxa, após a vacina. A variação da morbididade - de 2,4 a 11,9 casos/100.000 - foi de 4 vezes (Anexo IV.1).

Observando a evolução da morbididade na população geral do Município, não parece haver dúvida quanto à sua redução progressiva e menor oscilação das taxas associadamente à utilização da vacina nas duas campanhas de massa. Contudo, a epidemia persistiu, e ainda com altos índices de incidência, não parecendo satisfatória a diminuição dos casos (30%) em proporção à população vacinada (80%).

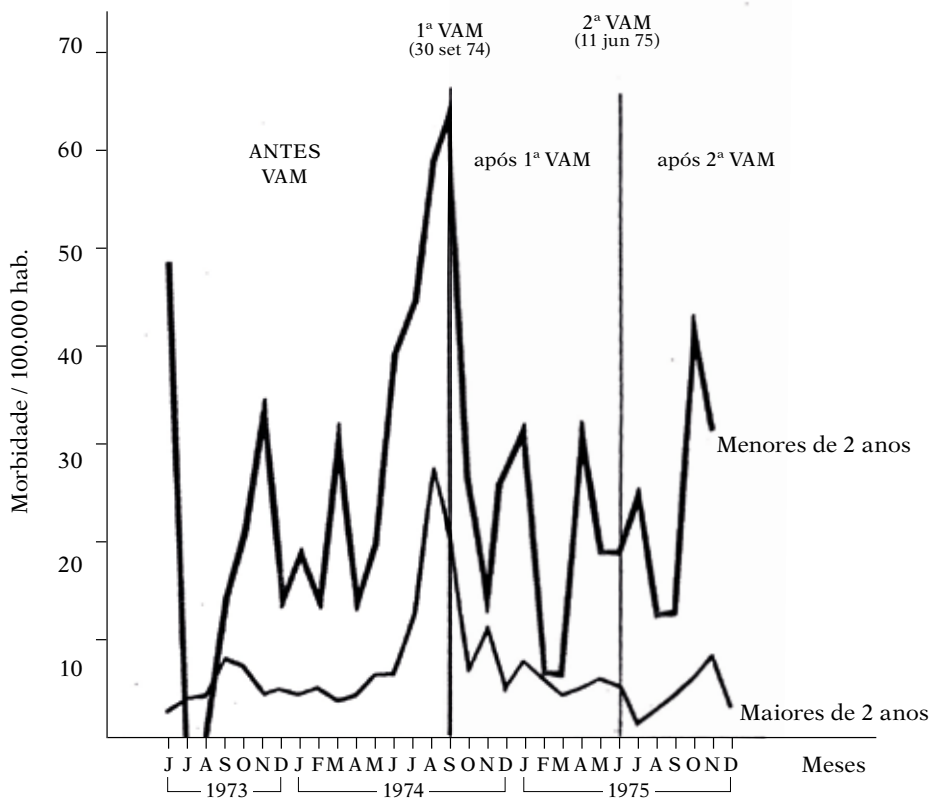
A análise do desempenho da vacina antimeningocócica implica, porém, na avaliação prévia da evolução natural ou esperada da epidemia, independentemente da ação das vacinas (item 2).

b) Faixa etária de menores de 2 anos, excluídos os menores de 3 meses

Os resultados são apresentados na Tabela IV.1, na Figura IV.2 e no Anexo IV.2.

Vimos que a morbidade média no período pré-campanhas (Tabela IV.1) foi de 21,9 por 100.000 habitantes. No entanto, neste período, os índices variaram acentuadamente - de 0 a 65,3 casos/100.000 - ocorrendo, como na população geral, os maiores aumentos nos meses de junho a setembro de 1974 (Anexo IV.2).

Figura IV.2 - Morbidade mensal por DM, antes e após cada campanha de vacinação antimeningocócica em maiores e menores de 2 anos, excluídos os abaixo de 3 meses, do Município de Londrina, Paraná, no período de 1973-1975.



Após a primeira campanha, a morbidade média se reduziu a 19 casos/100.000, correspondente à diminuição de 13,2% na ocorrência de DM no período. A morbidade mensal oscilou ainda fortemente, entre 6,2 e 31,1 casos/100.000, de 5 vezes portanto, e de forma bastante irregular, diferindo do comportamento na população geral, no mesmo período.

Após a segunda campanha, a morbidade média aumentou para 24,7 casos/100.000 correspondendo a uma elevação média de 30% em relação ao período anterior, com menores flutuações mensais, porém, de até 2,5 vezes.

Em todo o período pós-campanhas verificou-se a redução de 1,8%.

Diante da discreta queda da morbidade observada em crianças pequenas, após a primeira aplicação da vacina, e de sua considerável elevação após a segunda, mesmo admitindo a hipótese de que a epidemia tenderia naturalmente a crescer na ausência da vacinação, esta não permitiu o controle da doença cuja prevalência após a segunda campanha prevista para atingir 80% da população, cresceu em 30%.

Esses resultados não estão em desacordo com o conhecimento prévio de que as vacinas A e C são, sem dúvida, fracamente imunogênicas até os 2 a 3 anos de idade^{92, 106, 108, 116, 128, 181, 212}, assim como uma segunda dose do polissacáride C parece levar à redução do nível de anticorpos^{108, 158, 181}, e era o sorogrupo C predominante (70% dos casos clínicos) no Município de Londrina.

Pela mesma época, na cidade de São Paulo, AMATO NETO, 1974¹¹⁶, observou soroconversão muito pequena entre crianças de até 3 anos imunizadas com o sorogrupo C, ao contrário das de 3 a 6 anos, e TAUNAY, 1978²¹², verificou maior risco de aquisição de DM, em vacinados com aquele sorogrupo entre menores de 24 meses quando comparados a crianças de 24 a 36 meses. Além disso, parece que a duração dos anticorpos vacinais A ou C é também menor nas crianças menores¹⁵⁸. Autores finlandeses¹⁸⁷ durante epidemia do sorogrupo A referiram, porém, discordando dos demais, que, à exceção dos menores de 6 meses, as demais faixas etárias responderam bem ao polissacáride vacinal A, apresentando aos 2 a 3 anos de idade níveis sorológicos de adultos vacinados.

Por outro lado, duvidamos que a vacinação de adultos e crianças maiores possa reduzir a infecção em crianças de baixa idade. MUNFORD e col.¹³³, partindo de que a VAM contribua para diminuir o aparecimento de novos portadores de

meningococo⁶², defendem a vacinação dos adultos admitindo que introduzam a bactéria intradomiciliarmente sendo responsáveis pela contaminação dos lactentes. Entretanto, outros autores não observaram a redução de novos portadores pós-vacinação^{213, 255}, mas até o contrário²²³.

c) Na população igual e maior de 2 anos

Os dados se encontram na Tabela IV.1, na Figura IV.2 e no Anexo IV.3.

O comportamento da DM na população igual e maior de 2 anos acompanhou a população geral, com níveis de morbidade intermediários.

A análise direta da distribuição mensal dos indicadores de morbidade por DM durante 30 meses em que se promoveram duas campanhas de vacinação antimeningocócica indica, a princípio, que essas condutas na população acima de 2 anos de idade, não foram capazes de interromper a ocorrência epidêmica da doença, se associaram, provavelmente, à modificação de seu curso, concorrendo para a diminuição de sua frequência.

Ao compararmos o comportamento da DM entre os menores e maiores de 2 anos, após segunda campanha (Tabela IV.1), verificamos considerável redução da morbidade entre os últimos (32,8%) e aumento entre os primeiros (30%). Isso só seria explicável por uma atuação diferente da vacina, ou por uma evolução natural da epidemia diversa nessas duas populações, ou por ambas as causas.

Admitindo a atuação superior da vacina entre os vacinados maiores de 2 anos, se funcionassem como introdutores do meningococo na família ou comunidade, não influenciaram porém a morbidade da doença entre os menores de 2 anos, que aumentou após a segunda campanha. Esta, possivelmente ainda tendo funcionado com uma segunda dose do polissacáride capaz de suprimir a resposta imune nas crianças menores.

2. Eficácia da vacina antimeningocócica e sua efetividade na evolução da epidemia de DM no Município de Londrina

2.1 Casos de DM entre vacinados e não vacinados e eficácia da vacina após a primeira e segunda campanha na população geral

Após a primeira campanha - período de novembro de 1974 a junho de 1975

- foram notificados 89 casos com antecedente de vacinação, equivalentes a 53,6%, e 76 casos sem essa referência, 46%, do total de 166 casos desse período - Tabela IV.2.

Após a aplicação da segunda dose de vacina - período de julho a dezembro de 1975 - para o total de 135 casos notificados, 46 corresponderam a vacinados, equivalentes a 47,9%, e 41 a não vacinados, 42,7% - Tabela IV.2.

Com base nos cálculos efetuados, a vacina antimeningocócica protegeu cerca de 70% da população vacinada do Município de Londrina, após cada campanha - Anexo IV.4.

Os resultados indicando a atuação preventiva da vacina em 70% dos vacinados, certamente correspondem à resposta, mediada por anticorpos específicos, de uma população de comportamento imunológico sabidamente heterogêneo em relação ao polissacáride meningocócico, de adultos e crianças. A resposta de anticorpos nos adultos varia em torno de 80 a 95% nos diversos inquéritos, não sendo estimulada por dose de reforço, ao que parece¹⁶⁸, e são irregulares os resultados entre crianças, principalmente de baixos grupos etários.

Tabela IV.2 - Casos e morbidade por DM entre vacinados e não vacinados, no Município de Londrina, Paraná, de novembro de 1974 a dezembro de 1975.

ANO	MÊS	VACI- NADOS	%	MORB.*	Ñ VACI- NADOS	%	MORB.*	IGN.	%	TOTAL	%
1974	Nov	19	57,5	8,26	14	42,4	23,33	-	0,0	33	100,0
	Dez	5	25,0	2,17	15	75,0	26,07	-	0,0	20	100,0
1975	Jan	8	29,6	3,48	18	66,7	31,28	1	3,7	27	100,0
	Fev	11	64,7	4,78	6	37,5	10,43	-	0,0	17	100,0
	Mar	8	57,1	3,48	6	42,9	10,43	-	0,0	14	100,0
	Abr	10	55,6	4,78	8	44,4	13,90	-	0,0	18	100,0
	Mai	12	66,6	5,21	6	33,3	10,43	-	0,0	18	100,0
	Jun	16	84,2	6,52	3	15,8	5,21	-	0,0	19	100,0
	Subtotal		89	53,6	38,36	76	45,8	132,09	1	0,6	166

Continua

ANO	MÊS	VACI- NADOS	%	MORB.*	Ñ VA- CINA- DOS	%	MORB.*	IGN.	%	TOTAL	%
1975	Jul	5	71,4	2,10	2	28,6	3,37	-	0,0	7	100,0
	Ago	5	50,0	2,10	5	50,0	8,42	-	0,0	10	100,0
	Set	6	42,9	2,52	8	57,1	13,47	-	0,0	14	100,0
	Out	15	62,5	6,31	7	29,2	11,78	2	8,3	24	100,0
	Nov	9	33,3	3,79	12	44,4	20,20	6	22,2	27	100,0
	Dez	6	42,9	2,52	7	50,0	11,78	1	7,1	14	100,0
Subtotal		46	47,9	19,36	41	42,7	69,01	9	6,3	96	100,0
TOTAL		135	51,7	57,71	117	44,8	200,09	9	3,4	262	100,0

* Morbidade por 100.000 hab.

População mediana - Nov/74 a Jun/75 - vacinados = 230.150
 - não vacinados = 57.537
 - Jul/75 a Dez/75 - vacinados = 237.644
 - não vacinados = 59.411
 - Nov/74 a Dez/75 - vacinados = 233.897
 - não vacinados = 58.474

No entanto, a proteção imune, isto é, a atuação preventiva da vacina, bem definida em populações adultas de comunidades fechadas, ao que tudo indica, tem sido mal avaliada em populações abertas. No caso de Londrina, em meio aberto, a eficácia de 70% entre a totalidade dos vacinados, embora não satisfatória, representou uma contribuição sem dúvida imprescindível em período epidêmico; equivaliu à cerca de 330 casos de DM evitados e, aproximadamente, 50 óbitos, durante os 14 meses que se seguiram às vacinações no Município.

Deixamos de calcular a eficácia da imunização de crianças pequenas porque, embora contando com uma cobertura vacinal genérica de 80%, admitimos eventuais variações nesse número principalmente em relação aos mais baixos grupos etários. Nestes, talvez, o temor dos pais a uma vacina desconhecida reduzisse a proporção de lactentes vacinados, ou o contrário, o temor à doença nos filhos menores representasse uma motivação maior, levando a aumentos proporcionais de crianças pequenas imunizadas. Para obtermos resultados seguros dos cálculos por faixa etária teria sido necessário a discriminação por

idade das respectivas doses aplicadas, o que não pôde ser feito. O registro deste dado envolveria mudanças na organização da campanha e o interesse pelo mesmo teria que ser estabelecido oficialmente, não podendo partir de um pesquisador em particular.

2.2 Efetividade da vacina antimeningocócica na população geral

2.2.1 Tendência da evolução natural da epidemia de DM

Determinamos, para isso, as populações medianas consideradas suscetíveis à DM - de não protegidos pela vacina (30%), com base na eficácia calculada de 70%, somados aos não vacinados (20%) - do período seguinte à primeira e à segunda campanha; essas corresponderam, respectivamente, a 126.582 e 130.704 indivíduos. Verificamos os casos de DM notificados em cada uma daquelas fases, respectivamente 166 e 96 casos (Anexo IV.1), saídos, portanto, daquelas populações; de onde decorreram, os índices de morbidade de 16,6 e 12,2 casos/100.000, respectivamente - Tabela IV.3.

Esses índices, comparados com o coeficiente médio observado antes da vacinação - 9,3 casos/100.000(Tabela IV.1) - e, portanto, retirado, também, de população suscetível, mostram que a tendência da epidemia, isolada da ação vacinal, seria a de crescer 1,8 vezes mais nos últimos meses de 1974 e início de 1975, para decair no segundo semestre deste ano, embora ainda superando, de 1,3 vezes, a ocorrência registrada nos meses epidêmicos de junho de 1973 a agosto de 1974, anteriores à campanha.

Considerando todo o período pós-vacinações, de setembro de 1974 a dezembro de 1975, com média de 18,7 casos mensais (Tabela IV.1) derivados de uma população de 127.613 indivíduos suscetíveis, resultaria, nesse grupo, a morbidade de 14,7 casos/100.000; portanto, 1,6 vezes mais alta que a morbidade observada no período pré-vacinação (de 9,3 casos/ 100.000). Portanto, a tendência natural da evolução da epidemia na população geral de Londrina, seria ainda ao crescimento.

Tabela IV.3 - Morbidade esperada por DM e morbidade observada nos períodos pós-campanhas de vacinação antimeningocócica, no Município de Londrina, Paraná, de novembro de 1974 a dezembro de 1975.

PERÍODOS	MORBIDADE *		PROTEÇÃO OBSERVADA
	ESPERADA	OBSERVADA	
ANTERIOR ÀS VACINAS (jun/73 a set/74)	...	9,3	...
PÓS 1ª (nov/74 a jun/75)	16,6	7,1	57,2 %
PÓS 2ª (jul a dez/75)	12,2	5,5	54,9 %
POSTERIOR ÀS VACINAS (nov/74 a dez/75)	14,7	6,4	56,5 %

2.2.2 Morbidade esperada, com base na tendência calculada da epidemia, e morbidade observada

A morbidade esperada, relativa à população considerada não imune (não protegida pela vacina e não vacinada) para o período de novembro de 1974 a junho de 1975 seria de 16,6 casos/100.000 - Tabela IV.3 — portanto 2,3 vezes maior que a observada naqueles meses, de 7,1 casos/100.000. Esta relação foi aproximadamente igual no período seguinte, de julho a dezembro de 1975 em que a morbidade esperada, de 12,2 casos/100.000, seria 2,2 vezes maior que a observada, de 5,5/100.000. Em todo o período pós-vacinação, a morbidade média esperada, calculada em 14,7 casos/100.000, representou 2,3 vezes mais que a observada, de 6,4 casos/100.000.

Deduz-se, daí, que as campanhas de imunização no Município teriam sido responsáveis pela redução de 57,2% na ocorrência da DM, nos meses seguintes à primeira campanha, e de 54,9%, após a segunda campanha. Englobando estes dois períodos, concluímos que as aplicações da vacina, em cerca de 80% da população de Londrina, se associaram à redução de 56,5% na morbidade epidêmica em relação aos casos previstos - Tabela IV.3.

Apesar da insegurança dos resultados da imunização de lactentes e pré-escolares, os mais atingidos pela doença, e do nível de proteção vacinal observado

na população geral abaixo de 60%, a vacina antimeningocócica é uma contribuição considerável, na ausência de outro recurso, por ocasião de surtos, diante do número de casos que é capaz de evitar nas proporções epidêmicas. Com isso, embora não levando à pronta interrupção da epidemia, constituiu sem dúvida, um mecanismo frenador do processo, que se mostrou capaz de preservar muitas vidas.

No entanto, parece claro no presente estudo, de que não se trata de uma boa vacina. Para uma proteção de 70% da população geral, seria indicada uma cobertura de 100%, o que é mais difícil e mais dispendioso, além de que sua atuação, dependente da idade, é fraca nos grupos mais atingidos pela doença, e entre os quais, as doses de reforço talvez até diminuam a resposta imune.

Investigações de outros tipos de vacina devem ser estimuladas, mesmo em nosso meio, integrando-se pesquisa básica e aplicada como convém às nossas necessidades. Há muito que conhecer em relação a antígenos meningocócicos e aspectos correlatos, e mais, talvez, em relação à epidemiologia da DM envolvendo aspectos próprios de populações.

3. Relação entre DM e umidade relativa do ar, antes e após as campanhas de vacinação antimeningocócica, e em vacinados e não vacinados, no Município de Londrina

3.1 Correlação entre morbidade por DM e umidade relativa do ar nos períodos anterior e posterior às campanhas de vacinação antimeningocócica.

Antes das campanhas de **vacinação antimeningocócica** - Tabela IV.4 - às menores taxas mensais de umidade relativa do ar mínima, com média de 23,3%, corresponderam os mais elevados índices de morbidade, com média de 12 casos/100.000, e, às taxas mais altas, com média de 38,6%, corresponderam coeficientes menores de morbidade, com média de 5,7 casos/100.000. No período pós-vacinação, porém, tanto às menores como às maiores taxas de umidade, com médias respectivas de 23,4 e 37,2%, corresponderam índices médios de morbidade aproximadamente iguais, de 6,14 e 6,62 casos/100.000 respectivamente.

A partir desses dados, estabelecendo o coeficiente de correlação linear, observou-se - Tabela IV.5 - no período anterior à vacinação, correlação significante, forte e inversa entre umidade mínima e morbidade por DM ($r = 0,68$ e $p < 0,05$). Nos períodos posteriores às campanhas, os indicadores considerados praticamente não se correlacionaram.

Tabela IV.4 - Taxas de umidade relativa do ar baixas (16 a 29%) e altas (30 a 45%) e morbidade mensais correspondentes, nos períodos anterior e posterior à primeira vacinação antimeningocócica no Município de Londrina, Paraná, de 1973 a 1975.

ANTES DA VAM (jun/73 a set/74)		APÓS A VAM (nov/74 a dez/75)	
Umidade(%)	Morbidade*	Umidade	Morbidade
Baixa	Coef.	Baixa	Coef.
20	5,29	27	11,86
26	3,78	22	2,39
24	8,68	26	3,42
27	6,04	26	4,79
29	7,19	16	8,21
25	7,90	-	-
24	15,45	-	-
18	29,96	-	-
17	24,07	-	-
$\bar{x} = 23,3$	$\bar{x} = 12,04$	$\bar{x} = 23,4$	$\bar{x} = 6,13$
Alta	Coef.	Alta	Coef.
-	-	39	7,19
-	-	37	9,23
-	-	39	5,81
-	-	45	4,79
-	-	33	6,16
34	4,15	34	6,19
36	8,31	37	6,19
37	5,66	31	9,23
44	5,39	40	4,79
42	5,75	-	-
42	5,75	-	-
35	5,03	-	-
$\bar{x} = 38,6$	$\bar{x} = 5,72$	$\bar{x} = 37,2$	$\bar{x} = 6,62$

* Morbidade por 100.000 habitantes.

3.2 Correlação entre morbidade por DM, em vacinados e não vacinados, e umidade relativa do ar mínima

Verificaram-se correlações não significantes da umidade relativa do ar mínima, seja com morbidade em vacinados, seja com não vacinados, ($r = 0,17$ e $r = 0,16$), respectivamente - Tabela IV.5.

Houve, portanto, forte associação entre DM e umidade mínima na população geral, como determinamos no Capítulo I, por conta, porém, do período pré-vacinações, após o qual o fator climático não interferiu e nem diferenciou vacinados de não vacinados.

Tabela IV.5 - Coeficientes de correlação linear entre umidade relativa do ar mínima e morbidade por DM mensais, antes e após às campanhas de vacinação antimeningocócica em vacinados e não vacinados no Município de Londrina, Paraná, de junho de 1973 a dezembro de 1975.

PERÍODOS MORBIDADE	ANTERIOR À VAM*	POSTERIOR À VAM**		
	Geral	Geral	Vacinados	Não Vacinados
UMIDADE	-0,68 ^(s)	-0,05	-0,17	0,16

(s) - $p < 0,05$

* jun/73- set/74

** nov/74- dez/75

Por outro lado, vimos que, após as campanhas, houve no geral redução do número de casos da doença. Tendo a vacinação protegido aproximadamente 60% da população, os casos relativos aos 40% restantes, espalhados por todo o Município, que inclui o distrito Sede e oito distritos rurais, talvez não constituíssem, então, a massa crítica suficiente para evidenciar uma associação estatística com um fenômeno climático que para ser demonstrado requeira um necessário número de eventos. Também, quanto à relação entre umidade e DM em vacinados e não vacinados, o fator climático não atuou em vacinados não protegidos (que adquiriram a doença) de forma diferente dos não vacinados, como seria de esperar.

Também podemos admitir, independentemente da falta de massa crítica

de indivíduos pós-vacinação, que a baixa umidade possa ter contribuído para desencadear os casos clínicos como uma entre outras condições favorecedoras, mas que, uma vez desencadeado o processo epidêmico ele se auto manteria por determinado tempo, agora movido por outros fatores gerados por ele. Entre estes, talvez, a maior disseminação do agente etiológico na comunidade, procedente de portadores e de doentes, capazes de infectar 6 vezes mais que portadores embora sendo menos importantes que estes por sua muito menor frequência (FAVAROVA & GENCHIKOV, 1966^{apud} 50). Contudo, como vimos (Capítulo III), ignora-se a precisa relação entre portadores e casos clínicos, obviamente derivados daqueles ou de outros doentes, no decorrer do processo epidêmico.

4. Relação entre DM e indicadores socioeconômicos antes e após as campanhas de vacinação antimeningocócica em vacinados e não vacinados, nos setores da cidade de Londrina

Os resultados são apresentados no Anexo IV.6.

No período pré-campanhas, as morbidades variaram de 16,2 casos/100.000 - setor 31 - a 567,7 casos/100.000 - setor 36 - sendo, na média do conjunto dos setores, de 143,7. No período pós-vacinação essas variações extremas foram de ausência de casos — setor 34, a 264,6/100.000 - setor 36, sendo a morbidade média do total dos setores de 86,5 casos/100.000, o que representou uma redução na frequência da doença de 39,8%, na cidade de Londrina.

Vimos que, na população geral, a queda proporcional de casos de DM pós-campanha foi de 31% (Tabela IV.1). Se esse nível foi mais alto na zona urbana, é porque houve uma redução menor da doença nas áreas rurais, mas as diferenças foram discretas.

4.1 Correlações entre indicadores de morbidade e socioeconômicos antes e após as campanhas de vacinação antimeningocócica

Foram selecionados dos setores os indicadores “idade de 0 a 14 anos” e “renda familiar mensal”, por terem sido os mais representativos, estatisticamente, entre os socioeconômicos.

O cálculo do coeficiente de correlação linear entre morbidade geral e

proporção de crianças até 14 anos, por setor, mostrou - Tabela IV.6 – que, antes e após as campanhas, as correlações foram significantes ($p < 0,05$), regulares e diretas ($r = 0,54$ e $r = 0,52$, respectivamente); e que as correlações entre morbidade geral e nível de renda antes e após as campanhas, foram significantes ($p < 0,05$), regulares e inversas, porém de menor nível nos períodos seguintes às vacinações ($r = 0,52$ e $r = 0,36$, respectivamente) - mesma Tabela.

Tabela IV.6 -Coeficiente de correlação linear entre morbidade por DM e indicadores socioeconômicos por setor, nos períodos anterior e posteriores às campanhas de VAM, na cidade de Londrina, Paraná, em junho de 1973 a dezembro de 1975.

PERÍODOS	ANTERIOR À VAM*	POSTERIOR À VAM**
INDICADORES	Morbidade	Morbidade
Idade < 14 anos	0,54 ^(s)	0,52 ^(s)
Renda	-0,52 ^(s)	-0,36 ^(s)

(s) - $p < 0,05$

* jun/73 - set/74

** nov/74 - dez/75

Reforça-se assim, que a condição socioeconômica permeou todo o processo epidêmico, embora tendo, possivelmente, um papel bem mais forte no deflagrar da epidemia do que após sua estabilização. Nesse sentido, podemos transpor à discussão anterior quanto à participação do fator climático, considerando que, se entre os protegidos pela ação vacinal deixaram de interferir os fatores socioeconômicos, o número de suscetíveis expostos a esses fatores tornou-se muito menor. Disso, possivelmente, resultou o enfraquecimento da correlação. É possível também que, da mesma forma, uma vez estabelecidos os níveis epidêmicos, os fatores que os favoreceram passariam a ter menor papel, permanecendo a epidemia por conta, talvez, de outros elementos por ela desencadeados.

Em relação à idade já verificáramos (Capítulo II) maior predomínio da doença nos setores com maior proporção de crianças, que em geral são os de mais baixa renda. Entretanto, após as vacinações, se bem tenha diminuído a relação entre incidência de DM e renda, não se alterou a ligação da doença com faixa etária, reforçando a maior suscetibilidade desse grupo.

4.2 Correlações entre morbidade por DM, em vacinados e não vacinados, e indicadores socioeconômicos

O total de casos de DM levantados por setor com antecedente de vacinação - 102 pacientes - representou 52,6%, enquanto a ocorrência de DM em não vacinados - 84 casos - correspondeu a 43,3% das notificações - Anexo IV.7.

Nos vacinados, a ocorrência de DM foi de 62,1 casos/100.000, enquanto nos não vacinados atingiu a 204,5/ 100.000 sendo, portanto, 3,3 vezes maior.

A correlação entre morbidade em vacinados e não vacinados e faixa etária de 0 a 14 anos resultou, respectivamente, significativa ($p < 0,05$), regular e direta ($r = 0,40$ e $r = 0,41$) - Tabela IV.7; entre o mesmo indicador de doença e renda resultou, nos vacinados, fraca, inversa e não significativa a nível de 5% ($r = -0,21$) e, nos não vacinados, significativa ($p < 0,05$), regular e inversa ($r = 0,37$) - mesma Tabela.

As proporções de casos observados na zona urbana, em vacinados e não vacinados, foram equivalentes as que se verificaram no Município; e, assim, enquanto no total dos setores a morbidade nos não vacinados foi 3,3 vezes maior (do Anexo IV.7), na população do Município foi 3,4 vezes (Tabela IV.2). Como consequência, proporções semelhantes se verificaram na população rural. Daí a deduzir-se que a distribuição da vacina, através das campanhas, foi uniforme nas diferentes regiões do Município, sugerindo, também, que os fatores de não resposta à vacina e as proporções populacionais a eles expostas foram semelhantes no todo urbano e rural de Londrina.

E, embora com a maioria dos setores mostrando menores índices de DM entre vacinados, o que está ligado à diminuição em geral da morbidade pela vacina, as diferenças de morbidade em vacinados e não vacinados observadas nos diversos setores foram também muito variáveis (Anexo IV.7). Isto leva a crer em diferenças de resposta à vacina conforme o setor, se partirmos da hipótese de que todos os indivíduos foram adequadamente vacinados em todos os setores.

Conforme o esperado, tanto em vacinados como em não vacinados, a doença associou-se, igualmente, a proporções de crianças dos setores.

Considerando, entretanto, a distribuição uniforme de vacinas, a par da mobilização geral da população pelo temor corrente da doença, era de se esperar que as correlações com renda não divergissem entre vacinados e não vacinados.

A discreta diferença a favor da associação com menor renda no grupo de não vacinados e a não correlação daquele indicador com vacinados (Tabela IV.7), sugere que, entre os não vacinados, predominaram, discretamente, os indivíduos de mais baixa renda, os quais eventualmente teriam buscado menos a vacinação, e não por seu maior contingente de crianças (não houve diferença de correlação entre idade e doença nos dois grupos). Em vacinados, a DM teria ocorrido independentemente de nível socioeconômico. Este aspecto, embora insuficientemente explorado na literatura, vem ao encontro da observação de MORENO, 1982²⁵⁶, que não verificou diferença na resposta sorológica à vacina conforme o nível social de escolares vacinados. O que sugere, como no presente trabalho, resposta imune semelhante à vacina, e que não deva associar-se, por exemplo, a condições nutricionais, mas, possivelmente, se ligar a fatores diretos inerentes, ou intercorrentes, ao estado imunológico dos suscetíveis.

Tabela IV.7 - Coeficientes de correlações linear entre morbidade por DM em vacinados e não vacinados e indicadores socioeconômicos por setor da cidade de Londrina, Paraná, de novembro de 1974 a dezembro de 1975.

INDICADORES	MORBIDADE	
	Vacinados	Não vacinados
Idade < 14 anos	0,40 ^(s)	0,41 ^(s)
Renda	-0,21	-0,37 ^(s)

(s) - $p < 0,05$

Como curiosidade, ressaltamos as observações de BLACKFAN⁹, feitas há bem mais de meio século (1922):

“(...) embora haja evidências favoráveis à profilaxia vacinal com o meningococo, estudos futuros devem ser efetuados em relação à resistência à doença, que a maioria das pessoas possui, antes de se estabelecer que a medida seja importante em medicina preventiva como o é a vacina antitífóidica”.

Embora hoje a vacina antitifoídica não seja importante na medicina preventiva como teria sido, fazem sentido as ponderações de BLACKFAN ao estudo da contribuição da imunidade natural na resposta à vacinação antimeningocócica.

IV - e. ANEXOS

Anexo IV.1 - Morbidade mensal por DM antes e após as campanhas de vacinação antimeningocócica na população geral do Município de Londrina, Paraná, de junho de 1973 a dezembro de 1975.

PERÍODOS	ANTERIOR À 1ª CAMPANHA*				POSTERIOR À 1ª CAMPANHA				POSTERIOR À 2ª CAMPANHA*	
	1973		1974		1974		1975		1975	
ANOS	1973		1974		1974		1975		1975	
Meses	Casos	Morb.**	Casos	Morb.	Casos	Morb.	Casos	Morb.	Casos	Morb.
Jan.	-	-	15	5,39	-	-	27	9,23	-	-
Fev.	-	-	16	5,75	-	-	17	5,81	-	-
Mar.	-	-	16	5,75	-	-	14	4,79	-	-
Abr.	-	-	14	5,03	-	-	18	6,16	-	-
Mai.	-	-	20	7,19	-	-	18	6,16	-	-
Jun.	14	5,29	22	7,90	-	-	19	6,82	-	-
Jul.	10	3,78	43	15,45	-	-	-	-	7	2,39
Ago.	11	4,15	82	29,96	-	-	-	-	10	3,42
Set.	23	8,68	67	24,07	-	-	-	-	14	4,79
Out.	22	8,31	-	-	22***	7,90***	-	-	24	8,21
Nov.	16	6,04	-	-	33	11,86	-	-	27	9,23
Dez.	15	5,66	-	-	20	7,19	-	-	14	4,79
TOTAL	111	41,90	295	106,00	53	19,40	113	38,98	96	32,82
MÉDIA	15,9	6,00	32,8	11,77	26,5	9,52	18,7	6,50	16,0	5,47

* Primeira campanha a 30/set/74; segunda campanha a 11/jun/75.

** Morbidade por 100.000 habitantes. Populações estimadas: 1973 - 264.899; 1974 - 278.319; 1975 - 292.371.

*** Mês de outubro - excluído para fins de avaliação.

Anexo IV.2 - Morbidade mensal por DM em crianças maiores de 2 meses e menores de 2 anos antes e após as campanhas de vacinação antimeningocócica no Município de Londrina, Paraná, de junho de 1973 a dezembro de 1975.

PERÍODOS	ANTERIOR À 1ª CAMPANHA*				POSTERIOR À 1ª CAMPANHA				POSTERIOR À 2ª CAMPANHA*	
	1973		1974		1974		1975		1975	
Meses	Casos	Morb.**	Casos	Morb.	Casos	Morb.	Casos	Morb.	Casos	Morb.
Jan.	-	-	3	19,59	-	-	5	31,09	-	-
Fev.	-	-	2	13,01	-	-	1	6,22	-	-
Mar.	-	-	5	32,66	-	-	1	6,22	-	-
Abr.	-	-	2	13,06	-	-	5	31,09	-	-
Mai.	-	-	3	19,59	-	-	3	18,66	-	-
Jun.	7	48,04	6	39,19	-	-	3	18,66	-	-
Jul.	-	-	43	15,45	-	-	-	-	7	2,39
Ago.	-	-	9	58,79	-	-	-	-	2	12,44
Set.	2	13,72	10	65,32	-	-	-	-	2	12,44
Out.	3	20,59	-	-	4***	26,1***	-	-	7	43,53
Nov.	5	34,31	-	-	2	13,0	-	-	5	31,69
Dez.	2	13,72	-	-	4	26,1	-	-	4	24,87
TOTAL	19	130,41	47	307,03	6	39,2	18	111,93	24	149,15
MÉDIA	2,7	18,53	5,2	34,00	3,0	19,60	3,0	18,64	4,0	24,86

* Primeira campanha a 30/set/1974; segunda campanha a 11/jun/75.

** Morbidade por 100.000 habitantes. Populações estimadas: 1973 - 14.596; 1974 - 15.308; 1975 - 16.091.

*** Mês de outubro - excluído, para fins de avaliação.

Anexo IV.3 - Morbidade mensal por DM, na população igual e maior que 2 anos, antes e após as campanhas de vacinação antimeningocócica no Município de Londrina, Paraná, de junho de 1973 a dezembro de 1975.

PERÍODOS	ANTERIOR À 1ª CAMPANHA*				POSTERIOR À 1ª CAMPANHA				POSTERIOR À 2ª CAMPANHA*	
	1973		1974		1974		1975		1975	
ANOS										
Meses	Casos	Morb.**	Casos	Morb.	Casos	Morb.	Casos	Morb.	Casos	Morb.
Jan.	-	-	12	4,70	-	-	22	7,96	-	-
Fev.	-	-	14	5,49	-	-	16	5,79	-	-
Mar.	-	-	11	4,18	-	-	13	4,71	-	-
Abr.	-	-	12	4,70	-	-	14	5,07	-	-
Mai.	-	-	17	6,66	-	-	15	5,59	-	-
Jun.	7	2,90	16	6,08	-	-	15	5,43	-	-
Jul.	10	4,12	36	13,69	-	-	-	-	3	1,18
Ago.	11	4,40	73	27,76	-	-	-	-	8	2,61
Set.	21	8,39	57	21,67	-	-	-	-	12	4,10
Out.	19	7,61	-	-	18***	6,8***	-	-	17	5,97
Nov.	11	4,40	-	-	31	11,20	-	-	22	8,21
Dez.	13	5,19	-	-	16	5,09	-	-	10	3,73
TOTAL	92	36,75	248	94,29	47	17,87	95	34,38	72	26,06
MÉDIA	13,1	5,23	27,64	10,36	23,5	8,93	15,8	5,72	12,0	4,34

* Primeira campanha a 30/set/74; segunda campanha a 11/jun/75.

** Morbidade por 100.00 habitantes. Populações estimadas: 1973 - 250.340; 1974 - 263.012; 1975 - 276.291

*** Mês de outubro - excluído, para fins de avaliação.

Anexo IV.4 - Cálculos da eficácia da vacina antimeningocócica após as campanhas do Município de Londrina, Paraná, em 1974 e 1975.

Dados

Foram aplicadas 236.000 doses de VAM, em cada campanha, na população geral do Município, resultando na cobertura de pouco mais de 80% das populações,

estimadas para 1974 e 1975, a 1º de julho, de 278.319 e 292.371 habitantes, respectivamente.

a) Cálculo da eficácia da VAM após a primeira campanha

Determinamos a população mediana do período pós-primeira campanha, de novembro de 1974 a junho de 1975, correspondente a 287.687 habitantes em 1º de março de 1975. A seguir, deduzindo 80% dessa população mediana, correspondente aos vacinados, e 20%, correspondente aos não vacinados, resultaram, respectivamente, 230.150 e 57.537 indivíduos.

Conhecendo o número de casos ocorridos entre vacinados e não vacinados, no período, determinamos o coeficiente de morbidade em cada um desses grupos, respectivamente, 38,7 e 132,5 casos/100.000.

A eficácia da vacina equivale a:

$$E = \frac{\text{morbidade em não vacinados} - \text{morbidade em vacinados}}{\text{morbidade em não vacinados}} \times 100$$

$$E = \frac{132,5 - 38,7}{132,5} \times 100 = 70\%$$

a1) Cálculo alternativo

Chegamos aos mesmos resultados, sem o cálculo prévio das morbidades, considerando que, se entre os 20% de não vacinados na população, ocorreram 76 casos da doença, a 80% de vacinados corresponderiam 304 casos se a eficácia da vacina fosse nula:

$$x = \frac{80 \times 76}{20} = 304$$

Como, porém, só houve 89 casos entre os vacinados, 215 deixaram de ocorrer: $304-89=215$; estes corresponderam aos casos evitados pela vacinação representando 70,7%, ou seja, a sua eficácia:

$$x = \frac{215 \times 100}{304} = 70,7\%$$

b) Cálculo da eficácia da VAM após segunda campanha

Como no cálculo anterior, definimos a população mediana do período de julho a dezembro de 1975, seguinte à segunda campanha e correspondente a 19 de outubro de 1975, de 297.055 habitantes.

Sobre os 80% desta população - 237.644 - determinamos a morbidade relativa aos 46 casos vacinados, e sobre os 20% - 59.411 - o coeficiente referente aos 41 não vacinados, resultando, respectivamente, 19,4 e 69 casos/100.000 (Tabela IV.2).

A partir daí calculamos a eficácia (E), que resultou igual a 72%.

$$E = \frac{69,0 - 19,4}{69,0} \times 100 = 72\%$$

b1) Cálculo alternativo

De modo análogo, considerando que, aos 20% da população não vacinada corresponderam 41 casos, aos 80% restantes corresponderiam 164 casos, se a vacina não atuasse:

$$x = \frac{80 \times 41}{20} = 164$$

Como foram notificados, porém, 46 casos nos vacinados, a diferença equivaleu aos casos evitados: $164 - 46 = 118$; estes representaram 72,0% daqueles, ou seja, a proteção conferida pela vacina após a segunda campanha:

$$x = \frac{118}{164} \times 100 = 72,0\%$$

ANEXO IV.5

Umidade relativa do ar mínima e morbidade por DM em vacinados e não vacinados, do Município de Londrina, Paraná, de novembro de 1974 a dezembro de 1975.

Indicadores Meses	Morbidade		
	Umidade Mínima (%)	Vacinados	Não Vacinados
1974			
Nov.	27	8,26	24,33
Dez.	39	2,17	26,07
1975			
Jan.	37	3,48	31,28
Fev.	39	4,78	10,43
Mar.	45	3,48	10,43
Abr.	33	4,78	13,90
Mai.	34	5,21	10,43
Jun.	37	6,52	5,21
Jul.	22	2,10	3,37
Ago.	26	2,10	8,42
Set.	26	2,52	13,47
Out.	16	6,31	11,78
Nov.	31	3,79	20,20
Dez.	40	2,52	11,78

Anexo IV.6 - Distribuição dos casos e morbidade por DM pelos setores da cidade de Londrina, Paraná, antes - junho de 1973 a setembro de 1974 - e após - novembro de 1974 a dezembro de 1975 - às campanhas de vacinação antimeningocócica.

PERÍODOS SETORES	ANTERIOR ÀS CAMPANHAS* (junho/73 a setembro/74)			POSTERIOR ÀS CAMPANHAS (novembro/74 a dezembro 75)			TOTAL CASOS
	Casos	Pop.**	Morb.	Casos	Pop.**	Morb.	
1	27	6.150	439,02	7	6.513	107,5	34
2	3	4.401	68,17	5	4.993	100,2	8
3	9	3.476	258,92	8	3.663	218,4	17
4	22	6.658	330,43	5	7.126	70,2	27
5	3	6.108	49,12	6	6.513	92,1	9
6	13	7.610	170,83	3	8.141	36,9	16
7	11	5.341	205,95	4	5.699	70,2	15
8	5	3.787	132,03	1	4.071	24,7	6
9	7	8.046	87,00	4	8.549	46,8	11
10	6	7.414	80,03	4	7.938	50,4	10
11	8	7.886	101,46	5	8.344	59,9	13
12	17	4.412	385,31	10	4.931	202,8	27
13	6	6.691	89,67	10	7.124	140,4	16
14	3	5.355	56,02	6	5.699	105,3	9
15	3	4.559	65,08	4	4.885	81,9	7
16	3	5.491	54,63	5	5.699	87,7	8
17	6	8.228	72,92	3	8.752	34,3	9
18	8	7.472	107,50	9	7.938	113,4	17
19	11	7.448	147,69	5	7.938	63,0	16
20	11	3.647	301,62	7	3.868	181,0	18
21	10	2.845	402,41	2	2.646	75,6	12
22	10	3.014	331,79	3	3.257	92,1	13
23	6	8.080	74,26	1	8.549	11,7	7
24	7	6.479	108,04	4	6.922	57,8	11
25	2	6.476	30,88	3	6.922	43,3	5
26	1	3.839	26,05	5	4.071	11,8	6
27	2	7.058	28,34	1	7.531	11,3	3
28	7	7.425	94,28	,6	8.363	7,7	13
29	2	3.828	52,25	4	4.071	98,3	6
30	7	3.625	193,10	2	3.868	51,8	9
31	5	3.082	16,22	2	3.257	61,4	7
32	2	1.932	103,52	4	2.036	195,5	6
33	9	4.810	187,11	3	5.091	59,0	12
34	2	3.976	50,30	0	4.274	0,0	2
35	3	3.071	97,69	7	3.257	0,20	10
36	14	2.466	567,72	7	2.646	264,6	21
SETOR NÃO LOCALIZADO	4	11	15
TOTAL	275	191.415	143,7	176	203.534	86,5	451
MÉDIA	17,2	191.415	9,0	12,6	103.534	6,2	451

* Excluído mês de outubro, correspondente à fase de carência da ação vacinal.

** População mediana no período.

Anexo IV.7 - Casos e morbidade por DM em pacientes vacinados e não vacinados por setor da cidade de Londrina, Paraná, de novembro de 1974 a dezembro de 1975.

SETORES	VACINADOS			NÃO VACINADOS			TOTAL		
	Casos (%)	Pop.*	Morb.	Casos (%)	Pop.*	Morb.	Ignorados (%)	Casos	Pop.
1	5	5.257	95,1	3	1.314	228,3	-	8	6.571
2	3	3.778	79,4	3	945	317,5	-	6	4.723
3	4	2.957	135,3	4	739	541,3	-	10	3.696
4	4	5.750	69,6	7	1.437	487,1	2	11	7.187
5	4	5.257	76,1	-	1.314	-	-	5	6.571
6	2	6.571	30,4	-	1.643	-	1	3	8.214
7	2	4.600	43,5	3	1.150	260,9	1	5	5.750
8	1	3.286	30,4	-	821	-	-	1	4.107
9	-	6.900	-	4	1.725	231,9	-	4	8.625
10	3	6.407	46,8	2	1.602	124,8	-	5	8.009
11	2	6.735	29,7	3	1.684	178,1	-	5	8.419
12	5	3.778	132,3	6	945	634,9	-	11	4.723
13	7	5.750	121,7	2	1.437	139,2	1	10	7.187
14	1	5.750	17,4	6	1.437	417,5	-	7	7.187
15	2	3.942	50,7	3	986	304,3	-	5	4.928
16	3	4.600	65,2	1	1.150	87,0	-	4	5.750
17	2	7.064	28,3	1	1.766	56,6	-	3	8.830
18	2	6.407	31,2	7	1.602	437,0	-	9	8.009
19	4	6.407	62,4	2	1.602	124,8	-	6	8.009
20	6	3.122	192,2	1	780	128,2	-	7	3.902
21	1	2.136	46,8	1	534	187,3	-	2	2.670
22	3	2.629	114,1	1	657	152,2	-	4	3.286
23	1	6.900	14,5	-	1.725	-	-	1	8.625
24	4	5.586	71,6	1	1.396	71,6	-	5	6.982
25	-	5.586	-	2	1.396	143,3	1	3	6.982
26	3	3.286	91,3	2	821	243,6	-	5	4.107
27	1	6.078	16,5	-	1.520	-	-	1	7.598
28	2	6.407	31,2	4	1.602	249,7	-	6	8.009
29	3	3.286	91,3	-	821	-	1	4	4.107
30	-	3.122	-	2	780	256,4	-	2	3.902
31	2	2.629	76,1	-	657	-	-	2	3.286
32	4	1.643	243,5	1	410	243,9	-	5	2.054
33	1	4.107	24,3	2	1.027	194,7	-	3	5.134
34	-	3.450	-	1	862	116,0	-	1	4.312
35	3	2.629	114,1	4	657	608,8	-	7	3.286
36	4	2.136	187,3	3	534	561,8	-	7	2.670
Ign.	7	...	-	4	1	12	...
TOTAL	102 (52,6%)	16.4279	62,1	84 (43,3%)	41.070	204,5	8 (4,1%)	194	(100, 0%)
MÉDIA	7,3		4,4	6,0		14,6	0,6		13,9

* População estimada para 1975, correspondente a 80% e 20% para o grupo de vacinados e não vacinados, respectivamente.

C - INTERAÇÃO DOS FATORES CONSIDERADOS NA ECLOSÃO EPIDÊMICA DA DOENÇA MENINGOCÓCICA

No presente trabalho, em que analisamos múltiplos aspectos já relacionados, ou não, à DM epidêmica num Município de porte médio do Sul do País, conseguimos demonstrar a associação de apenas alguns deles com a ocorrência de casos da doença, e levantar novas questões, a partir das seguintes indagações que fizemos:

- *Houve relação entre ocorrência de casos de DM e fatores climáticos?*
- *Condições socioeconômicas selecionaram os pacientes de DM?*
- *Qual a frequência de portadores de meningococo e sua relação com casos de DM, num momento de alta incidência epidêmica?*
- *Qual a eficácia da VAM e a efetividade das campanhas de vacinação? E sobre o número remanescente de expostos, após as campanhas, repercutiu igualmente os fatores climáticos e socioeconômicos?*

A investigação dessas hipóteses nos mostrou que, dos diversos indicadores climáticos e socioeconômicos envolvidos, apenas a umidade relativa do ar mínima, entre os primeiros e a baixa idade e a renda familiar, entre os últimos, se correlacionaram, inversamente e em intensidade considerável, com a ocorrência

de casos de DM. No entanto, em período seguinte, após a vacinação de 80% dos habitantes do Município, anulou-se a interferência do fator climático sobre a ocorrência de casos e tornou-se menor a associação destes fatores com nível econômico da população urbana, principalmente entre os vacinados. As campanhas de imunização antimeningocócica se associaram à proteção vacinal de 56% dos habitantes do Município, admitindo-se que a tendência natural da epidemia seria ainda de crescer 1,6 vezes, conforme foi calculado. O inquérito seccional de portadores efetuado em momento de alta incidência da doença, seguinte ao acme mensal do período, mostrou que 17,4% de 363 indivíduos examinados tinham a *N. meningitidis* em nasofaringe, com menor frequência entre nipônicos e predomínio entre escolares não nipônicos; a relação provável paciente/portador no Município foi de 1/1.600, com diferença significativa entre a população nipônica, com 1/3.533, e a não nipônica, com 1/1.892.

Para explicar o desencadeamento e a evolução do processo epidêmico de Londrina outros questionamentos se apresentaram:

- Como se processou o aumento de casos de DM no Município de Londrina, observado em 1972, com superação de seu limiar endêmico em 1973?

No ano de 1971, registrava-se o início de uma epidemia de DM na Grande São Paulo com notícias, em 1972, de múltiplos surtos em vários estados brasileiros, aparentemente sem conexão (Rio Grande do Sul, Ceará, Goiás), a que se seguiram, em 1973 e 1974, novas e diversas ocorrências em outras áreas - Acre, Espírito Santo, Ipatinga - Minas Gerais, Alagoas, Santa Catarina, Pará, além da cidade de São Paulo^{219, 234}.

Apesar da aparente falta de associação entre os surtos, várias vezes admitida^{28, 38, 123}, é fácil supor que o aumento da doença, em Londrina, se tenha relacionado ao processo na capital paulista; embora distantes 530 km, registram-se enorme intercâmbio comercial entre as duas cidades, com grande interfluxo diário de pessoas, através dos diferentes meios de transporte^{175, 186}. Por sua vez, dentro do Município de Londrina, não podem ser ignorados os movimentos periódicos dos “bóias-frias” da periferia urbana à zona rural. Portanto, seria facilmente explicável que, da nasofaringe dos viajantes, os meningococos transportados se disseminassem pelo Município ao fazerem novos portadores e eventuais pacientes.

Ocorre, então, a pergunta:

- A taxa de portadores aumentou em relação a períodos anteriores e/ou novo sorogrupo ou sorotipo penetrou em comunidade não imune?

Uma epidemia, numa população qualquer, resulta, certamente, da quebra de um equilíbrio vigente entre o número de não imunes e o número de portadores. Faltam-nos, porém, dados concretos para fundamentar essa assertiva.

Demonstráramos apenas que, em 8 anos precedentes à epidemia agora estudada (1965-1972), o nível endêmico da DM fora elevado no Município de Londrina¹⁸⁸. Temos conhecimento dos surtos anteriores, de 1944-1949, documentados por CARVALHO²⁸, que atingiram várias outras localidades do Paraná, além de Londrina, ocorrendo mais ou menos paralelamente à outra importante epidemia de São Paulo, descrita por SCHMITD & GALVÃO³⁴. Precederam, portanto, em 24 anos, o processo considerado.

Sabemos ainda que na cidade de São Paulo, em 1972, na vigência da segunda grande epidemia da qual se tem registro¹²⁹, MUNFORD e col.¹²³ encontraram 3,6% de portadores entre não comunicantes, quando a taxa anual de morbidade fora de 18,6 casos/100.000²⁵⁵. Em Londrina, em 1974, verificamos 19,5% de portadores entre não comunicantes e a morbidade anual de 132,94 casos/100.000¹⁸⁸.

Todavia, tais conhecimentos, salpicados, pouco ou nada acrescentam na compreensão do processo em questão. A falta de investigação prospectiva prévia não permite, assim, responder sobre o comportamento de portadores dos sorogrupos ou sorotipos responsáveis, possivelmente introduzidos recentemente e/ou em maior número.

Entretanto, em nosso estudo de sorogrupos, em Londrina, observamos predomínio do sorogrupo C em relação ao A em pacientes e portadores, no período de agosto de 1974 a janeiro de 1975; à mesma época em São Paulo, predominava o sorogrupo A sucedendo o C. Isso reforça a ideia de que o processo epidêmico de Londrina possa ter se originado de São Paulo, começando também pelo sorogrupo C, evoluindo de forma semelhante em tempos diferentes quanto ao comportamento etiológico.

Há ainda outras indagações que buscamos responder:

- Como, quais e por que os indivíduos, uma vez expostos ao meningococo, adoeceriam, ou se tornariam imunes? Com envolvimento e/ou imbricações de clima, condições socioeconômicas, faixas etárias e sexo, estado de portador, concentração domiciliar, vacinação?

Essencialmente, os fenômenos imunitários e a circulação do meningococo permeiam todo o processo epidemiológico.

Partamos do princípio de que as pessoas em plena capacidade de resposta imune - a maioria - ao contato recente com o meningococo responderão com produção de anticorpos, e não adoecerão. A minoria - os pacientes - diferirá daqueles constituindo os, inequivocamente, suscetíveis. Já sabemos que, nos doentes em geral, não se detectam alterações imunológicas com a utilização dos parâmetros diagnósticos disponíveis^{159, 169}, mas, sabe-se que o mesmo sorogrupo ou sorotipo que produz infecção subclínica em um indivíduo, é capaz de produzir a doença em outro. Alterações transitórias da reação imune são admitidas por várias causas, inclusive estresse, referindo-se, por exemplo, associação entre casos de DM e estafa física⁸. SANDERS & DEAL⁷⁷ admitem que, além da ausência de anticorpos, há outros determinantes de suscetibilidade à DM (alterações anatômicas, deficiência de imunoglobulina secretória, infecção viral precedente ou concomitante), pois nem todos os expostos sem anticorpos prévios adoecem. A problemática está mais provavelmente ligada à resposta do hospedeiro do que a possível *virulência* do agente ou a condição de portador em si. Até hoje não se definiram características de virulência da *N. meningitidis*⁶³, embora se tenha observado maior frequência do sorotipo 2 nos pacientes de DM pelos sorogrupos B, C, Y e W135 e do sorotipo 9 nos casos determinados pelo sorogrupo B, em comparação com a ocorrência dos mesmos sorotipos, 2 e 9, em portadores¹⁷⁹; mas, em relação ao sorogrupo A, potencialmente epidêmico, nenhum fator de virulência foi associado. Há quem atribua a virulência à cápsula polissacarídica pelo fato dos meningococos não aglutináveis (não grupáveis) se acharem em portadores, com relativa frequência, e não serem diagnosticados em pacientes, de regra¹⁶⁵.

Se considerarmos o papel da imunidade, incluindo a celular^{218, 229}, e da resposta inflamatória inespecífica¹⁵⁷ entre os mecanismos de defesa ao meningococo, poderemos talvez explicar as associações da morbidade por DM com baixa umidade do ar, nível de renda e faixa etária.

Considerando o fator climático, o fato de os surtos obedecerem, regra geral, à sazonalidade, leva-nos a considerar que a baixa umidade do ar, em geral coincidente com baixas temperaturas, teria um papel inicial na fisiopatogenia da DM. Já se relatou que, no “cinturão africano da meningite” em época fria e seca do ano, quando a umidade é muito baixa, predominam outras infecções de porta de entrada respiratória além da DM⁵⁴. Essas infecções podem também constituir mecanismos facilitadores de maior disseminação do meningococo^{99, 127}. Contudo, associações como a ocorrência de viroses respiratórias, por si conseqüentes à maior proximidade entre as pessoas no inverno, requerem melhor avaliação. Em nosso trabalho não verificamos associação entre número de habitantes por domicílio e frequência de DM.

Defende-se que a queda da umidade, levando à isquemia da mucosa da nasofaringe, porta de entrada do germe, acarretaria alterações no endotélio vascular com conseqüente diminuição local da resposta inflamatória celular e, possivelmente, de IgA secretória, além de soluções de continuidade, com quebra, portanto, da barreira natural à penetração sistêmica da bactéria. O comprometimento dessa barreira se acentuaria, provavelmente, em presença de infecções agudas de vias aéreas superiores^{99, 127} e de deficiências nutricionais (avitaminoses, disproteinemias, etc.)¹⁵⁷ mais evidenciadas em crianças, capazes de repercutir sobre os mecanismos específicos e inespecíficos de defesa e que se agravariam por associação dessas causas. A ocorrência da doença dependeria, também, dos contatos anteriores com o meningococo e com antígenos de reação cruzada^{59, 204} que induziriam à produção de anticorpos na ausência de fatores capazes de alterar essa resposta; poderia depender, ainda, da vacinação polissacarídica, cuja atuação se associa à imunidade humoral e não à celular⁶².

GRIFFISS²⁵¹, em seu modelo hipotético de DM, admite que a ocorrência de casos derive da competição entre IgA induzida por antígenos comuns de enterobactérias circulantes e IgM antimeningocócica, nas infecções concomitantes por esses agentes; justifica assim, pelas baixas condições de saneamento básico propiciando infecção por enterobactérias, maior frequência de DM nos locais de maior pobreza. Supomos que esse mecanismo possa ser agravante, mas não responsável por processo epidêmico, a não ser que duas epidemias se superpussem

- de enterobactérias de reação cruzada e de infecção recente por novos sorogrupos ou sorotipos de meningococo. Contudo, apenas a baixa umidade do ar regular e a subnutrição “habitual” não justificariam o aumento epidêmico de casos se não aumentasse também o número de suscetíveis expostos ao meningococo; pois, nos não imunes o desenvolvimento da doença estaria ligado à infecção recente de indivíduos, sem contato prévio e sem condições adequadas de defesa naquele momento, e não ao estado de portador atual ou anterior, durante o qual já se teriam produzido os anticorpos protetores.

Dentro do mesmo raciocínio, alguma eventual modificação no comportamento da umidade relativa do ar com baixas mais acentuadas e/ou surgimento de grave crise social, poderiam, talvez, ao desequilibrarem o sistema ecoepidemiológico, constituir fatores suficientes para o desencadeamento de surtos, independentemente da mudança de cepa e/ou elevação do número de bactérias circulantes. Estas modificações, por outro lado, numa população bem nutrida e vivendo em condições satisfatórias, de certo não levariam à superação do limiar endêmico, provavelmente pela boa resposta celular em nível de mucosa, que seria menos sensível também à ação da baixa umidade atmosférica. Nesse grupo, ligado à maior renda, os casos de doença possivelmente se restringiriam aos indivíduos com deficiência imune, de ordem genética, ou eventualmente transitória, associada a condições intercorrentes.

Em relação a condições socioeconômicas, idade e sexo, sua influência na morbidade epidêmica da DM fora questionada no presente estudo devido a algumas observações precedentes, tais como:

- Maior número de casos internados no Hospital Universitário de Londrina, que representou 97% dos pacientes durante a epidemia, em sua maioria correspondente a previdenciários do Fundo Rural - FUNRURAL e não previdenciários¹⁸⁸, portanto, pertencentes a um grupo economicamente mais desfavorecido;
- Ocorrência excepcional de DM entre a população de origem japonesa¹⁸⁸, cujo padrão socioeconômico, ao que supomos, é relativamente elevado. Neste sentido, conforme levantamento que efetuamos, os alunos de origem nipônica constituíam, à época, 21% do total de matriculados na Universidade

Estadual de Londrina, enquanto a população da mesma origem correspondia a 7,2% do total do Município¹⁸⁸. Nesta população, os hábitos coletivos são muito frequentes, intradomiciliares ou relativos a atividades associativas²³⁰, estando assim mais exposta ao fator aglomeração, porém quanto a seus costumes alimentares, não diferem muito da população não nipônica de nível econômico semelhante²⁷⁰;

- Morbidade excessivamente alta entre lactentes e pré-escolares¹⁸⁸, considerando que, em relação à desnutrição, é uma faixa etária que também paga um ônus desmedidamente maior em relação aos outros grupos, sendo possível questionar se estaria essa alta morbidade vinculada à deficiência da resposta imunocelular, por sua vez associável a um mais baixo padrão nutricional da população mais atingida.

É de observação constante o predomínio da DM nos mais baixos grupos etários, mas acima dos 6 meses de idade, após a perda dos anticorpos maternos. No Município de Londrina, 80% dos casos ocorreram até os 14 anos²⁵⁸. O estudo das correlações indicou que, provavelmente, a associação da doença com baixa renda foi derivada, em boa parte, do predomínio da morbidade na população de crianças pela coincidência de maior proporção de menores de 14 anos na população de menor renda, mas, em parte também, devida primariamente ao nível de renda.

A baixa frequência da morbidade observada entre os adultos obedeceu à regra. Nesta população costuma ser elevado o nível de anticorpos antimeningocócicos; ANDERS & DEAL⁷⁷ referiram, de 80% de adultos são com anticorpos, a raridade da doença também entre os 20% sem anticorpos. Entretanto, níveis semelhantes foram determinados em escolares, também fora de surtos, por LOMBOS & BOURGON¹⁴⁵.

Entre lactentes e estendendo-se aos menores de 5 anos, em que a DM predomina, o nível de anticorpos tem-se mostrado sempre menor^{92, 108, 128}. Isto certamente está relacionado à perda dos anticorpos maternos a par de um convívio social ainda reduzido. É possível que essas crianças adoeçam com maior frequência quando expostas ao agente infeccioso não só por insuficiente nível prévio de anticorpos, mas, principalmente, por menor condição de resposta

imune, do tipo humoral, ao antígeno polissacáride. Esta resposta, porém, surge progressivamente com a idade, de forma natural, conforme está determinado. Assim, GOLDSCHNEIDER, GOTSCHLICH & ARTENSTEIN^{58, 59} observaram entre crianças de 2 a 12 anos aumento normalmente crescente - 5% ao ano - da presença de anticorpos bactericidas no soro.

A resposta imune celular à DM, uma vez admitida^{218, 229}, poderia também ser mais baixa entre as crianças pequenas, principalmente se afetadas pela desnutrição, nelas mais frequente e mais grave.

FAUCON & ZANNOTTI⁶⁸ creem que uma epidemia se interrompe quando a imunidade coletiva atinge um grau suficiente para limitar o número de suscetíveis e a duração do tempo de portador. Mas, por outro lado, não sabemos precisamente em que proporções adoecem os adultos e as crianças previamente desprovidos de anticorpos, mas apenas que esta condição, rara em situação endêmica, eventualmente se pode tornar várias vezes mais frequente, e responder pelo aumento epidêmico dos casos.

A questão poderia equivaler de certa forma ao que ocorre nas populações mais ou menos uniformes de bem nutridos recrutas americanos ou europeus, em que são muitos os que adquirem a infecção subclínica em relação aos raros que apresentam DM. Mas, por que estes adoecem?

Têm-se associado formas graves, ou DM de repetição, à ausência de elementos da resposta imune humoral de ordem genética^{49, 107, 169, 222, 259}, considerando-se mesmo que, embora não se evidencie imunodeficiência determinável na maioria dos pacientes, a existência de doença deve-se ligar à incompetência do sistema imune, embora tênue e específica¹⁶⁹.

O predomínio da DM no sexo masculino, principalmente em crianças e em particular nas de 0 a 1 ano, comprovaram em Londrina, mesmo de forma indireta, o caráter genético de suscetibilidade à moléstia associada ao sexo¹⁸⁸. A predisposição genética, familiar ou ligada ao sexo, seria, talvez, fator preponderante na ocorrência endêmica dos casos. Mas, o aumento da circulação do agente aumentaria a chance de infecção de um maior número de indivíduos com deficiência genética justificando certo aumento, difícil de precisar, do número de casos.

Ao que tudo indica, a resposta imune na população é proporcional à faixa etária estando ligada à sucessão de estímulos antigênicos de efeito anamnóstico. Refere-se, no adulto, imunidade resultante do estado de portador em 92% específica à cepa homóloga e em 87% à heteróloga, medida por anticorpos bactericidas do soro⁵⁰.

É possível admitir que todos aqueles que adoecem, configurando epidemias, sejam selecionados por alteração ou insuficiência, não só congênita, mas principalmente adquirida, dos mecanismos de defesa ao agente etiológico, ainda mais se admitindo que esses mecanismos também sejam de natureza celular; e assim, um conjunto de fatores propiciadores.

Quanto aos estudos de portador, aglomeração e outras interações, esses dados certamente devem variar com o tipo de comunidade e, num mesmo grupo social, com a faixa etária, esta, provavelmente associada com mecanismos de exposição e seleção natural.

Ressaltamos que não se definiu ainda relação clara e muito menos correlação numérica entre proporção de portadores e ocorrência de surtos, cujas divergências observadas podem decorrer das diferenças de metodologia e contextos das pesquisas.

A morbidade por DM já foi relacionada diretamente a uma maior densidade demográfica ou domiciliar^{34, 74}, tendo-se afirmado ser a doença menos frequente na zona rural, ou até que não existiria ali em forma epidêmica; entretanto, diversos estudos não confirmaram tais relações.

No Município de Londrina verificáramos, previamente, epidemia de considerável morbidade na zona rural, embora menos elevada que na urbana, grande predomínio da doença até a idade de 14 anos e baixa frequência entre nipônicos e descendentes¹⁸⁸, justificando esses achados, a investigação efetuada de portadores nesses mesmos grupos. Lamentavelmente, não pode ser feita uma avaliação longitudinal das taxas de portadores, o que propiciaria correlação mensal com o número de casos.

A verificação da correspondência significativa dos sorogrupos A e C em pacientes e portadores, assim como da menor relação paciente/portador nos grupos de nipônicos e de adultos não nipônicos, sugerem possível relação direta entre taxas de doentes e de portadores, pelo menos no momento do ápice epidêmico.

MUNFORD e col.¹²³ verificaram, em São Paulo, que famílias grandes, com maior número de crianças pequenas, apresentaram mais alta frequência de portadores e de casos de doença, atribuindo isso ao ajuntamento domiciliar. Na epidemia de Londrina, porém, não houve relação significativa entre número de casos e de habitantes por residência. Ali, nos setores mais pobres, as famílias não foram significativamente mais numerosas, embora houvesse maior frequência de DM. Não foi avaliada, porém, a relação entre número de habitantes e número ou tamanho de cômodos, que também refletiria aglomeração domiciliar.

Parece-nos fácil aceitar que numa população mais ou menos estável, incluindo focos de ajuntamento, esta condição embora facilitando a mais rápida transmissão de um novo sorogrupo ou sorotipo possivelmente introduzido na comunidade, levaria, por outro lado, à maior frequência de imunidade humoral cruzada com outras bactérias ou outros sorogrupos de meningococo. Tal condição, entretanto, não impediu que a DM predominasse nas populações de menor renda. Ao contrário, o baixo nível social, ao que tudo indica, representou um fator agravante da morbidade por associar-se à maior população de crianças e, talvez, por contribuir à maior exposição ao meningococo e à diminuição da defesa orgânica ligada a condições de nutrição e infecção intercorrentes.

Na epidemia de Londrina os japoneses e seus descendentes, assim como as populações das áreas de maior nível socioeconômico da cidade, foram menos atingidos pela doença. Entretanto, dos nipônicos deduz-se que sejam socioeconomicamente mais diferenciados que a população não nipônica em geral²⁷⁰, mas que, com número médio de filhos elevado^{220, 231} tendam a viver de forma mais aglomerada; de forma semelhante, alguns setores administrativos de Londrina (setores 9, 10 e 34, por exemplo) nos quais, diferindo da tendência geral, a população de crianças e o nível econômico foram concomitantemente altos ou médios, tiveram também baixas taxas de morbidade.

Tais observações fazem pensar que fatores considerados predisponentes à DM, como baixa idade (compatível com baixo nível de anticorpos protetores) e aglomeração (favorecedora ao aumento de portadores, e ligada a predomínio familiar de crianças, a creches, a prestação de serviços militar ou a outras condições), se não estiverem associados à baixa renda, não levarão à morbidade elevada; não o fará também, isoladamente, a baixa renda, em que pode estar implícita a condição

de aglomeração, mesmo na ausência de considerável população de crianças.

Já o frio, que poderia predispor à aglomeração, conforme se pensa ao associá-lo à DM, não tendo se correlacionado à morbidade por essa doença na epidemia de Londrina, possivelmente não levou ao aumento significativo das condições de ajuntamento familiar, que devem, ali, existir ou não, independentemente dos meses frios. Nestes, com frequência considerável, se verificaram taxas baixas de umidade relativa do ar, fator, em si, talvez mais importante que a aglomeração na predisposição ao surto de DM.

Dir-se-ia, contudo, que, na vigência de: pobreza, elevada proporção de crianças e baixa umidade atmosférica, quanto maior a circulação de cepas patogênicas, possivelmente maior será a chance da doença. Entretanto, em locais onde uma ou todas aquelas condições faltem, mesmo em presença de maior circulação do agente, é possível que predominem os portadores sobre os doentes, aumentando os imunes na comunidade.

Quanto à vacina polissacarídica antimeningocócica A + C, na epidemia de Londrina, mostrou-se capaz de proteger 70% dos vacinados e 56% da população no Município, após cada campanha. Isto significa que evitou cerca de 330 casos e 50 óbitos por DM.

A falta de proteção dos 30% que adoeceram se poderia dever, em parte, à relativa baixa imunogenicidade do antígeno disponível e, em parte, corresponder àqueles que, sem motivo aparente, respondem mal a esse estímulo antigênico. Nesse sentido, WHITTLE¹⁶⁹ e col. apresentaram interessantes resultados vacinando com polissacáride meningocócico do sorogrupo A e toxoide tetânico, 29 ex-pacientes de DM por esse sorogrupo, 26 parentes próximos e 39 não familiares, todos adultos; verificaram que enquanto as respostas ao toxoide não divergiram nos três grupos, os ex-pacientes e seus irmãos mostraram níveis significativamente mais baixos de anticorpos hemaglutinantes específicos contra a vacina antimeningocócica.

Vimos que, na faixa de 3 meses a 2 anos a proporção de casos de DM, após a 2ª campanha, aumentou. Desconhecemos, ao certo, as causas disso, aventando, porém, a possibilidade de inibição imunológica por uma eventual segunda dose do antígeno, admitida em relação ao polissacáride C^{108, 136, 181}.

Por outro lado, BINKING & BAND²⁴⁷ referem que em Bamako, Mali, na África, a letalidade foi menor em vacinados que adquiriram a DM em relação a não

vacinados. Esta experiência difere da nossa em Londrina em que não observamos diferenças clínico-laboratoriais entre casos confirmados de DM em vacinados e não vacinados atendidos no Hospital Universitário durante o surto da doença¹⁶⁴; também pudemos demonstrar, no presente trabalho, que na população geral do Município, as taxas médias de letalidade, nos períodos pré e pós-campanhas, foram iguais - de, respectivamente 16,74 e 16,71% (Vide Anexo I.2).

Verificamos ainda que, após as campanhas de vacinação, os casos de DM entre os vacinados, embora continuando com predomínio moderado nas áreas de menor renda, não se correlacionaram ao nível econômico, ou seja, que a ausência de resposta à vacina antimeningocócica ocorreu indiferentemente aos extratos socioeconômicos. Essa observação está de acordo com a hipótese de que a imunidade humoral, induzida por vacinas em geral, independeria das condições nutricionais e, assim, do padrão socioeconômico, considerando-se os desnutridos capazes de produzir resposta, e até mais intensa, em nível humoral¹⁵⁷. Especificamente em relação à vacina antimeningocócica estes estudos são incipientes. Contudo, WEIBEL e col.¹⁶⁸ observaram níveis mais baixos de anticorpos pós-vacinais em porto-riquenhos em relação a americanos, embora MORENO e col.²⁵⁶, no Chile, não encontrassem diferenças de resposta sorológica à mesma vacina entre escolares de escolas públicas e privadas, nem quanto ao sexo.

Mais difícil explicar por que a baixa umidade do ar deixou de se correlacionar ao aumento da doença nos períodos pós-vacinações, enquanto a renda manteve, embora com menor força, sua associação com morbidade.

Isso sugere que o fator social possa ter sido mais importante que a baixa umidade do ar na evolução do processo epidêmico de Londrina, embora ambos possam ter interferido no desencadear do mesmo, isolados ou associadamente.

Ao que parece, para dada população, haveria um ponto ótimo de deflagração de um processo epidêmico correspondente à conjunção de eventos favorecedores coletivos - climáticos e sociais; com aumento talvez concomitante de circulação do meningococo participando do eclodir do processo; disto decorreria elevação do número de doentes e ainda de portadores. Os mesmos fatores associados facilitariam a propagação da doença e a sua manutenção em números elevados

até o esgotamento de grande parte dos suscetíveis; a partir daí, decorreria queda progressiva dos casos clínicos com aumento, e estabilização a seguir, da relação portador/doente.

A literatura refere que os períodos interepidêmicos seriam, em média, de 6 a 12 anos, correspondentes ao crescimento dos não imunes na população em decorrência da menor exposição ao meningococo^{12, 219}. Isto estaria ligado, evidentemente, à queda da incidência da doença e da taxa de portadores. Admitimos que essa fase possa permanecer por tempo proporcional não só ao surgimento e crescimento dos novos suscetíveis até um nível crítico, mas à conjunção desta situação com os outros fatores favorecedores.

Campanha de vacinação antimeningocócica atuaria acelerando o processo de esgotamento dos suscetíveis, mas a proteção por ela conferida, medida pela duração do nível de anticorpos bactericidas em vacinados, não ultrapassaria, em média, a 12 meses^{140, 226, 227, 256}. Provavelmente não interfira no nível de portadores e, neste sentido, predominam os achados^{65, 203, 223, 225}.

Assim, seriam necessários à produção epidêmica de DM não só o empobrecimento progressivo da população, não só o fator climático favorável e, certamente, não só o aumento de não imunes, nem a crescente exposição ao agente da doença; mas à interação de todas essas condições, e outras talvez que não conseguimos alcançar, atuando com diferentes pesos, nos diferentes grupos populacionais. Além do mais, ao se implantar um surto, a dinâmica do seu curso - sua distribuição e intensidade - certamente estará preferencialmente associada aos perfis sociais preexistentes.

Em nosso estudo, a vacinação antimeningocócica certamente interferiu em algumas dessas condições durante o processo epidêmico que, porém, não logrou interromper. Evidentemente a vacina polissacarídica, ainda a única disponível, embora distante do ideal teve papel considerável no controle da epidemia de Londrina, mesmo não tendo sido utilizada precocemente, nem planejada para cobrir a totalidade da população.

Lamentavelmente, frente a um processo epidêmico, não podemos contar com nenhuma outra arma profilática, embora CHESTER e col¹⁷³, em 1975, descrevessem um surto inicial de DM por meningococo B sensível à sulfa, numa

comunidade rural do Alabama, Estados Unidos, debelado pelo uso de sulfadiazina em massa. Neste caso, os portadores diagnosticados antes do uso da droga, numa amostra da população, tornaram-se negativos 3 semanas após; tratava-se, porém, de uma comunidade de apenas 1.000 habitantes e considerada “semifechada”, em que o baixo custo admitido do empreendimento se deveu ao uso de droga que, além de eficaz, no caso, é barata e de poucos efeitos adversos. Entre nós, os meningococos isolados são, provavelmente, sulfa-resistentes¹³³, para os quais as drogas atualmente mais efetivas - minociclina e rifampicina - não devem ser indicadas para o uso em massa nos países em desenvolvimento²⁶⁹.

Em coerência com os dados considerados justifica-se a vigilância epidemiológica estreita, principalmente das populações mais carentes. A indicação da vacina, visando a uma cobertura completa, deverá ser feita, se possível, antes da superação do limiar endêmico, quando da detecção do aumento progressivo de casos pelo mesmo sorogrupo, ou sorotipo, principalmente se procedentes de faixas socioeconômicas mais baixas e em vigência de períodos de queda prolongada da umidade do ar. Para isso, seria fundamental a existência não só de um laboratório central de referência em nível nacional, mas, com função de coordenar o trabalho de diagnóstico etiológico das meningoencefalites purulentas e realizar estudos amostrais de portadores nas diferentes regiões do País, com determinação de sorogrupos e sorotipos.

No Município de Londrina, os anos que se seguiram ao processo epidêmico de 1973 - 1975 apresentaram, progressivamente, baixos níveis de endemicidade. No entanto, nesse mesmo período, como se sabe, foi caindo, ainda mais, o poder aquisitivo das classes sociais menos favorecidas e, paralelamente, as condições climáticas favoráveis devem se repetir anualmente.

Recentemente, porém, em maio de 1984, lá se caracterizou o início de um surto, a partir novamente da população mais pobre^g. É possível que para isso tenham contribuído aumento da pobreza, crescente em todo o País, época do ano,

g. Informação pessoal do Dr. Lúcio Tedesco Marchese, 1984, Secretário de Saúde e Bem-Estar Social do Município de Londrina.

quando o frio certamente se acompanhou de baixa umidade, e, em se tratando dos mesmos sorogrupos do processo anterior, a queda da imunidade residual da população após o término da última epidemia - 8 a 9 anos - dentro, pois, do prazo médio, ciclicamente admitido entre os surtos.

Segundo informações, porém, predominou o sorogrupo B nos poucos casos que tiveram este diagnóstico. Todavia, admitimos que a diminuição ou a ausência de anticorpos, na maioria dos indivíduos, não levaria a doença a proporções epidêmicas, na ausência dos demais fatores. Nesse processo, a vacina antimeningocócica A+C foi aplicada muito precocemente, antes mesmo da evidenciação do sorogrupo responsável, visando a uma cobertura de 100% das pessoas do Município acima de 6 meses de idade. Não dispomos, porém, de dados sobre a evolução do surto.

Continua, portanto, clara a necessidade de investimento na produção de uma nova vacina mais imunogênica abrangendo os diversos sorogrupos ou sorotipos de *N. meningitidis*, considerando-se os indícios de que a seleção dos sorogrupos não vacinais, atribuída à vacina mono ou bivalente^{79, 210}, mas que também poderá ocorrer com a tetravalente, possa tornar-se um sério problema pelo potencial epidêmico que lhes é inerente.

Historicamente, a literatura científica mostra que temáticas abrangentes como dos processos de produção de doença, cujo conhecimento dificilmente se esgotará, requerem vasta pesquisa reunindo propostas que vão se completando, ou convergindo, às vezes por caminhos sinuosos, ou até por retornos alvissareiros. No caso do estudo da doença meningocócica, para sua maior efetividade em relação ao conhecimento e controle da doença, implica investigação sistemática multidisciplinar, e, no estabelecimento da dinâmica do processo, integrada com sistemas de Vigilância clínica, laboratorial e epidemiológica.

D - CONCLUSÕES

1. Dos fatores climáticos estudados no Município de Londrina, PR, umidade relativa do ar, temperatura, oscilações de temperatura e pluviosidade - apenas a umidade relativa mínima se correlacionou, de forma inversa, com a morbidade e a mortalidade por doença meningocócica epidêmica. A letalidade não se associou, significativamente, a nenhum desses fatores.
2. Dos fatores socioeconômicos investigados na cidade de Londrina - renda familiar, idade, habitantes por domicílio, tempo de moradia, grau de instrução e densidade demográfica - observou-se correlação inversa da renda e da faixa etária abaixo de 14 anos com morbidade e mortalidade geral. As associações de cada um, destes dois indicadores de doença com os demais socioeconômicos foram secundárias, dependentes da renda ou da idade. A letalidade não se associou significativamente a nenhum dos indicadores socioeconômicos estudados.
3. Dos grupos etários analisados, observou-se correlação inversa entre renda familiar e morbidade apenas na faixa de 1 a 14 anos, não se verificando correlação nas faixas de zero a 1 ano e acima de 14 anos.

CONCLUSÕES

4. Os setores da cidade de Londrina, agrupados conforme sua localização, apresentaram, em média, queda progressiva da morbidade e mortalidade da periferia para o centro, enquanto se elevaram, no mesmo sentido, a faixa etária, a renda familiar, o tempo de moradia, o nível de instrução e a densidade demográfica. A letalidade e a média de habitantes por domicílio apresentaram distribuição irregular pelos setores.

O inquérito de portadores de meningococo em nasofaringe de 363 indivíduos do Município, realizado próximo ao acme epidêmico, resultou em 17,4% de positividade.

5. Não se observaram diferenças estatísticas nas taxas de portadores conforme procedência hospitalar, urbana ou rural, sexo, antecedente de doença meningocócica e tipo de contato com paciente.

6. O isolamento do meningococo do sorogrupo C predominou tanto em portadores - 61,3% - como em pacientes - 78,3% - sem diferença significativa, enquanto o sorogrupo A ocorreu em 9,7% dos portadores e em 21,7% dos pacientes, também sem diferença estatística, durante estudo no acme epidêmico. Esses dados demonstram relação etiológica entre portador e paciente.

7. Observaram-se diferenças significantes nas proporções de portadores entre escolares (5 a 15 anos) - 23,7%, e adultos - 12,4%, e entre indivíduos de origem nipônica - 12,4%, e não nipônicos - 22,4%. Neste caso, pelo predomínio dos portadores escolares não nipônicos, de 36,1%, em relação aos escolares nipônicos, de 8,5%.

As taxas gerais de morbidade nos grupos populacionais correspondentes foram de 25/100.000 em escolares, 6/100.000 em adultos, 3/100.000 em nipônicos e 13/100.000 em não nipônicos, sendo de 27/100.000 em escolares não nipônicos e zero/100.000 em escolares nipônicos. Essas observações sugerem relação direta entre frequência de portadores e de doentes.

8. Admitindo os portadores como possíveis amostras populacionais, a relação paciente/portador durante período de 2 meses, no pico epidêmico,

CONCLUSÕES

foi de 1/1.600 na população geral, de 1/948 entre escolares e 1/2.067 entre adultos. Nos indivíduos de origem nipônica a relação foi de 1/4.133, sendo nula entre os escolares desse grupo, e nos não nipônicos de 1/1.692, sendo de 1/1.337 entre seus escolares.

Esses achados, possivelmente, devem refletir a provável diferença de suscetibilidade à doença das populações consideradas.

9. A eficácia da vacina antimeningocócica A + C nos vacinados, no Município, excluídos os menores de 3 meses de idade, foi de 70%, após a primeira campanha, e de 72%, após a segunda.

10. A tendência evolutiva esperada da epidemia, independentemente das vacinações, seria a de crescer 1,6 vezes, em média, nos 15 meses que se seguiram à realização das campanhas.

11. A efetividade das campanhas de vacinação na população do Município (de vacinados e não vacinados) foi de 57,2%, após a primeira campanha, e de 54,9%, após a segunda, sendo a cobertura vacinal de 80% em cada campanha.

A imunização polissacarídica não constitui, portanto, uma vacina satisfatória, mas, diante de um surto da doença, representa, até o momento, a única arma disponível em curto prazo.

12. A queda da morbidade no período pós-campanhas, no Município, assim como na cidade, foi, em média, de 31%, inferindo-se o mesmo para a zona rural.

Isso indica uma uniformidade na distribuição das vacinas e da resposta à imunização da população urbana e rural.

13. Dividido o período epidêmico em pré-campanhas (16 meses) e pós-campanhas (15 meses), as correlações da morbidade e mortalidade com umidade relativa do ar mínima, presentes na primeira fase, não se verificaram na segunda, tanto na população geral, como nos grupos de vacinados e não vacinados.

CONCLUSÕES

À redução do número crítico de casos e óbitos nesse período seria imputada a não demonstração de significância estatística com umidade do ar pós-vacinações.

14. Os índices de morbidade geral, nos setores, correlacionaram-se com a proporção de crianças abaixo de 14 anos, tanto antes, como após as vacinações, em vacinados e não vacinados.

Essas observações reforçam a importância da participação da faixa etária na morbidade geral por doença meningocócica.

15. No período pós-vacinação, o nível de correlação entre morbidade e renda, tornou-se menor, porém ainda significativo na população geral, e entre os não vacinados, e não significativo entre os vacinados.

Esses dados mostram que, embora a vacinação tenha contribuído para diminuir a ocorrência da doença na população de menor nível econômico, os não vacinados predominaram na população mais pobre apesar da uniformidade considerada na distribuição da vacina, porém, possivelmente, menos buscada entre a mesma.

16. Os fatores que interferiram na ocorrência epidêmica da doença meningocócica, numa comunidade aberta, foram múltiplos e diversificados, representando-se pela composição etária da população, renda familiar, umidade relativa do ar mínima e, provavelmente, nível de portador de meningococo.

Assim, a doença epidêmica poderia deixar de ocorrer com o desenvolvimento socioeconômico global da comunidade, aí incluída a prevenção vacinal. No médio prazo, seria limitada por uma vigilância epidemiológica adequada, envolvendo a capacitação profissional para o diagnóstico clínico e o tratamento precoce, e de serviços para diagnóstico bacteriológico, com sorogrupagem e sorotipagem de meningococo, possibilitando a aplicação oportuna da imunização indicada, além de contribuir para o melhor conhecimento da doença.

E - ABORDAGEM CRONOLÓGICA DA BIBLIOGRAFIA

Sem a pretensão de esgotar a literatura, pretendemos documentar o conhecimento evolutivo ligado à epidemiologia da DM, para melhor delinear a constelação de dúvidas que permeiam esse conhecimento através do tempo.

E1) CAPÍTULO I – FATORES CLIMÁTICOS

Foi durante o inverno de 1805, Gênova, Itália, que ocorreu o primeiro surto de DM, descrito por Vieusseaux e ao que parece indubitável, conforme ROLESTON⁸.

Mais de um século decorrido, em 1919, ROLLESTON⁸ apresentou aprofundado estudo sobre a relação da moléstia com aspectos climáticos, partindo da observação de que cerca de 80% dos casos descritos na Inglaterra e País de Gales ocorreram nos primeiros seis meses do ano, reduzindo-se muito nos meses de verão. Considerava-se, então, a meningite meningocócica, como “doença de inverno”, na qual fatores meteorológicos, frio, vento, umidade, teriam uma influência definitiva, embora indireta, levando o frio e o vento à aglomeração de pessoas, donde decorreria aumento de portadores.

ROLLESTON, em sua revisão, citou diversos autores dos primeiros anos do século que observaram relações climáticas com a DM, muitas vezes contraditórios.

Assim, SOPHIAN, em 1905, referiu a concomitância do frio e da alta umidade com um surto de 2.180 casos de DM em Nova York; ROBERTSON & BUCHANAN, ao contrário, descreveram a epidemia de Leith, na Índia, em 1907, que ocorreu durante o frio com secura e poeira, admitindo que esta veiculasse o meningococo; COMPTON, em 1917, acreditava no surgimento da doença associada à súbita saturação da umidade atmosférica, chuvas e pouca variação de temperatura; SOPHIAN, 1913, e DOPTER, 1918, atribuíram a oscilações súbitas de temperatura surtos de DM, o que OLITSKY, 1918, observara durante a epidemia em Hong Kong, quando, porém, mencionou que umidade e chuvas não exerceram nenhuma influência; e NEWSHOLME, à mesma época, considerava que inverno e primavera favoreciam a incidência não só de meningite, mas também, de pneumonia.

Admitiu ROLLESTON, que os ventos, Este e Norte, e as baixas temperaturas, especialmente quedas súbitas e oscilações, reduziriam a resistência dos portadores expostos à infecção e induziriam à doença sistêmica; também que, a umidade atmosférica alta favoreceria a penetração do meningococo ao tornar a mucosa da nasofaringe mais esponjosa e permeável, facilitaria o crescimento da bactéria que não resiste à dessecação e, ao diminuir a evaporação, dificultaria a eliminação do germe.

Porém, aquele autor não identificou relações climáticas claras com DM em primorosa investigação do papel dos ventos, da temperatura e das oscilações de temperatura em 93 casos da doença. Para o estudo dos ventos — Norte e Este — determinou a direção desses, três dias antes e no dia da instalação da moléstia, concluindo, devido à variabilidade observada, pela falta de evidência de seu papel na doença. Em relação à temperatura atmosférica, observou discreto predomínio de casos nos meses de mais baixas temperaturas, não justificando a influência dessas. Na investigação das oscilações de temperatura, verificou nos três dias precedentes à instalação da doença as temperaturas diurnas e noturnas, admitindo como queda brusca a diferença de 10°F ou mais; esta queda se relacionou, porém, a somente 37 dos 93 casos estudados, não justificando lhe atribuir influência sobre esses. Do mesmo modo, a ocorrência associada dos ventos Norte e Este e baixas temperaturas não se correlacionou com aumento de casos.

O mesmo autor admitiu que tosse e infecção catarral predisporiam à infecção meningocócica, ou, ocorrendo em portadores de meningococo facilitariam a

propagação deste. No entanto, citou o *Advisory Committee of the Medical Research* o qual, a partir de estudos bacteriológicos realizados em 1915, considerou que, tendo a meningite e afecções catarrais à mesma prevalência sazonal, teriam entre si relação apenas fortuita. Discutiu, também, o papel admitido de infecções prévias — *influenza*, caxumba, sarampo e outras — como responsáveis por efeito depressor das defesas do indivíduo, predispondo-o à infecção meningocócica, e citou a ocorrência de caxumba e sarampo antecedendo a DM em 18 e 19% de 208 e 112 casos, respectivamente, estudados por HERRICK e MULLER & MARTIN em 1917.

NEAL e col., 1926¹⁰, apresentaram dados relativos à DM em Nova York, nos anos de 1910 e 1925, verificando que, dos 654 casos daquele período, 70% ocorreram nos meses de janeiro a junho, em proporções semelhantes nos dois trimestres.

ASSUMPÇÃO, 1929¹¹, no Brasil, relatou o predomínio de DM nos meses mais frios do período de 1920-28, correspondentes aos 2º e 3º trimestres de cada ano, nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro, durante os quais, comenta, caem também a umidade e as chuvas, referindo a ocorrência eventual do aumento de casos fora daqueles meses. Criticou as observações de COMPTON acerca do papel essencial da elevação da umidade na penetração sistêmica do meningococo e aumento do número de casos, acreditando ser “*assunto não bem estudado para que se dê tanto valor*”. Observou, ainda, que a letalidade e a mortalidade foram também maiores nos meses mais frios, de menor umidade e menos chuvas.

HEDRICH, 1931¹², descreveu a meningite meningocócica durante o período de 1913 a 1931 nos Estados Unidos, onde se incluiu uma onda epidêmica de vários anos, observando que o aumento de casos muitas vezes sucedeu ao médio inverno - março ou abril - e as menores frequências predominaram em outubro ou novembro.

Discute a existência de uma proporção entre picos de casos e sazonalidade, de maneira que, quando a onda epidêmica dobra em altura, tanto os casos do verão, como os do inverno aproximadamente também dobram, sendo isso melhor evidenciado em escala logarítmica comparada à aritmética.

SICÊ, ROBIN & BROCHEN, 1949¹⁷, sobre epidemia de DM no Sudão, em 1938, consideraram o provável efeito lesivo da baixa umidade (média mensal

entre 10 a 31,5%) sobre a integridade dos mecanismos de defesa nas mucosas respiratórias, além da frequência anormal dos ventos salinos e do calor (mínima térmica de 15° e máxima de 40,3°C).

HORWITZ & PERONI, 1944¹⁹, relataram que na epidemia do Chile de 1941-44, os casos de DM predominaram da metade do inverno até o final da primavera, isto é, nos meses de julho a novembro.

Esses autores, assim como PIZZI, 1944²¹, embora considerando, quanto ao mesmo surto, o frio como um aspecto favorecedor ao comportamento epidêmico da doença, admitiram que outros fatores tivessem concorrido de forma importante, como os de natureza socioeconômica ou imunobiológica.

GOVER, 1946²⁴, analisando a distribuição da DM nos Estados Unidos em 29 anos de observação - 1916 a 1944 - referiu que um ciclo sazonal se superpõe ao longo do movimento cíclico da moléstia; os picos de casos e também de óbitos corresponderam, em cerca da metade dos anos considerados, ao mês de março, e nos 50% restantes, a fevereiro e abril.

CARVALHO, 1951²⁸, no Brasil, estudou por cinco anos a incidência da meningite meningocócica no estado do Paraná, quando a doença se manifestou sob a forma de pequenos surtos; foram 267 casos, em 38 dos 80 Municípios existentes, nos anos de 1945-49. Os surtos no Paraná não fizeram exceção à regra, sucedendo-se em maior prevalência nos meses mais frios do ano — de maio a agosto, com um terço dos casos em julho e agosto que acusaram as menores temperaturas. Porém, correlacionando o número mensal de casos dos Municípios de Curitiba e Ponta Grossa, de maiores incidências, com as médias mensais de temperatura, umidade e pluviosidade, no período de cinco anos, verificou que, em Curitiba - 70 casos -, não houve correlação com temperatura e umidade, mas com pluviosidade, enquanto, em Ponta Grossa - 49 casos -, ocorreu correlação negativa com temperatura e positiva com umidade e pluviosidade.

FREYCHE, 1951²⁹, discute a sazonalidade da meningite meningocócica no mundo, “*de marcada distribuição climática*”, no período de 1939 a 1951. Assim, tomando dois grupos de países do hemisfério Norte — Nigéria, Alto-Volta, Sudão Anglo-Egípcio e Egito, de clima quente, e os Estados Unidos, Inglaterra e Gales, França e os Países Baixos, de clima temperado — observou que tanto no primeiro

grupo, como no segundo, os casos predominaram nos meses iniciais do ano, com picos entre fevereiro e abril e quedas em junho a novembro, resultando curvas semelhantes de distribuição.

Esse achado, segundo FREYCHE, é impossível tratar-se de coincidência fortuita, tornando-se de menor peso as hipóteses de que as ocorrências sazonais de DM, na África do Norte, estejam associadas aos ventos salinos, que agrirem a mucosa, e aos deslocamentos habituais das populações nas estações secas, que favorecem o ajuntamento, interrompidos pelas chuvas. Admite que esses eventos locais possam contribuir para o aumento dos casos, incomparavelmente mais frequentes nos países de clima quente, mas que essa influência seja negligenciável em relação a fatores sazonais, desconhecidos, porém comuns aos países quentes e temperados de comportamento idêntico no mesmo hemisfério e que se inverte ao ser cruzada a linha do Equador, como ocorre na União Sul Africana e Austrália. Acrescenta ainda que Uganda, país precisamente equatorial, não apresenta variação sazonal em sua curva de morbidade, cujas flutuações parecem incidentais.

O mesmo autor, porém, considera, como estabelecidos, outros fatores favorecedores à ocorrência de DM, tais como: sexo masculino, aglomeração, fadiga, migrações, idade e portadores de meningococo.

HEDRICH, 1952³⁰, por sua vez, fazendo menção a quatro epidemias nos Estados Unidos ao longo dos anos de 1915 a 1950, refere terem coincidido com êxodos rurais, motivados por crescimento industrial (1925 e 1935-36) e guerras (1918 e 1942-43), mas, também menciona a mais baixa frequência da doença em setembro e a ocorrência 4 vezes maior de casos no início da primavera.

WADDY, 1952³⁴, estabelecendo em gráficos e tabelas, os dados climáticos semanais de umidade e os casos registrados de DM da Costa do Ouro e da Inglaterra e Galles, por períodos variáveis de meses a ano e sem a utilização de outros métodos estatísticos, admitiu que o nível de ocorrência da doença parece inversamente proporcional ao nível de umidade, considerando que lugares de clima úmido são livres da epidemia.

Acredita que a baixa umidade do ar seja a principal condição favorecedora de infecções respiratórias, tanto na África tropical, onde são mais frequentes e a DM mais estudada, como nos países de clima temperado, onde são menos frequentes.

BARRETO, 1956³², estudando a DM em São Paulo, nos anos de 1940-44,

verificou a ocorrência de correlação negativa entre morbidade mensal por DM e temperatura média mensal, com 34% dos casos ocorrendo no inverno e 58,6% no inverno e na primavera.

SCHMID & GALVÃO, 1961³⁴, também em São Paulo, observando o comportamento epidemiológico da DM por tempo maior - 1938 a 1958 - no qual se incluíram dois períodos endêmicos (1938-44 e 1952-58) e um epidêmico (1945-51), verificaram que, nos três períodos, os casos predominaram de junho a outubro sendo julho o mês de maior incidência, com número dobrado de casos em relação a fevereiro, de mais baixa frequência.

Discutem o papel indireto do frio, propiciando a maior aglomeração, e da concomitância, nessa época, de outras infecções respiratórias, facilitando a disseminação do meningococo; fazem também referência a AYCOCK, que acredita na maior incidência da DM no inverno por aumento da suscetibilidade individual à bactéria nessa época.

ARCHIBALD, 1962³⁵, estudou a DM no cinturão sudanês, de 1955 a 1962, onde há muito se sabe ser prevalente na estação fria, verificando seu predomínio de janeiro a junho, com picos em março-abril, e menores taxas pluviométricas correspondentes a menor número de casos.

LAPEYSSONIE, 1963³⁶, em aprofundado estudo da DM nas savanas da África, a associa com fatores climáticos que incluem baixa umidade do ar e alta temperatura durante o dia com queda acentuada vespertina e noturna, nos meses iniciais da estação seca (em novembro e dezembro). Refere que há uma superposição da curva higrométrica com a distribuição endêmico-espóradica dos casos, que se multiplicam após quatro semanas da queda da umidade e diminuem em simultaneidade com a sua elevação, que precede as chuvas. No entanto, muitas vezes, as epidemias se restringem a áreas limitadas por regiões de igual clima e os surtos não se sucedem, anualmente, nas mesmas regiões.

BASTIN, 1966⁴⁰, revendo a epidemiologia da DM concluiu que, além das estações, outras causas favorecem a doença, como idade, sexo e outras que abalam a resistência do indivíduo; e que, embora *“várias explicações tenham sido propostas para elucidar o mecanismo das influências sazonais - umidade do ar, vento, poeiras que irritam a mucosa faríngea - é bem difícil precisar a responsabilidade de cada uma dessas perturbações atmosféricas”*.

FAUCON, 1968⁵³, em ampla abordagem do assunto, analisou, entre outras questões básicas, as causas das flutuações sazonais da DM. Admite as influências climáticas sobre a barreira rinofaríngea, além da predisposição, pelo frio, à aproximação das pessoas, uma vez que nem a virulência do meningococo nem a taxa de portadores, explicam por si, a eclosão de um surto. Acredita que, quando epidemias ocorrem na vigência de baixa taxa de portadores, se devem a aumento de indivíduos com alteração de barreira mucosa, condicionado por fenômenos climáticos.

LAPEYSSONIE, 1968⁵⁴, indo um pouco além considera fundamentais os fenômenos climáticos interagindo com a barreira nasofaríngea para o rompimento do equilíbrio da dinâmica do portador, vigente numa comunidade. E acredita que, por condições singulares, de ordem climática e social, a DM se apresenta na África Saheliana sob forma de violentos surtos, enquanto na América, Europa e África do Norte⁶³ mostra-se predominantemente endêmico-espórádica. As condições que considera, são: o frio — que leva as populações a se aglomerarem em recintos mal ventilados, favorecendo a transmissão do meningococo por perdigotos; e a baixa umidade do ar - que cai acentuadamente por período prolongado a partir de dezembro em todo cinturão africano da meningite, levando à secura da mucosa da rinofaringe com diminuição de sua capacidade de defesa. Nesses períodos, não só a DM costuma se apresentar sob forma epidêmica, mas também aumentam os casos de rubéola, pneumonia e outras infecções de porta de entrada respiratória.

BENNET & YOUNG, 1969⁵⁵, pela “*consistente variação sazonal*” da meningite meningocócica observada no período endêmico de 1960-69, nos Estados Unidos - com níveis mínimos de morbidade no verão e início de outono, passando a subir em dezembro ou janeiro e atingindo o máximo em fevereiro, março ou abril -, justificam como “*ano base epidemiológico*” da DM o período de setembro a agosto, conforme já considerara GOVER, 1946²⁴.

No entanto, a variação anual endêmica, em média, nos Estados Unidos (1961-66), foi somente de 1,18 a 1,77 por 100.000 habitantes e a ocorrência, como em geral se dá, mostrou-se variável num mesmo local de um ano a outro, predominando em populações militares com 10% dos casos.

FAUCON & ZANNOTTI, 1969⁵⁷ e 1970⁶⁸, descreveram a epidemia de

Marrocos de 1966-67, “país frio onde o sol é quente”, “país seco onde chove... às vezes”, de transição entre a África do Sahel e a Europa Mediterrânea, onde referem “quatro zonas de atividade de meningite dependendo, naturalmente, de condições climático-sócio-demográficas: mediterrânea, ocidental, oriental e meridional”, sem definir claramente os caracteres diferenciais. A cidade de Fés, no Norte, cidade encruzilhada, foi particularmente atingida, considerando-se a duração do período epidêmico de 14 a 16 semanas, como ocorre, classicamente, na África Saheliana.

A fase de eclosão da epidemia, acompanhada por determinações semanais de temperatura, umidade e domínio dos ventos, coincidiu com abaixamento da temperatura (mínimas abaixo de 10°C e máximas de 20°C), variação da umidade (que passou de 40-50% a 70-80%) e domínio do vento Este, seco, no curso do qual ocorreram quedas da umidade. No entanto, os autores considerando como ideal o climograma médio de país temperado, que inclui temperaturas entre 2 a 20°C e 70 a 80 graus higrométricos observaram semelhante quadro climático na cidade de Fez no ano da epidemia, não podendo dizer que o rigor do clima a tenha favorecido. Admitem, porém, que “causas facilitadoras, tais como a queda da temperatura e o aumento da umidade, coincidindo com as festas de Ramadan”, nas quais ocorrem movimentos e aglomeração de populações, foram responsáveis por maior contaminação e, em decorrência, pela epidemia de DM.

KENT, 1970⁷⁴, estudou o padrão da DM em 11 países do cinturão africano da meningite e na região do Este do Mediterrâneo. Na África, o “pico da doença no período de ar seco aponta ao aspecto provavelmente importante representado pela secura da mucosa nasofaríngea no desenvolvimento da infecção meningocócica manifesta”, embora ao Sul do Sudão, ao contrário do Norte, a transmissão ocorra durante as chuvas e pare com a diminuição destas.

Na região Este do Mediterrâneo, a DM, endêmica em quase todos os países, é mais frequente no final do inverno e início da primavera com aumento de casos no mês de abril, geralmente. No decorrer do ano, o clima é variável, com verão quente e seco e inverno frio; nesta época, a queima habitual de madeira, principalmente, ou de carvão de pedra, para aquecimento, pode contribuir para a irritação da mucosa da nasofaringe.

REY e cols, 1972⁹⁰, estudando meningites bacterianas em Dacar, Senegal

- 1.052 casos no período de janeiro de 1965 a abril de 1970 -, cidade que se situa ao lado do cinturão da meningite, consideraram que, pela umidade de seu clima, próximo do mar e atingido por precipitações de 400 a 1000 mm anuais, se encontra, a princípio, ao abrigo das epidemias de DM. Esta se apresenta de forma endêmica durante todo o ano, porém com claras recrudescências em março-abril, meses correspondentes ao final da estação seca. Já as meningites pneumocócicas são mais frequentes e predominam durante toda a estação fria, de dezembro a maio.

KNIGTS, 1972⁹⁴, discutiu o significado variável do clima e atmosfera, com base em diversos pesquisadores, ao rever alguns aspectos relativos à epidemiologia da DM em seu estudo de portadores na Nova Zelândia. Admite que variações sazonais observadas na incidência da DM não dependem da prevalência aumentada de portadores de meningococo e relata que, ali, a doença predomina também nos meses de inverno e primavera - de julho a dezembro - tanto em período endêmico como epidêmico, com níveis mínimos em abril.

GENDRON, 1972⁹², estudando clinicamente a DM no meio rural do Alto Volta fez referência a surtos violentos que lá ocorrem, a cada 2 a 3 anos, em plena estação seca, isto é, março-abril.

FRAZER, THORNSBERRY & FELDMAN, 1972⁹⁰, salientaram o aumento epidêmico dos casos de DM nos Estados Unidos no ano de 1971, com elevação significativa no final do inverno e início da primavera.

SERRE-BOISSEAU, 1973¹¹¹, relatou o aumento de casos de DM na Europa, de 1968 a 1972. Particularizou a França onde, de forma muito evidente, os picos se definem nos meses de inverno-primavera, com diminuição da incidência no período estival permitindo, através de cálculos de coeficientes sazonais, certa previsão de surtos. Considera de interesse a pesquisa de correlações com um ou vários fatores climáticos.

ALTMANN, 1973¹⁰⁰, correlacionando estado de portador com meses do ano, entre recrutas, admitiu que a proporção de portadores pode ser menor no verão do que no inverno-primavera.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), 1973¹⁰⁹, em revisão sobre DM, reforçou a conceituação da importância do clima, através da baixa umidade, atuando sobre condições da nasofaringe, e através da baixa temperatura, propiciando a aglomeração e o conseqüente aumento da transmissão do meningococo. Também

os relatórios da OMS sobre a doença na Inglaterra, cobrindo o período de 1955 a 1974 nos quais se incluíram alguns surtos, indicaram uma relação sazonal definida, com predomínio dos casos de janeiro a abril e menor número em setembro, regra geral.

MORAIS e col, 1974¹³⁰, no Brasil, verificaram que nos anos epidêmicos de 1971-72 em São Paulo, os picos de incidência de DM corresponderam ao período de julho a dezembro em cada ano, mas comentam que a variação sazonal foi pequena, embora os níveis mais altos de morbidade tenham sido no inverno. Não se realizaram correlações diretas com temperatura, ou outros dados climáticos.

Le LIGUELLOUX, 1974¹²⁹, reviu a epidemiologia da DM considerando a África e os países temperados. Considera que a DM epidêmica se caracteriza por sua forma caprichosa e imprevisível de aparecimento em que, mesmo obedecendo à conhecida prevalência multianual e sazonal, é difícil de prever quando ocorrerá e até onde se estenderá. Toma como elementos epidemiológicos básicos da cadeia: “o agente patógeno” e a “receptividade”. Esta diz respeito à passagem, mal explicada, do estado de portador ao de doença que acredita ligado, por sua vez, aos fatores do germe, imunitários e gerais, e estes incluindo os climáticos e individuais. Os primeiros corresponderiam ao frio, nos países temperados, e à secura do ar nos países tropicais, concorrendo diretamente para a fragilidade das defesas nasofaringeanas e favorecendo a frequência de afecções virais; admite também a interferência das estações sobre o modo de vida das populações rurais africanas seminômades, associadas a seus deslocamentos ou ajuntamentos. Os fatores individuais, que considera favorecedores à doença, são “a fadiga, a estafa e a adaptação”.

No Brasil¹⁴¹, durante o processo epidêmico em torno de 1972-75, que atingiu um grande número de estados brasileiros e, ao que parece em maiores proporções as regiões Centro-Oeste, Leste e Sul, também é referida uma elevação da frequência de casos a partir do mês de junho em vários estados, em coincidência com os meses frios.

JACOBSON, 1975¹⁴⁴, avaliando as tendências do ano epidemiológico de 1974 nos Estados Unidos, mostrou mais uma vez o predomínio da doença (endêmica) de janeiro a maio, com 61% dos casos.

BELCHER e col, 1977⁹⁴, analisando um surto de 152 casos de DM em Gana, no ano de 1973, salientaram acentuado predomínio de casos nos meses de janeiro a abril, com picos em fevereiro-março, correspondentes a menores níveis de temperatura, umidade e chuvas. Os autores apresentaram como fatores que contribuíram à eclosão do surto os mesmos considerados repetidas vezes em relação à África, embora a partir de observações em geral não mensuradas. São eles: aumento da suscetibilidade da população, sem a ocorrência epidêmica de DM desde 1961; aumento da aproximação entre portadores de meningococo e “*não imunes*”, favorecido pela maior aglomeração no frio em recintos mal ventilados; menor efetividade da mucosa respiratória como barreira à infecção, associada à baixa umidade. Nesse aspecto, acrescentaram que, ao norte de Gana, a comida escasseia na estação fria, conhecida como a “*estação da fome*”, registrando-se baixos níveis de vitamina A, cujo papel na resistência inespecífica à infecção em nível de mucosa é admitido pelos autores, fundamentados em outras observações.

BOSMANS e col., 1980²²³, descreveram grave epidemia em Ruanda, África, país localizado ao sul do Equador (fora do cinturão da meningite) cuja altitude é de 1.700 m e apresenta longa estação seca entre junho e outubro, quando se iniciam as chuvas. A epidemia começou em junho de 1977 e continuou no período das chuvas, estendendo-se pelos dois anos seguintes, ao menos, nas populações não vacinadas.

WHITE, 1982^{apud 251}, determinou, em 40%, a umidade relativa ótima para sobrevivência do meningococo em ambientes artificiais.

FAOU & TARDIER, 1983²⁶⁵, estudando DM endêmica (por sorogrupo B) e portadores em Estrasburgo, França, no período de 1978-1982, observaram predomínio dos casos clínicos no inverno, em todos os anos, e um maior aumento em 1980, coincidente com temperaturas anormalmente baixas nesse ano, enquanto o número de portadores evoluiu inversamente ao de doentes.

IMPERATO, 1983²⁶⁴, descreveu ciclos epidêmicos no Mali, de 1940 até 1981. Refere que os picos da epidemia têm coincidido com o meio da estação seca - fevereiro a abril - quando também se intensificam os contatos humanos pelas atividades de trabalho, festas e outras, ao contrário dos meses de chuvas. Observa que a própria população atribui o início das epidemias à estação seca e seu término à estação chuvosa. Lembra que, além dos fatores climáticos, atuando sobre os

mecanismos de defesa ou aproximando os indivíduos, deve ser considerado o papel da imunidade, no declínio das epidemias.

E - 2. CAPÍTULO II – FATORES SÓCIOECONÔMICOS

Data de 1935 o relato de um surto de DM ocorrido em Versalhes, França, entre 79 de 153 soldados, após uma marcha forçada, segundo DOPTER^{apud 8}.

O mesmo autor, em 1918^{apud 8}, chamou atenção para o fato da fadiga predispor à ocorrência de meningite meningocócica com elevações de casos e óbitos entre recrutas submetidos a atividades excessivas durante a guerra na Europa.

ROLLESTON, 1919⁸, reexaminou a relação entre ocorrência de DM e ingresso de novos grupos de jovens para treinamento militar, já observada por alguns autores e associada ao ajuntamento. Citou que, entre 1914-1915, em Devenport, de 15 casos de DM, 14 foram em recém-chegados há cerca de 24 dias e, em 1916-1917, de 46 casos em Portsmouth, 36 (75%) eram de novos recrutas ingressos entre alguns dias a algumas semanas. Concluiu, então, que *“o ingresso recente foi um fator mais importante que a idade”* no favorecimento à moléstia.

Em relação à atividade física, ROLLESTON considerou que os recrutas, as crianças, principalmente menores de 5 anos, e os mineiros, são indivíduos propensos a ter a doença, referindo ainda, maior frequência no sexo masculino, especialmente na fase mais precoce da vida, sem uma explicação conhecida, talvez *“por seu ambiente e maior tendência ao ajuntamento”*.

O mesmo autor admitiu, também, o papel predisponente da *influenza* à meningite cerebrospinal, atuando de 3 modos: *“especialmente relacionada a esta”*; *“deprimindo a resistência do organismo e tornando-o sujeito à infecção, e aumentando a taxa de portador por tosse e espirro”*. No entanto, acredita que o efeito depressor de infecções prévias, influenza, caxumba e sarampo - já admitidas como predisponentes à DM, seja muito menos importante que o fator aglomeração.

BLACKFAN, 1922⁹, considerou como medidas que diminuem o risco da doença: a prevenção da aglomeração e a manutenção de ventilação adequada em ambientes fechados, que reduziriam as possibilidades de infecção por contato com portador; a prevenção da estafa; e o controle da infecção rinofaríngea pela

detecção dos portadores, seu isolamento e tratamento (feito à época, com soro antimeningocócico e considerado de eficácia discutível); mas, cita “*GALAMBOS, KLINGER & ROUMAN que não acreditavam que a incidência da doença fosse influenciada pela detecção e segregação de portadores sãos*”.

Em 1941-1944, durante grave epidemia no Chile, comentaram HORWITZ & PERONI, 1944¹⁹, que, embora as autoridades sanitárias acreditassem nas condições climáticas como o principal fator favorecedor do processo, e de fato o ano de 1942 foi o mais frio e chuvoso dos últimos 6 anos, não as consideravam como a causa mais importante. Ponderavam que, se a doença era endêmica por muito tempo no País, apenas a presença do meningococo não bastava para explicar a mudança de proporções, de endêmica para epidêmica. Lembravam, porém, que os alemães, ali refugiados em grande número nos anos de 1940-1941, poderiam ser eventualmente, portadores de novas cepas de meningococo. Além disso, admitiam que “*fadiga, nutrição deficiente, aglomeração e condições pobres de higiene*” eram fatores predisponentes à DM, “*presentes no país por muitos anos*”.

PIZZI, 1944²¹, sobre a mesma epidemia, considerando alguns grupos sociais, encontrou maior proporção de portadores nos comunicantes de DM entre soldados nas barracas (55%) do que entre mendigos ao relento (1%). Determinou, também, a taxa de ataque secundário em 9.668 indivíduos comunicantes familiares, estudando, ainda, o grau de aglomeração domiciliar; este foi classificado em leve, moderado e intenso (verificou em favelas o índice de 7 pessoas/quarto e 2,9/cama). Concluiu que: a) 2,5%, em média, dos comunicantes familiares adoeceram; b) a taxa de ataques secundários foi maior entre os menores de 15 anos; c) a taxa de ataque secundário foi maior entre os que moravam em intensa aglomeração (com 2,9% de taxa de ataque, para 2% entre residências de leve aglomerado). PIZZI comenta que a ausência de epidemia anterior no Chile (ao que se sabe), condicionou a perda de imunidade da população, a qual, associada a outros fatores - ajuntamento, baixa nutrição e frio - favoreceram a propagação de uma doença de transmissão respiratória.

CARVALHO, 1951²⁸, no Brasil, estudando a epidemia de DM no Paraná, de 1945-1949, correlacionou com cor e profissão 210 casos da doença, sem resultados conclusivos. Desses pacientes, só 12 referiram contato com outros doentes - 5,7% -

mas a proporção de portadores de meningococo entre os comunicantes da doença foi, aproximadamente, 4 vezes maior.

FREYCHE, 1951²⁹, estudando a DM no mundo, depois de 1939, referiu a propósito de violenta epidemia do Sudão Anglo Egípcio em 1951, que, na província de Darfur, a oeste, onde a densidade demográfica é das mais baixas - 2,5 habitantes/km², o número de casos notificados foi o mais alto - 1.450/100.000 habitantes, enquanto em Khartum, Kardefan e Nilo Azul, com densidades médias de, respectivamente, 26, 12 e 4 km², os índices foram mais baixos - 129, 990 e 920 casos/100.000 habitantes, respectivamente.

HENDRICH, 1952³⁰, em relação à morbidade por DM e caráter social, citou tese e dados não publicados de J.H. FAN, 1944, nos quais, este autor verificou na cidade de Baltimore e no Município de Maryland que entre negros, foi, respectivamente, 3,7 e 2,1 vezes mais frequente que em brancos, o que atribuiu às condições de agregação domiciliar dos negros; estudando densidade demográfica em relação a duas epidemias, de 1935-1937 e de 1941-1942, em Baltimore, verificou que as taxas de ataque foram 7 vezes mais altas nas áreas superpopulosas em relação às menos populosas, enquanto as áreas rurais tiveram menores índices, mas o excesso de riscos para a cidade se restringiu ao período epidêmico. HENDRICH faz ainda referências a 4 epidemias do período de 1915-1950, coincidentes com condições de aglomeração populacional por guerra de 1918 e 1942-1943 - e com êxodos rurais por crescimento industrial - de 1929 a 1935-1936. Reportou-se, ainda, no período de 1930-1951, ao comportamento da DM entre militares observando que os casos aumentam em fases de mudanças, ou seja, após o ingresso obrigatório no serviço militar e ao término do treinamento, sendo menos frequentes nas fases de relativa estabilidade.

BARRETO, 1956³², referiu que na África Ocidental, conforme observação de PELTIER, os brancos têm sido grandemente poupados da meningite em relação aos negros, o que atribui à diversidade de condições de higiene.

SCHMID & GALVÃO, 1961³⁴, em S. Paulo, Brasil, estudando a morbidade de DM conforme procedência, nos períodos endêmicos de 1938-1944 e 1952-1958, e epidêmico de 1945-1951, verificaram o predomínio na zona rural, onde foi 3 vezes mais frequente que nas zonas urbana e suburbana. Justificaram o achado comentando que, na zona rural, embora a densidade demográfica fosse mais

baixa, a concentração domiciliar e por dormitório seria igual ou maior que na zona urbana.

LAPEYSSONIE, 1963³⁶, não encontrou relação entre frequência de DM e densidade demográfica, ou tipo de habitações, em localidades africanas de diferentes morbidades.

GAULD, 1965³⁸, estudou a infecção meningocócica entre militares de Fort Old que, diariamente, recebia recrutas para treinamento e cuja população se mantinha entre 25 a 30.000 homens. No período estudado, de 1962-1963, ocorreram 93 casos clínicos, sendo 90% em recrutas durante suas 8 semanas de treinamento e poucos casos entre os que permaneciam além desse prazo em treinamento avançado com o pessoal do quadro, como já se observara; mas não houve diferença entre morbidade por DM e tamanho das barracas, ou número e distância entre os leitos.

KENT, 1970⁷⁴, revendo a epidemiologia da meningite meningocócica na África, no cinturão da meningite, relatou ser a doença de pequenas comunidades rurais com pouca comunicação entre si, onde poucos picos de DM ocorriam quando as estradas estavam mais difíceis, deixando as pessoas em relativo isolamento, o contrário se dando quando havia melhor comunicação. Acredita que, no ciclo epidemiológico, a ocorrência dos picos sazonais dependerá do número de “imunes” na comunidade; se houver grande número, não haverá elevações significantes, mas se o número for insuficiente, representado por recém-nascidos, crianças sem contato anterior, intrusos na comunidade (nômades ou outros, vindos em migrações em massa, e eventuais militares), resultará elevado pico. Nessas aldeias africanas as pessoas costumam dormir juntas em sala comunal fechada, principalmente no tempo frio. Na região, a taxa de portadores, em torno de 10% no início da estação seca, compreenderia os remanescentes da epidemia do ano anterior.

No Norte e no Médio-Este da África, onde a DM é predominantemente endêmica, embora também ocorram elevações sazonais, observam-se, a maioria dos casos, em áreas de aglomerações e más condições sanitárias, em menores de 4 anos e no sexo masculino.

GRIPPONI, 1970⁷⁵, estudou a relação entre DM e poluição bacteriana do ar, pesquisando aeróbios e anaeróbios, em áreas diversas do Alto Volta e Mali, de

diferentes morbidades por DM e condições sanitárias. Concluiu que, nos locais de maior incidência da doença correspondentes, em geral, aos bairros mais pobres, ou a zonas rurais de baixo padrão sanitário, o conjunto de bactérias do ar foi mais elevado. No Alto Volta o número total de bactérias e coliformes mostrou-se maior na estação seca do que na chuvosa. Não detectou a presença de meningococos nas amostras.

FOSTER, SANDERS & GINTER, 1971⁸⁴, descreveram um surto de 17 casos de DM, dos quais 16 pelo sorogrupo B, em Jacksonville, Flórida, de dezembro de 1966 a abril de 1977. Treze casos ocorreram em menores de 12 anos e em negros; a letalidade foi elevada (29%); dois terços dos casos procederam de áreas mais pobres, mal ventiladas e de alta densidade.

Os autores comentam que poucos estudos epidemiológicos em populações civis não confinadas foram feitos e os resultados mostraram-se controvertidos.

FRASER e col., 1973¹⁰⁶, estudaram retrospectivamente meningites em geral, nos períodos de janeiro de 1968 a julho de 1970 e de janeiro a junho de 1971, por hospital e atestados óbito do Município de Charleston, em Carolina do Sul. Foram 61 casos de meningites por meningococo, 106 casos por *H. influenzae* e 59 por pneumococo verificando que predominaram em negros, porém sem significado estatístico no caso das meningocócicas; prevaleceram no inverno, ao contrário das meningites provavelmente virais (com picos no verão); igual ou acima de 50% dos casos ocorreram em menores de 3 anos, com maior frequência entre 6 e 7 meses de idade. A anemia falciforme predispôs a meningites por pneumococo e *H. influenzae*. Não ocorreu nenhum caso de DM em área de muito baixa densidade demográfica, mas não foi possível correlacioná-la com aglomeração, talvez por limitações do estudo. Entretanto, a meningite por *H. influenzae* diminuiu com o aumento da densidade e não houve associação entre densidade e meningite pneumocócica. A DM não se correlacionou com nível socioeconômico, assim como a meningite pneumocócica (embora mais frequente em negros). Contrariamente, a meningite por *H. influenzae* foi inversamente proporcional à renda e predominou entre os negros mais pobres da periferia de Charleston; não foi possível a comparação entre negros e brancos com mesmo nível de renda, pela raridade entre os mesmos de renda semelhante, e não se esclareceram os fatores

que ligam aspectos socioeconômicos e renda; por outro lado, não se demonstrou correlação com aglomeração domiciliar e raça.

FLOYD, FEDERSPIEL & SCGAFFBER, 1973¹²³, estudando, também retrospectivamente, meningites bacterianas no Tennessee, Estados Unidos, de 1963 a 1971, verificaram que a meningocócica foi a mais frequente (156 casos confirmados e prováveis) e prevaleceu entre brancos, nas crianças abaixo de 5 anos, no sexo masculino e na zona urbana.

As meningites por *Haemophilus influenzae* e pneumococo apresentaram exatamente o mesmo comportamento sendo, porém, os negros mais atingidos que os brancos por razão considerada desconhecida.

Quanto aos dados socioeconômicos, os casos de meningites em geral foram distribuídos, conforme sua procedência, por regiões censitárias de renda média anual determinada, verificando-se, entre negros, que o número de casos decresceu com o aumento da renda, o que não se deu com a população branca, porém que, no total de casos, a incidência das meningites declinou entre aqueles com renda média anual igual ou maior a 6.000 dólares.

RELLER e col., 1973¹¹⁰, ao encontrarem elevada frequência de reação cruzada em portadores de sorogrupos não grupáveis, normalmente não patogênicos, com cepas habitualmente patogênicas (A, B, C e Y), consideram que o fator aglomeração, levando ao aumento de portadores daqueles sorogrupos, representaria também um aspecto favorável na proteção contra a DM.

Em 1974, uma publicação inglesa¹¹⁷, embora referindo que “*o meningococo é comum na nasofaringe, facilmente se propaga em ambientes fechados, porém raramente causa doença*”, comenta adiante que deve ser acompanhada mais seriamente possível a ocorrência de “*um único caso (de doença) em uma família com certo número de crianças vivendo em condições de aglomeração*”.

BASTOS, 1974, comentou, sem justificativas, que irrupções epidêmicas de DM “*ocorrem em qualquer país onde se encontrem condições de receptividade da população e condições socioeconômicas favoráveis uma vez que o agente causal é ubiqüitário e cosmopolita, que concorre, ponderadamente, à existência de um grande número de portadores sãos*”.

MORAIS e col., 1974¹³⁰, com referência à epidemia de S. Paulo de 1971-

1974, especificaram que as taxas de ataque de DM foram elevadas tanto em áreas de baixa, como de alta densidade populacional. Concluem pela não existência de explicação aparente da epidemia naquela região.

A Comissão Nacional de Controle de Meningite, 1975¹⁴¹, considerando o hospedeiro e seu meio, assinalou a importância da doença em lactentes e até 3 anos e taxas mais altas em bairros mais pobres (periféricos) de São Paulo, durante a última epidemia. Interrogou o papel do fator nutricional e da aglomeração domiciliar, assim como das migrações de zonas rurais e urbanas, na eclosão do surto e, finalmente, admitiu a dificuldade em prever a ocorrência de uma epidemia no tempo e no espaço.

IVERSSON, 1975¹⁴³, verificou, em S. Paulo, no período epidêmico de 1971-1974, que, tanto pelo sorogrupo C, como pelo sorogrupo A, foram mais atingidos os distritos sanitários da periferia urbana onde existe uma menor densidade demográfica.

JACOBSON e col., 1976¹⁶², demonstraram, em relação a casos secundários de DM em classes de escolares entre 7 a 14 anos, que não há risco significativo de doença associado a essa exposição.

BELCHER e col., 1977¹⁷⁰, estudando a DM no Norte de Ghana, em 1972-1973, em 113 pacientes, determinaram que a maioria destes provinha de famílias numerosas, de 15 pessoas em média, embora em sua amostra no Hospital de Bawku, em 1973, a média de familiares foi de 8 pessoas. Todos relatavam dormir com uma ou mais pessoas no mesmo quarto e 60% com 3 ou mais pessoas.

CHANDRA, 1979²¹⁶, considerou, em continuação a trabalho anterior¹⁵⁷ que, em crianças desnutridas, se alteram os diversos mecanismos de defesa imunológica, celulares e também humorais, específicos e inespecíficos, associados a carências calóricas, proteicas, de ferro e/ou vitamínicas, em conjunto e/ou isoladamente. E que, elas se tornam mais suscetíveis e menos resistentes aos processos infecciosos em geral, como provam em diversas partes do mundo os inquéritos que demonstram estreitas associações entre carências nutricionais e doenças infecciosas.

Em relação à resposta vacinal, embora se sabendo, genericamente, que o nível de anticorpos obtido em desnutridos seja satisfatório, principalmente aos reforços, lembra o autor que, em vista da deficiência de IgA secretória apresentada

por essas crianças após vacinações (rubéola e poliomielite), não se conhece, em que medida, o baixo estado nutricional poderá se associar a mais baixa proteção contra eventual infecção natural posterior.

Acentua a necessidade do prosseguimento de estudos nesse sentido, incluindo a relação entre graus de nutrição e resposta imune.

NERY-GUIMARÃES, BITTENCOURT & PASTOR, 1981²⁴¹, estudaram a distribuição espacial de 311 casos de meningites purulentas no Município do Rio de Janeiro, de julho a dezembro de 1978, criticando a subnotificação e referindo distribuição irregular da doença, com predomínio numa das regiões mais prósperas da cidade. Considerando, entretanto, os diversos tipos de moradia encontrados numa mesma área, verificaram maior incidência entre habitantes de favelas e conjuntos habitacionais populares - 9,7/100.000, em relação a outros tipos de residência - 3,7/100.000. Predominaram as meningites por meningococo sobre as outras etiologias - 73 casos confirmados (33%), sendo que o risco de aquisição de DM, assim como de outras meningites purulentas, foi maior em favelas e conjuntos habitacionais comparativamente a moradias de outros tipos.

MORAIS, GUEDES & BARATA, 1982²⁵⁴, mostraram a distribuição geográfica da DM em 1974 - acme epidêmico - no Município de S. Paulo, que é constituído por 8 distritos e 48 subdistritos; estes, conforme certas características socioeconômicas, são divididos em 6 áreas homogêneas. Acentuando as dificuldades na localização dos casos notificados, pelas informações incompletas, não conseguiram observar superposição regular da incidência da DM e seus aumentos epidêmicos na maioria dos distritos e subdistritos que constituem as áreas homogêneas.

MARSIGLIA, BARATA & SPINELLI, 1982²⁵³, apresentaram as epidemias de meningite em S. Paulo - 1971 pelo sorogrupo A, 1974 pelo sorogrupo C - como um exemplo de determinação social do processo epidêmico. Admitem, todavia, que *“não é possível estabelecer uma relação de causa e efeito entre determinados fatores sociais e o desenvolvimento do processo epidêmico”*.

E – 3. CAPÍTULO III – PORTADORES

Estudo sobre portadores e seu papel remontam ao final do século passado e início deste quando KEIFER, em 1896, observou, pela primeira vez, que pessoa sã poderia ser portadora de meningococo em nasofaringe e ALBRECHT & GHON, em 1901, descreveram o primeiro caso de portador comunicante de DM^{apud 89}.

Poucos anos depois, FLEXNER descreveu o ciclo de portador e doença, citado por BLACKFAN em 1907⁹: *“Um portador de meningococo é inserido em um grupo de pessoas, das mais suscetíveis idades. Ao final de certo tempo, algumas são contaminadas através da aspiração de secreções que ele ejeta. Das contaminadas, um número variável torna-se infectada na ocasião e desenvolve a meningite, enquanto um grande número é convertido, seja temporariamente (evanescente) ou mais duradouramente (crônico), em portador. O paciente, durante a doença aguda e por um período indefinido, enquanto convalescente, é também portador. Desde que o número de portadores produzido exceda o número de casos de doença, pode-se concluir que a suscetibilidade individual à meningite epidêmica é baixa”*.

BRUNS & HOHN^{apud 12}, em 1907, durante uma epidemia em Rukr, na Prússia, verificaram que a taxa de portadores em não comunicantes foi de 22,4% entre 1.786 indivíduos examinados durante 6 meses, sendo que variou de 60,7 a 7,3% do 1º ao 6º mês, e, portanto, muito mais elevada nas fases mais precoces da epidemia; em comunicantes foi de 36,8% em 609 examinados, variando de 60,8 a 8,5% do 1º ao 6º mês, e assim apresentando o mesmo comportamento.

Surtos sucessivos de DM em períodos de guerra, referidos de 1805 até 1917 por ROLLESTON⁸, deram margem aos estudos epidemiológicos de populações militares envolvendo diversos inquéritos de portador que foram se realizando ao longo desse período.

MAYER, 1910^{apud 9} observou em torno de 3% a proporção em populações civil e militar.

O *Medical Research Committee*^{apud 9} (Comitê especial informador de estudos bacteriológicos da febre cerebrospinal), no ano epidêmico de 1915 na Inglaterra, encontrou 8,53% de portadores entre 1.629 soldados comunicantes de 60 casos de DM. E, nesse mesmo período, encontraram-se 2 a 3 vezes mais portadores entre adultos do que nas crianças.

Em 1916, o *Medical Research Commnnttee*^{apud 8}, publicava as ideias de DOPTER & ARKWRIGHT:

...a epidemia não é propriamente cerebroespinhal, mas pode ser chamada de epidemia saprofítica de meningococo na garganta da população, sendo a febre cerebroespinhal um epifenômeno, devido à invasão sistêmica secundária do seu foco saprofítico na nasofaringe, que ocorre em momentos isolados e raros os quais não parecem ter conexão um com o outro, como regra.

Poderíamos dizer que a literatura, até hoje, nem contrariou, nem esclareceu tais ideias.

GLOVER, 1918⁷, considerando o papel, já admitido então, da aglomeração de pessoas no aumento da taxa de portador de meningococo, e desta com a ocorrência de doença, pesquisou a proporção de portadores entre militares dormindo em barracas com número e distância variável entre os leitos. Correlacionando este espaço com taxa de portador em nasofaringe, observou que: quando a distância entre os leitos era a oficial de 1 jarda (91,4 cm), a taxa de portador foi em torno de 5%; quando de 1 pé e 4 polegadas (40,5 cm), a taxa foi a 10%; quando menor que 1 pé (30,5 cm), atingiu 20% e quando menor que 9 polegadas(22,5 cm), chegou a 28-30%. Assim, a superpopulação aumentava o nível de portador, o qual atingia um máximo em 3 semanas, acreditando, daí, que a taxa de 20% constituía sinal de alerta, seguido da ocorrência de casos de doença. Esta observação, por muito tempo, correspondeu à expectativa classicamente esperada na epidemiologia de DM.

Todavia, por essa mesma época de epidemia na Inglaterra, cita GLOVER^{apud 12} que, entre 1.881 pessoas civis e não comunicantes de DM, 13,5% eram portadores de meningococo, e que de 100 operários sãos, em outro inquérito, 37% foram positivos; portanto, a proporção de portadores entre civis, embora em geral mais baixa que entre militares, foi considerada muito alta frente ao número relativamente menor de casos clínicos.

Também, nesses anos epidêmicos de 1915-1917, em Londres, NEWSHOLME^{apud 12} estimou que o risco de contrair a doença era menor que 1% entre os infectados e que, embora os indivíduos pudessem permanecer portadores por muito tempo, o limite de 2 a 3 semanas foi repetidamente confirmado. Entre

suas observações, concluiu que a taxa de casos não é deduzível da taxa de portador e a ocorrência de uma epidemia não pode ser satisfatoriamente explicada como sendo devida à taxa de portadores.

GLOVER, 1920^{apud}8, com metodologia inversa à que realizara anteriormente, partiu do achado de 70% de portadores comunicantes e não comunicantes de DM, em determinado acampamento militar. Entre seus leitos aumentou o espaço para 2,5 pés; após isso, ocorreu redução daquela proporção, embora não tão rapidamente quanto antes observara o aumento dos portadores pela aproximação dos leitos. Dessas observações ponderou:

Os casos (de doença) são, meramente, a espuma visível no topo de uma vasta onda de portadores.

BLACKFAN, 1922⁹, fez ainda referência a um estudo de FLACK em 185 portadores, sendo 124 comunicantes de doente ou de portador e 61 não comunicantes; no primeiro grupo, a persistência do estado de portador foi, em média, de 4,7 semanas, e no segundo, de 3,7 semanas; do total de portadores, 21% tornaram-se negativos nas primeiras duas semanas, 52% até quatro semanas e 5% persistiram positivos além de 12 semanas. Acrescentou que o tempo de portador é menor no clima quente e seco e maior em presença de nasofaringite e sinusite.

NORTON & GORDON, 1930^{apud} 83, referiram que durante a epidemia de Detroit de 1928-1929, os contatos familiares (da mesma casa) de pacientes de DM adoeceram numa proporção de 3,3% - de 692 residências, houve em 23 mais de um caso. Concluíram que a maioria dos que adoecem adquirem a infecção de portadores.

HEDRICH, 1931¹², chamou atenção para o fato da maioria das infecções falharem em produzir doença, mas que esta ocorre muito mais frequentemente entre crianças, embora, durante epidemias, os adultos sejam encontrados em maior frequência como portadores.

Comentou, com base em HEIMAN & FELDSTEIN, 1913, que em populações civis, no curso de uma epidemia e sob aglomeração, 100% da população pode vir a ser uma ou mais vezes portadora, como em campos militares.

DUDLEY & BRENNAN, 1934^{apud} 104, encontraram em pessoal naval 50% de portadores de meningococo na ausência de casos clínicos, os quais ocorriam em áreas cuja prevalência de portadores era de 5%.

HORWITZ & PERONI, 1944¹⁹, estudando a grave epidemia do Chile de 1941-1944, referiram o encontro de 10% de portadores em Santiago, nível que consideraram abaixo do mais provável por problemas técnicos (mas não relatam sobre a técnica de amostragem e isolamento).

No entanto, sobre a mesma epidemia, PIZZI, 1944²¹, encontrou dados de portadores diferentes. Assim, em inquéritos feitos em vários grupos totalizando 12.870 pessoas, encontrou 429 positivos – 3,3%; esta proporção variou de 1%, no grupo de mendigos vivendo ao relento, a 55%, entre 18 comunicantes de 2 soldados vivendo em barracas.

PHAIR, SCHOENBACH & ROOT²³, 1945, identificaram em 99 homens de uma população militar estável, 91% de portadores; cada um destes apresentou a média de 11 culturas positivas durante 68 dias de seguimento, quando os exames eram feitos 3 vezes por semana. Os portadores receberam sulfadiazina e sulfamerazina cuja eficiência sugeria seu possível uso na profilaxia da DM.

SCHOENBACH & PHAIR, 1946^{apud 89}, verificaram nas Forças Armadas 93% de frequência acumulada de portadores em 10 semanas, com média mantida de 40% de positivos.

AYCOCK & MUELLER, 1950²⁷, realizaram extensa pesquisa, que constitui até hoje um dos trabalhos de maior importância, envolvendo levantamento de portadores entre milhares de militares americanos no período de 1941 (dezembro) a 1945 (maio) no qual se incluiu um surto de meningite meningocócica; foram também realizados alguns inquéritos entre estudantes universitários, de 1943 a 1946. Concomitantemente, verificaram a incidência da DM.

Discutindo amplamente o assunto concluíram que, apesar do predomínio da doença entre recrutas mais do que nos civis e no inverno mais do que na primavera, a taxa de portadores parece não variar nessas diversas circunstâncias.

Consideraram que a incidência de DM, embora possa ser atribuída a um aumento de portadores, deve depender, além disso, das causas que levam um portador de meningococo patogênico à doença, e da variação da frequência dessas causas.

Asseveraram que a ocorrência da doença e sua diversificada incidência, não são uma função das taxas paralelas de portadores. Não encontraram nessas taxas,

em relação à incidência dos casos, pontos de partida para proposição de medidas profiláticas. Acreditam que, nos métodos de controle da doença, devem-se incluir estudos de fatores de suscetibilidade nos poucos suscetíveis aos muitos expostos à infecção.

Admitindo a existência generalizada de portadores adultos nos diversos tipos de população, não associaram DM com “urbanização de não imunes” (como ocorre reconhecidamente em outras doenças), suspeitando que a mobilização desses possa não ser a razão de «epidemicidade» entre militares.

CARVALHO, 1951²⁸, a respeito da epidemia do Paraná de 1945-1949, verificou entre 123 comunicantes de pacientes de DM a proporção de 30,3% de portadores de meningococo, e que entre 212 pacientes, 94% negaram contato prévio com doentes. Menciona a taxa de 40% de portadores em convalescentes, não citando a fonte.

HEDRICH, 1952³⁰, comentou que portadores são extremamente comuns durante epidemias: entre militares 30 a 50% ou mais e entre civis até 30%; sendo que neste grupo, em períodos interepidêmicos, ficam em torno de 2%.

GAULD, 1965³⁸, verificou, através de culturas semanais de secreções de nasofaringe, que, em 2 grupos de 400 e 100 recrutas, a prevalência de portadores foi de 8 e 9% à admissão, aumentando progressivamente a 43 e 35% até a 8ª semana, respectivamente; em outros 2 grupos de soldados foi de 55% e 47% na 15ª e 17ª semanas, respectivamente, e, em mais 2 grupos de militares permanentes foi de 5 e 8%. No entanto, enquanto a proporção de portadores aumentava pela 8ª semana de admissão, os casos de DM diminuía, e praticamente desapareciam a partir da 9ª semana.

REED, 1966⁴⁴, estudou o comportamento de portadores de *N. meningitidis* a partir de um surto de 5 casos de DM pelo sorogrupo B em vilarejo esquimó distante 85 milhas de outras vilas, mas a 5 milhas de um acampamento caucasiano de pesquisa. A população era de 1.438 habitantes, em 250 casas com 7 pessoas/casa, de 1 a 2 cômodos, sendo as pessoas muito gregárias e sociais. Foram feitos 4 inquéritos num mesmo grupo de 237 indivíduos selecionados, onde se incluíam crianças de jardim de infância e de 6º a 8º graus e adultos da Unidade da Guarda Nacional, que resultou em 20% de portadores nos três primeiros inquéritos e

em 13% no 4º inquérito; a porcentagem acumulada variou entre 20 e 48% do 1º ao 4º inquérito, e predominou entre escolares, enquanto os grupos familiares acumularam as menores taxas. O número de pessoas que mantinha as culturas positivas diminuía com o aumento do intervalo entre os exames, que variou de 38 a 61 dias. Concluiu o autor que a infecção se propagou rapidamente perfazendo na área 50% de portadores em 3 semanas, sem que novos casos ocorressem, e admitiu como fonte de infecção recrutas esquimós da Guarda Nacional que treinaram no Alaska durante 4 meses.

FARRELL & DAHL, 1966⁴³, observaram 16% de recrutas portadores, à admissão, na base aérea de Lackland, Texas, Estados Unidos, com diminuição gradual para 9,7% até o final do período de treinamento de 3 meses, inteiramente ao contrário da maioria das experiências. Não observaram diferenças nas taxas de portadores entre negros e brancos, nem quanto aos 4 tipos de barracas utilizadas e nem associação com chuvas, temperaturas ou umidade.

GREENFIELD & FELDMAN, 1967⁴⁸, estudaram a ocorrência de portadores familiares e não familiares, com e sem contágio com casos de DM. Esta foi detectada em 3 pacientes primos de 1º grau, residentes numa área de Siracusa, Nova Iorque, Estados Unidos, com um intervalo de 6 meses entre o 1º e o 3º caso. No total dos 25 familiares - residentes e não residentes na mesma casa, com e sem contato com os pacientes - verificaram a taxa de 44% de portadores. Dos 60 comunicantes “primários” - com contato com um ou mais membros da família - 20% eram portadores. Em amostras de 3 populações, não relacionadas com os casos ou com seus comunicantes, as taxas não ultrapassaram a 3%. Verificou-se maior proporção de portadores entre indivíduos do sexo masculino, 64%, e em pessoas maiores de 20 anos, 37%, em relação aos menores, 14%.

ARTENSTEIN & ELLIS, 1968⁵⁰, buscaram portadores de meningococo após 2 semanas da admissão de um caso grave de DM por sorogrupo B, em um grupo de 98 pessoas constituído por equipe hospitalar e alguns parentes do paciente, com e sem contato com o mesmo. Observaram, no total, 17 portadores de neisserias de diversos sorogrupos - 17,3% - predominando o sorogrupo B, presente em 13 portadores; destes, porém, apenas 4 com padrão de sensibilidade à sulfa semelhante ao do paciente, dos quais 2 sem história de contato. Dos examinados,

sem referência de contato, foram portadores 19,1%, e com referência 18,8%. Estes corresponderam a 3 portadores de meningococo na nasofaringe, porém só 1 com *Neisseria* de mesma sensibilidade da bactéria do paciente. Concluíram que o doente não representou nenhum risco ao pessoal hospitalar.

CATALDO & cols., 1968⁵¹, utilizaram a sulfadiazina profilática em 5.689 portadores de meningococo de uma população de treinamento militar (Fort Ord) na Califórnia, Estados Unidos. Permaneceram portadores de meningococo sulfa-resistente 207 indivíduos que, então, receberam penicilina oral (6 milhões/dia, 4 dias) tornando-se negativos 204. Destes, 182 foram reexaminados após 17 dias do uso da penicilina, identificando-se, em 106, meningococo sulfa-resistente. Os autores interrogam se a penicilina teria uma ação transitória, se ocorreu reinfeção e/ou se existiriam condições individuais favoráveis à multiplicação local da bactéria.

LAPEYSONIE, 1969⁶³, reexaminou aspectos ligados a portadores de DM, considerando o comportamento da infecção em comunidades militares de países temperados, em coletividades rurais da África saheliana e em cidades da África do Sul.

Salienta quanto ao primeiro grupo que, após a entrada de novos recrutas, o nível máximo de portador corresponde ao 3º mês da incorporação, quando então desaparecem os casos clínicos e começa a decrescer regularmente a taxa de portadores, provavelmente em decorrência do surgimento de imunidade e do esgotamento das fontes de infecção. À chegada de novos recrutas, recomeça o ciclo.

Dessas observações, o autor retira duas conclusões: 1) a taxa de portador pode ser baixa ou alta conforme o tempo de permanência dos novos recrutas, sem paralelismo com casos clínicos – “não há taxas de alarme”; 2) pode-se até afirmar o contrário – quando a frequência da doença cai, a de portador atinge seu máximo.

Quanto às coletividades africanas do Sahel, correspondem a populações semifechadas de 500 a 600 pessoas e isoladas por dezenas de quilômetros que, após 8 a 9 meses do último surto de DM, encontrando-se no início da estação seca, se constituem em alguns grupos de indivíduos, tais como: pessoas que deixaram de

ser portadores “mais ou menos suscetíveis”; lactentes suscetíveis - nascidos após o último surto; e alguns portadores crônicos. Considera o autor que, com a chegada do frio, a agregação dos indivíduos em ambientes mal ventilados favorecerá a transmissão do meningococo, cuja presença não se limitará, frequentemente, então, à nasofaringe porque esta barreira se encontra comprometida em decorrência do dessecamento na vigência de baixa umidade do ar e ventos salinos. Nessa ocasião, haverá epidemia de infecções inaparentes e aparentes. A diminuição destas últimas corresponde ao aumento de portadores imunes, embora sendo esta imunidade provavelmente de curta duração. Dessa forma, comenta LAPEYSSONIE, no ciclo de portador e DM, há uma relação determinante entre transmissão da doença e fatores climáticos, os quais não parecem ter efeito, porém, na cessação dessa transmissão.

Em relação à África do Norte, considerou que seu comportamento seria intermediário entre aquele dos recrutas em países temperados e ao observado na África do Sahel, tomando a epidemia da cidade de Fez, em Marrocos, como exemplo. Neste caso, que coincidiu com grande festa religiosa local, além do frio, teriam interferido os peregrinos suscetíveis que chegavam e o nível socioeconômico da população.

De qualquer forma, a DM poderá resultar do confronto suscetível - meningococo. E pergunta LAPEYSSONIE: “Que portadores adoecerão?” Sabe-se apenas que os portadores muito recentes é que terão a doença (correspondente ao período de incubação). Desconhece-se se trocas sucessivas, pelas múltiplas transmissões entre portadores, levariam a variações da virulência, ou se a resistência à forma meningea se faz por anticorpos séricos. Contudo, “há certamente fatores imunitários que nos escapam ainda, sejam eles específicos e inespecíficos, físicos, séricos ou tissulares”.

GOLDSCHNEIDER, GOTSCHLICH & ARTENSTEIN, 1969^{58, 59}, referiram que a imunidade decorre do estado de portador intermitente desde a infância, de cepas patogênicas e não patogênicas, resultando na produção de anticorpos antimeningocócicos.

FAUCON & ZANNOTI, 1969⁶⁸, discutiram o papel de portadores na eclosão dos surtos de DM, em função da epidemia de Fez. Segundo os autores a origem

de uma epidemia está na conjunção de 2 fatores: do germe, por exaltação da virulência; e do hospedeiro, por ausência de imunidade específica e deficiência de barreira nasofaríngea; a ligação entre esses fatores é feita pelo aumento do número de portadores que não só possibilita a exacerbação da virulência pelas múltiplas trocas, como aumenta o risco de um suscetível entrar em contato com o germe e adoecer. Discutíveis são os fatores que aumentam o número de portadores, admitindo os autores que, em Fez, os peregrinos possam ter sido os responsáveis por isso.

PUTSCH, HAMILTON & WOLINSKY, 1970⁷⁶, estudando culturas de escarro de pacientes, 47 com pneumonia, 23 com outras infecções respiratórias e 14 sem doenças respiratórias, e culturas de garganta de 176 indivíduos assintomáticos, isolaram *N. meningitidis* de, respectivamente, 30%, 30%, 0% e 10% dos examinados. Diversos sorogrupos de meningococo foram identificados; e cepas não grupáveis foram diagnosticadas em 43% dos indivíduos com pneumonia e em 40% sem pneumonia.

De seus resultados e de outros que documentavam pneumonias meningocócicas, os autores acreditam também que o meningococo deva ser considerado um potencial patógeno respiratório da mesma forma que o *Streptococcus pyogenes*, o *Haemophilus influenzae* e o *Stafilococcus aureus*.

KENT, 1970⁷⁴, relata que no “cinturão da meningite”, em períodos interepidêmicos, observam-se 10% de portadores derivados do surto precedente.

FAUCON e col., 1970⁶⁹, fizeram um inquérito de portadores no acme da epidemia de Fez por sorogrupo A, durante um período de 6 semanas, e com desconhecimento de dados anteriores, que totalizaram 657 pessoas referentes a 3 grupos socioeconômicos: de população pobre, medianamente abastada e abastada. E, respectivamente, encontraram 22,5%, 22,8% e 12,3% de portadores do sorogrupo A, com diferença significativa entre a classe abastada e as demais. A distribuição de portadores por família foi irregular.

Do estudo nada se pôde deduzir quanto à origem e evolução da epidemia, pelo que deveria ser periodicamente renovado, segundo os autores.

GREENFIELD, SHEEHE & FELDMAN, 1971⁸⁷, verificaram em populações de famílias normais, totalizando 238 pessoas acompanhadas durante 32 meses,

que, neste período, 18% foram portadores de meningococo ao menos 1 vez, e o tempo médio de portador foi de 9,6 meses, com o que nem idade ou sexo pareceram se relacionar; que a prevalência, a cada momento, variou de 5 a 10%, com mais baixas proporções em crianças e maiores em adultos masculinos; que a taxa de aquisição anual, foi, em média, de 5,7%, maior quase 10 vezes em homens do que em mulheres e quase 20 vezes entre homens em relação a crianças e, finalmente, que a transmissão intra-domiciliar a partir de um portador elevou a aquisição do meningococo a uma média de 1.000/cultura, isto representando, porém, uma chance baixa de contaminação em relação a outros patógenos transmissíveis.

FOSTER, SANDERS & GINTER, 1971⁸⁴, acompanhando um surto de 17 casos de DM em Jacksonville, Flórida, por sorogrupo B, pesquisaram portadores nos seguintes grupos, com os respectivos resultados: a) 26 comunicantes de pacientes, com 50% de positividade e o predomínio de 60% nas crianças, escolares e pré-escolares; b) 93 não comunicantes moradores nas vizinhanças dos casos e de baixo nível socioeconômico, com 39% de isolamento, prevalecendo em crianças pré-escolares com 44%; c) 62 não comunicantes residentes a distância dos casos em áreas de baixa densidade e de média-alta e alta faixas socioeconômicas, com 11% de portadores, sendo que os adultos não foram examinados.

O número de adultos estudados não permitiu conclusões estatisticamente válidas. Em relação à cepa epidêmica, taxa alta de portadores foi encontrada apenas entre comunicantes familiares, sendo que os autores ressaltam a importância da quimioprofilaxia e da diminuição de aglomeração nesse grupo.

KNIGHTS, 1972⁹⁴, fez extensa revisão sobre portadores de meningococo em ajuntamentos militares, a partir de dados de 1915, mostrando que, nesses casos, a frequência tem variado entre não comunicantes de DM de 9 a 10%, mas que pode ser irregular e, num mesmo regimento e em meses diversos, variar de 5 a mais de 20%, sem motivos esclarecedores. Considerando o fato estabelecido por GLOVER de que, numa comunidade fechada o nível de portadores seria proporcional à proximidade de leitos, condição esta favorável ao desencadeamento de um surto, salientou a existência de inúmeros trabalhos a contradizerem tal premissa, embora continue distante a compreensão da relevância desses aspectos. Lembrou ainda que, mais tarde, foi dada ênfase ao agente etiológico, relacionando-se epidemias

com determinados sorogrupos A, ou apenas por sorogrupo B. Fez, em seguida, com bases em sua revisão, algumas observações: “a proporção de portadores em uma população não é indicação de um surto”; “aglomeração e tipo de barracas (entre militares) têm pouco fundamento sobre a incidência da DM, embora possivelmente influenciem sobre taxa de portador”; “mudanças na incidência de DM não podem ser explicadas com base na urbanização”; “parece haver, como WILSON & MILLES (1964) apontam, uma tendência hoje a se enfatizar a possível mudança na constituição do portador ou na virulência do microorganismo como fatores iniciantes de um surto de infecção, mais do que fatores de aglomeração, ou de maciça invasão do meningococo em portador”.

O mesmo autor fez amplo estudo em campos militares da Nova Zelândia, incluindo clima, procedência e tamanho das famílias de portadores. Ressaltou que ali, de 1932 a 1966, a DM tem prevalecido entre nativos (maoris) em relação a europeus, ocorrendo 70,5% dos casos abaixo dos 5 anos entre os primeiros, para 52,2% entre os últimos. A partir de 1 caso de meningite meningocócica entre 47 recrutas que ocupavam a mesma sala, no campo militar de Waiouru, verificou 85% (30 casos) de portadores enquanto, na mesma época, a proporção de portadores entre 11 comunicantes de 1 criança com DM, filha de operário, foi de 36,3% (4 casos). A partir disso, em dois campos militares, de Waiouru a 814 metros acima do nível do mar e com temperatura média de 8,2°C, e de Burnham a 11 metros acima do nível do mar e temperatura média de 11,0°C, determinou a taxa de portadores à admissão dos recrutas e 1 mês após, estando o campo de Waiouru sob neve e o de Burnham em final de verão e início de outono. Essa taxa, na 1ª e 2ª coletas, foi maior em Burnham, com média de 36,5%, do que em Waiouru, com média de 27,5%, mantendo-se, no período, bastante estável; nesses acampamentos não ocorreu, então, nenhum caso de DM. Quanto à procedência dos portadores, não pareceu haver diferença significativa. O tamanho das famílias dos portadores influenciou pouco sobre a prevalência; no entanto, houve uma definitiva correlação entre suabes positivos e casas localizadas em locais aglomerados e “sem jardins”. Finalmente, discutiu o autor, que clima, ambiente, fatores físicos e sociais, além de étnicos, têm sido utilizados por diversos pesquisadores para explicar a existência de portadores e não portadores de *N. meningitidis*, mas que, embora citados por sucessivos autores, não o são em função da experiência de cada um.

MARTIN & DEGRINNEY, 1972⁹⁵, descreveram 3 casos de DM em uma família de 7 pessoas residindo numa instalação militar semifechada onde há 10 anos não havia casos de doença; dos 4 comunicantes, 2 eram portadores de meningococo em nasofaringe.

SERRE-BOISSEAU, 1973¹¹¹, chamou atenção ao fato de que, na Dinamarca, a DM não constitui problema de saúde pública, não sendo assim notificada especificamente. Lembra, generalizando, que existe uma circulação permanente de meningococo, mas só adoece um número determinado de pessoas em condições que convêm determinar. Acredita que a DM ocorra em pessoas com diminuição de resistência ou vivendo em condições ambientais “defeituosas”. A partir disso, considerando a diversidade do comportamento da moléstia, acredita ser necessário “conhecer quais são os fatores – além dos climáticos e condições sanitárias favoráveis – que permitem a certos países serem praticamente poupados dessa doença”.

WENZEL, 1973¹¹³, comentou que a simples taxa de portadores não diz nada sobre a dinâmica de portador, mas sim a taxa de aquisição do meningococo, que indicaria se é ou não iminente um surto.

Na CHRONIQUE OMS, 1973¹⁰⁹, com base em LAPEYSSONIE, é referido que a situação dos recrutas das regiões temperadas em acampamentos se assemelha, epidemiologicamente, aos vilarejos africanos do cinturão da meningite, sendo necessários 3 meses para que o meningococo, propagando-se no grupo militar, ou numa comunidade fechada qualquer, atinja seu máximo; este é representado, às vezes, por mais de 50% ou quase 100% de portadores sem que nenhum caso de DM tenha ocorrido. Propõe-se a questão: O meningococo é sempre virulento ou se torna apenas em certas circunstâncias? A seguir, é acrescentado que, em períodos epidêmicos, na África, o pneumococo é encontrado com mais frequência tanto nas zonas úmidas, como nas secas.

FRASER e cols., 1973¹⁰⁴, estudaram diversos grupos populacionais do Reino Unido: alunos da Escola Naval, enfermeiros, pacientes idosos, crianças hospitalizadas e de pensionatos e clientes de clínicas particulares; totalizaram 3.047 indivíduos examinados nos anos endêmicos de 1970-1972. Destes, 21% eram portadores dos sorogrupos A, B, C, X e Y, predominando o B, sendo cepas não grupáveis observadas em 36 a 49% dos isolamentos.

Em relação à faixa etária, verificaram que os grupos de 0 a 5, de 6 a 10 e de 11 a 14 anos, foram positivos, igualmente - 11%; de 15 a 16 anos - 30%; de 17 a 20 — 18%; de 21 a 65 - 12% e acima de 65 - 3%.

Dos 1.605 alunos da Escola Naval, correspondentes à faixa de 15 a 16 anos, *Neisseria meningitidis* foi isolada em 30% no dia do alistamento; a investigação foi repetida após 3 meses em 1.196, com 45% de positividade, sendo que, de 174 positivos, em ambos os exames, 48% tinham mudado de sorogrupo; após 9 meses, de 247 reexaminados, 71% eram portadores. Não houve relação entre proporção de portadores em amidalectomizados ou não. Houve 1 caso de DM no período.

Entre 168 estudantes de enfermagem, 16% foram portadores ao entrarem no Hospital, e, após 6 meses, de 92 reexaminados, 8% foram positivos.

No País, os casos de DM foram associados ao sorogrupo B, seguido pelo C.

Os autores acreditam que não haja relação entre taxa de portador e ocorrência de doença.

ALTMANN, EGOZ & SAGOROVSKY, 1973¹⁰⁰, realizaram estudo prospectivo de portador em 4 diferentes grupos de jovens de 17 a 18 anos, de diversos locais de Israel, representados por 2 pelotões de recrutas masculinos, 1 pelotão de recrutas femininos e 1 grupo de alunas de Enfermagem. O tamanho dos grupos variou entre 29 e 52 pessoas, seguidas através de exames de suabes periódicos, semanais e mensais, durante 6 a 15 semanas. Os recrutas foram submetidos a grande atividade física, principalmente os de sexo masculino, e residiam em barracas comuns a 10 soldados, no mínimo, enquanto as estudantes, com pouca atividade física e alojadas em quarto para 2 pessoas, viviam praticamente confinadas a salas de aula e foram expostas a pacientes de um Hospital Geral. Verificaram os autores que, no período estudado, foram portadores, ao menos 1 vez, acima de 80% dos recrutas do sexo masculino, 63,5% das recrutas e 21,2% dos estudantes de Enfermagem, sendo que entre os recrutas (masculinos e femininos) a taxa de portadores aumentou gradualmente, com o pico entre a 5ª e 6ª semana, e permaneceu sempre baixa entre as estudantes. Observaram-se dois tipos de portadores: intermitentes, de até 1 a 2 semanas de duração, e duradouros, de mais de 2 semanas (com seguimento até 31 semanas, no mínimo), sendo que a manutenção do estado de portador foi 2,5 vezes maior no grupo estudado durante o inverno e chuvas do que no grupo

seguido na época do verão e umidade. Foram diagnosticados os sorogrupos B, C e Y; de 91 portadores, 78 apresentavam, contínua e intermitentemente, o mesmo sorogrupo, sendo em 13 identificados sorogrupos diferentes em diversas ocasiões; nestas, o grupo Y, representando acima de 50% dos isolamentos, sempre substituiu outros sorogrupos sem ser, porém, substituído. A taxa e a duração do tempo de portador predominaram, em geral, no sexo masculino.

Os autores discutem o possível papel da fadiga, do estresse e das condições de alojamento justificando os diferentes resultados, mas ignoram se fatores imunológicos influenciariam sobre tempo de portador e porque o sorogrupo Y seria excessivamente raro como causador da doença embora responsável por significativa proporção de portadores - Por alto grau de imunidade natural? Por virulência baixa?

De qualquer forma, também entre militares de Israel, observou-se, nas últimas décadas, grande variação das taxas de portadores e que a maioria dos casos de DM ocorreu em novos recrutas, predominantemente por meningococo tipo C ou B.

RELLER e col., 1973¹¹⁰, pesquisaram no soro de 38 recrutas portadores de cepas não grupáveis de meningococo, anticorpos bactericidas contra cepas de sorogrupos patogênicos: A, B, C e Y, verificando a presença de anticorpos anti A, B, C e Y em 20,6%, 52%, 47,8% e 7,9%, respectivamente. Esses achados lhes fazem crer no papel protetor de meningococos não grupáveis, habitualmente não patogênicos, ao produzirem imunidade cruzada contra meningococos grupáveis causadores de doença. Comentam ainda que resultados semelhantes obtiveram GOLDSCHNEIDER e col. em 87% de homens colonizados com grupos B ou C que desenvolveram anticorpos homólogos e heterólogos contra uma ou mais cepas patogênicas de meningococo, diferentemente, porém, de HOLTEN e col. que não observaram reações cruzadas em recrutas colonizados com A, B, C ou Y. Por outro lado, citam também que, enquanto GOLDSCHNEIDER e col. encontraram em portadores de meningococos não grupáveis soroconversão de 92%, na forma de anticorpos bactericidas, os autores em questão observaram 38,9%, fato que atribuíram à diversidade de critérios no diagnóstico de viragem sorológica.

GOLDSCHNEIDER e col., 1973¹⁰⁶, verificaram entre cerca de 100 crianças

de até 2 anos de idade, 2,9% de portadores aos 3 meses, 7,7% aos 7 meses e 15,6% aos 18 meses, sendo, dos 15 meningococos isolados, somente 3 grupáveis (20%).

KAISER e col., 1974¹²⁶, durante um surto de DM por sorogrupo C em Dadle County, Flórida, Estados Unidos, pesquisaram portadores em 80 contatos estreitos (que frequentemente dormiam e comiam na residência dos casos *index*) e em 316 controles da comunidade (colegas, vizinhos e parentes dos pacientes) e efetuaram dosagens sorológicas em 58 contatos estreitos e 49 controles. Resultaram 35% de portadores entre os comunicantes, com predomínio entre os mais jovens (abaixo de 20 anos), e 1% entre os não comunicantes. De 24 indivíduos com títulos de hemaglutinação >1/16, eram portadores 83%, e de 75 com títulos <1/16, apenas 6,7% o eram; dos contatos estreitos, 40% mostraram os níveis mais altos de anticorpos contra 6,1% dos controles.

Não houve associação significativa da taxa de portador com a condição de dormir ou não no mesmo quarto que o caso *index*, mas sim com o número de ocupantes do quarto, atingindo o nível de infecção a 90% quando esse número chegou a 5.

CALOMFIRESCU e col., 1974¹²², reavaliando a problemática do portador, acreditaram serem necessários estudos críticos quanto aos numerosos trabalhos já realizados no assunto com respeito a muitos aspectos sistematicamente envolvidos, como: diversidade de critérios de diagnóstico bacteriológico; extraordinária desigualdade estatística e clínica das casuísticas em termos de coletividade e casos estudados; variabilidade de correlação entre proporção de portadores e ocorrência de casos de doença em momentos variáveis também do processo epidêmico; correlação insuficiente com dados epidemiológicos essenciais; desconhecimento da população de meningococos quanto à virulência, aquisição ou perda por passagens de caracteres de patogenicidade, mutação, seleção etc.

Considerando que a relação meningococo-homem resulte de influências recíprocas de três complexos fatores: o macroorganismo, com seus mecanismos de resistência natural; o microorganismo, com seus caracteres presumíveis de agressividade; e os fatores do meio, que favorecem ou impedem a interação, observa que “há muitas lacunas nessa longa confrontação junto ao significado da noção de portador de meningococo”.

LANTHALER e col., 1974¹²⁷, consideraram o papel das infecções virais, não só as responsabilizando pela disseminação do meningococo entre portadores, mas também lhes atribuindo papel patogênico na mucosa rinofaríngea de inibição dos mecanismos inespecíficos de defesa, após o que uma infecção meningocócica comportaria o risco de disseminação hematogênica.

Os autores acreditam que a ocorrência da DM, dominante nos meses frios do ano, possa decorrer do predomínio das infecções virais nessa mesma época; entretanto, embora tendo encontrado certa proporção de associação entre infecções respiratórias virais e DM, o estudo demandaria maior número de observações.

ARTENSTEIN, 1974¹¹⁹, considerou a elevada frequência da infecção meningocócica e a rara ocorrência da doença, citando que a taxa de portadores de meningococo, entre adultos jovens normais, encontra-se em torno de 20%.

ARTENSTEIN e col., 1974¹²⁰, em inquérito amplo envolvendo milhares de recrutas americanos, encontraram grande variação na taxa de portadores de uma companhia para outra sem correlação com incidência da doença.

O Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, 1974¹²⁴, relatou resultados de pesquisa de portadores, em abril de 1974, entre 45 trabalhadores de empresa de reflorestamento, no vale do Jari, Almerim, Pará. Foram examinados na vigência de um surto de DM na região, iniciado em janeiro de 1974, sendo identificados 60% de portadores.

MUNFORD e col., 1974¹³², no período de outubro a novembro de 1972, durante a epidemia de São Paulo, determinaram taxas de portadores nos seguintes grupos: comunicantes de DM que dormiam na mesma casa (370 pessoas) - 17% e no mesmo quarto - 17%; que não dormiam, mas trabalhavam ou visitavam casas de pacientes (90 pessoas) - 3,2%; não comunicantes de DM, mas vizinhos próximos de pacientes (50 pessoas de 20 casas) - 3,6%; comunicantes de outros tipos de meningite que dormiam nas casas (20 pessoas de 5 casas) - 3,6%.

Observaram, também, que as taxas de portadores foram mais altas em residências com maior número de habitantes e entre famílias de pacientes lactentes, não evidenciando portador entre crianças menores de 1 ano.

A taxa geral de ataque secundário foi de 1,6%, 18 casos de 152 primários. E nula a partir de 179 casos primários em lactentes; de 2,6% seguindo-se a 653 pacientes de 1 a 14 anos, e de 0,3% associada a 320 casos de DM em adultos. Essas

diferenças foram significativas, mas a amostragem foi considerada duvidosa.

Os autores admitem que o adulto, como portador, introduz a infecção, mas a transmite durante sua doença em menor intensidade. Do que sugerem que a vacinação, protegendo satisfatoriamente os adultos em relação às crianças pequenas, seria interessante naqueles que são os responsáveis pela introdução de DM na habitação.

CABALERO-SERVIN & GONZALES-CORTÊS, 1974¹²¹, examinaram suabes de nasofaringe de 913 crianças e adultos de baixo nível socioeconômico, na cidade do México, não identificando em nenhum *N. meningitidis*, mas apenas neisserias não patogênicas (*flava*, *flavascens*, *catarrhalis*, *perflava* e *sicca*).

MUNFORD, PATTON & GORMAN, 1975¹⁴⁸, utilizaram antissoro sorotipo-específico de meningococo B para sorotipar meningococos do sorogrupo C isolados de pacientes com DM, endêmica ou epidêmica, e de portadores, através da técnica de imunodifusão em gel. Foram incluídas entre as amostras do sorogrupo C, de diversas procedências, cepas de pacientes e portadores brasileiros por ocasião da epidemia de 1972, de São Paulo. Verificaram cruzamentos entre as cepas do sorotipo II do sorogrupo B e do sorotipo II do sorogrupo C, como também forte associação entre a presença do sorotipo II e a sulfonamida-resistência da *N. meningitidis* do sorogrupo C isolados de casos esporádicos e epidêmicos.

Concluíram que a sorotipagem pode ser útil em estudos epidemiológicos dos sorogrupos B e C da *N. meningitidis* salientando, porém, que a presença do sorotipo II e a resistência à sulfa não conferem ao meningococo C potencial epidêmico, considerando que cepas com tais características, e de ambos os sorogrupos, têm sido isoladas de casos esporádicos ou por ocasião de surtos.

VASSILIADIS e col., 1975¹⁵⁰, estudaram, na Grécia, 1.105 suabes de 781 recrutas, encontrando 38,9% de portadores após 24 horas da admissão ao campo, sendo 63,5% nos exames feitos no 39º dia, e 66,4% após 35 a 40 dias, mostrando, portanto, uma estabilização precoce do nível de portadores. As cepas encontradas foram: de sorogrupo B (25%), não grupáveis (13%), autoaglutináveis (8%), do sorogrupo A (4%), do sorogrupo C (4%) e outras cepas (menores percentagens). Não observaram variações sazonais, nem conforme procedência urbana ou rural dos recrutas. Mudanças de sorogrupos do meningococo colonizante foram observadas em 51% dos recrutas, entre a 1ª e a 2ª culturas (35 a 40 dias depois).

Os autores, confrontando dados de frequência e sorogrupo de meningococo procedentes de portadores e doentes de diversos países, mostraram que nem sempre há correlação entre esses achados.

LOMBOS & BOURGON, 1975¹⁴⁵, encontraram numa população de 272 escolares de 5 a 14 anos de Majadahonda, próximo a Madri, 37,5% de portadores de *N. meningitidis* com predomínio do sorogrupo B (23,8%), verificando também que 100% dos soros dos portadores tinham anticorpos bactericidas, mas que, entre os 15 não portadores, apenas 3 (20%) não tinham, constituindo-se os únicos, teoricamente, suscetíveis.

NJOKUOBI & AGBO, 1976¹⁶⁷, estudaram as taxas de portadores de meningococo no Este da Nigéria (Nsukka), a 80 km da margem sul do cinturão da meningite, em período interepidêmico. Verificaram que ali, 10% de 1.126 pessoas portavam alguns sorogrupos de meningococo, tendo predominado entre os mesmos o sorogrupo B (58,1%), seguido pelo C (24,2%), com maior proporção de portadores na faixa de 11 a 20 anos (12%).

JONES & TOBIN, 1976¹⁶³, verificaram que, entre 42 cepas de portadores, ao acaso, de meningococo sorogrupo B, 12% portavam o sorotipo 2, em contraste com 60% de 251 cepas do mesmo sorogrupo responsáveis por doença endêmica e com 82% de 42 determinantes de casos epidêmicos. Admitiram associação predominante do sorotipo 2 com doença, e a importância do conhecimento de sorotipos ligados à infecção clínica na produção de vacinas a partir desses antígenos, ao que parece altamente imunogênicos e indutores de anticorpos bactericidas.

MELTON, EDWARDS & DEVINE, 1977¹⁸⁹, estudaram a ocorrência de portadores em populações de jovens, de ambos os sexos, admitidos como estagiários para treinamento paramédico em um hospital naval de Illinois em 1972-1973; residindo ali em mesmas condições e constituindo grupos uniformes quanto à idade e aspectos sociais, após 15 semanas do início do treinamento foi observado um total de 202 homens e 67 mulheres, que foram examinados. Embora no primeiro exame predominassem os portadores do sexo masculino e em nível variável conforme o campo de recrutamento militar pelos quais passaram antes, ao final do estágio 70% dos indivíduos, de ambos os sexos, foram portadores de

meningococo ao menos uma vez, sendo evidenciado, mais frequentemente, o sorogrupo Y (50 a 60%), e o tempo médio de duração de portador foi de 9 semanas. Os resultados, mostrando a mesma incidência de portadores em rapazes e moças de iguais condições, ao longo de um período, diferem de outras observações nas quais se considera claro o predomínio de portadores no sexo masculino.

VASCONCELOS e col., 1977¹⁹⁴, em estudo de 1.702 funcionários do Hospital das Clínicas de São Paulo, em 1975, verificaram que 8,2% eram portadores de meningococos em nasofaringe, dos quais predominaram os sorogrupos A - 31,9% e C - 29,8%, seguidos dos não grupáveis -15,6%, isolando-se ainda os sorogrupos B, A e C associados e Y em menores proporções. Houve predomínio não significativo no sexo masculino. Em 1.368 vacinados com polissacáride meningocócico A + C, 8,6% eram portadores, e em 205 não vacinados, 7,3% eram portadores. Foi observada maior frequência de portadores entre residentes e internos (12,7%), que permanecem muito tempo no hospital e residem em prédio anexo, e entre atendentes (12,7%) e serventes de limpeza (9,4%), que recebem os menores salários. Nos serviços em que pacientes de DM estavam hospitalizados as taxas observadas não foram consideradas altas.

FOURRIER e col., 1977¹⁷⁷, estudaram frequência em portadores comunicantes de um caso de DM por sorogrupo B, verificando que a proporção de isolamentos nos 160 comunicantes diretos (parentes, amigos e familiares) foi significativamente mais alta (20%) do que em comunicantes hospitalares (14%) e outros pacientes (9,5%) dos mesmos serviços. A metade dos portadores comunicantes diretos apresentava sinais clínicos de nasofaringite. Os portadores predominaram acentuadamente na faixa etária de 10 a 19 anos (67%). Durante um período inicial de quase 4 semanas a taxa acumulada de isolamento caiu de 25 a 0,6%, o que contrasta com a relativa estabilidade observada, também em meio aberto, por autores americanos. Antes de 6 meses verificou-se um remanejamento nas proporções dos vários sorogrupos, diferentemente das coletividades fechadas. O uso da quimioprofilaxia nos portadores não pareceu eficaz; consideram os autores que, em meio aberto, não pode ser feita por intolerância, risco de seleção e custo; que na Suécia ela não é utilizada assim, com base científica, o que é difícil em outros países por motivos psicológicos; que sua indicação se limita

ao ambiente em torno do paciente; e, que a prevenção adequada da DM se fará pela imunoprofilaxia. Desta, cita resultados positivos no Egito e no Sudão, onde diminuíram consideravelmente os casos de doença, e relata que, no Brasil, demonstrou “*marcada efetividade, evitando uma epidemia pelo menos inquietante*”.

BURIAN e col., 1977¹⁷¹, encontraram em suabes de orofaringe de 97 crianças de 1 a 5 anos, 3 cepas de *N. meningitidis* não grupadas - 3,1% - e 4 de *N. lactamica* - 4,1% - e, na maioria, níveis consideráveis de anticorpos antimeningocócicos.

GOLD e col., 1978²⁰¹, encontraram em cultura de material de nasofaringe de 2.969 crianças dos 3 meses aos 12 anos de idade, de população aberta, maior proporção de *N. lactamica* em relação a *N. meningitidis*, observando também comportamento inverso de portador por idade. Assim, enquanto a prevalência *N. meningitidis* aumentava 10 vezes nos primeiros 2 anos de vida, a prevalência de *N. lactamica* diminuía na mesma intensidade, embora continuando a predominar. Não observaram correlação entre taxas de aquisição de uma ou outra bactéria e tamanho da família. Entre as crianças que se tornaram portadoras de *N. lactamica*, 60% mostraram aumento de 4 vezes ou mais no título de anticorpos por imunofluorescência, 40% apresentaram anticorpos bactericidas aos sorogrupos A, B e/ou C, comparados com 5 e 7%, respectivamente, entre as não portadoras. Acreditam os autores que o estado de portador da *N. lactamica* pode levar, por imunidade cruzada, à proteção natural contra a *N. meningitidis*.

SIPPEL & GIRGIS, 1978²¹¹, estudaram no Cairo, Egito, de 1971 a 1972, entre outros aspectos, a prevalência de portadores de meningococo entre 1.665 escolares de 6 a 10 anos. Verificaram predomínio de portadores nas escolas públicas - 27% - em relação às privadas - 6 a 10%; em geral maior frequência de cepas não grupáveis e, entre as grupáveis, prevalência dos sorogrupos A e B (o sorogrupo A é o maior responsável local pela DM). Nenhuma bactéria isolada fermentou a lactose, assim como nenhuma bactéria não grupável foi cultivada em líquido de pacientes (773 casos), sugerindo ausência de virulência nesse grupo.

MONTANARO e col., 1978²⁰⁸, em Nápoles, Itália, durante a primavera de 1976 e 1977, de baixa endemia de DM, encontraram 6,9% e 3,1% de portadores entre 794 e 529 civis examinados, respectivamente, em cada ano; em período correspondente, verificaram num total de 198 recrutas a proporção de 26,3% de

portadores. Predominaram em geral os sorotipos Y (18%) e WI35 (24%) sobre o clássico B (15%), interpretado como uma mudança na evolução da epidemiologia da meningite meningocócica, à semelhança de outros países. Cepas não grupáveis e polia glutináveis foram observadas em 13%.

GRIFISS, 1982²⁵¹, revendo a relação entre portador e risco de DM defende que, para qualquer população, o risco de doença envolve o cálculo da velocidade de transmissão do meningococo do mesmo sorogrupo e, principalmente, do sorotipo associado à doença, mas admite ser muito difícil a realização desses inquéritos.

BLAKEBROUGH e col., 1982²⁴⁸, em estudo de portadores de meningococo e *Neisseria lactamica* no Norte da Nigéria, em períodos prévio (1976) e concomitante (1977-1978) a epidemias, determinaram sua relação com nível de anticorpos (por hemaglutinação), frequência familiar, idade, sexo e estações climáticas. Verificaram que não houve diferenças importantes na frequência de portadores em diversos inquéritos entre 631 crianças de um grupo escolar e cerca de 550 indivíduos de uma aldeia poupada da DM, ocorrendo, porém, mudança no sorogrupo do meningococo. Assim, antes da fase epidêmica não foi identificado o sorogrupo A, que prevaleceu nos períodos de epidemia, tendo sido também frequente a *N. lactamica*, pesquisada somente nos últimos inquéritos. A média de portadores de meningococo variou de 3 a 4%, na aldeia, e de 3 a 9%, entre os escolares, com níveis semelhantes aos do Zaire durante epidemia na mesma época.

Nesse sentido, os autores concluíram que as epidemias do Norte da Nigéria não se acompanharam de taxas altas de portador, como as observadas anteriormente, em 1972, por HASSAN, não sugerindo, portanto, que a monitorização de portadores de meningococo prediria a ocorrência de surtos, a menos que se identificasse um marcador de virulência.

Observaram uma grande elevação de anticorpos anti-A durante o período epidêmico, desproporcional à taxa de portadores, indicando propagação maior que a evidenciada pelo diagnóstico de portador.

Verificaram que a taxa de aquisição mensal do meningococo em famílias nas quais já havia um portador foi de 1,6%, e onde antes não havia portador foi de 0,7%, sendo as crianças de 1 a 10 anos os portadores iniciais e mais frequentes, sugerindo que a infecção se propaga de criança a criança, diferentemente de outros achados. Não houve diferenças quanto ao sexo.

Não verificaram variações sazonais, contrariando a ideia de que o meningococo, na África, se propaga de pessoa a pessoa na estação seca, a qual, embora favoreça a ocorrência da doença parece desfavorecer a de portadores. A duração média do estado de portador foi de 3 meses, considerada subestimada.

A taxa de portadores de *N. lactamica* na aldeia estudada foi muito alta, maior que 25% entre menores de 10 anos e aproximadamente 15% entre 10 a 14 anos, tendo sido encontrada em pequena proporção a concomitância desta bactéria com o meningococo. Parece que a *N. lactamica* não previne a colonização local da *N. meningitidis*, embora induza a anticorpos bactericidas contra os sorogrupos A, B ou C. É possível que a *N. lactamica* atue na imunidade à DM; no entanto, se mostrou, na África, muito frequente entre crianças de alto risco.

DE WALKS, 1983²⁶², avaliou as medidas profiláticas relativas ao período de recrudescência da DM pelo sorogrupo B, na Bélgica, correspondente aos anos de 1965-1975. Considerou como casos secundários os identificados até 60 dias após contato com o doente (caso primário), porém 50% dos casos ocorreram até 12 horas do contato. Identificou maior risco de contaminação secundária associada à exposição a um doente em domicílio, creche e jardim de infância, defendendo que a profilaxia se deve basear na identificação desses contatos de risco, na estreita supervisão médica dos mesmos e na prescrição de quimioprofilaxia adequada. Referiu, entretanto, que apenas 46% dos comunicantes domiciliares receberam quimioprofilaxia, em 98% das vezes pouco eficaz, tendo ocorrido 2 casos secundários entre 143 comunicantes domiciliares que fizeram quimioprofilaxia e 2 casos entre 104 que não fizeram. Acredita inútil a pesquisa de portadores, a não ser que se diagnostique o sorogrupo e o sorotipo.

FAOU & TARDIEU, 1983²⁶⁵, a partir de inquérito sistemático de portador em população civil de 1978 a 1982, referiram que, em Strasburgo, França, onde a DM é endêmica, o número de casos observados independe da taxa média anual de portadores, aproximadamente constante desde 1979. Mencionaram as variações sazonais da doença e que a relação, por trimestre, entre número de pacientes e de portadores, foi inversa. Concluem que a incidência de DM, embora não devendo depender do nível de portadores, está estreitamente ligada a variações dessa taxa.

Aspectos da literatura relativos a portador e vacina antimeningocócica são abordados a seguir, no Capítulo IV.^{(62, 65, 66, 67, 71, 79 106,114, 145, 179, 196, 199, 203, 210, 223).}

E - 4. CAPÍTULO IV - VACINAÇÃO ANTIMENINGOCÓCICA

Há quase um século, DAVIS, 1905, observou que o soro humano normal é bactericida para o meningococo, conforme refere FLEXNER, 1907¹.

FLEXNER, a seguir, 1907², 1908³, 1916⁵, estudou a atuação da soroterapia específica, preparada em cavalo a partir da inoculação do *Diplococcus intracellularis*, relatando redução considerável da letalidade; esta, que em 18 surtos, à época, se mostrara entre 42,5 e 90%, decaiu, com o uso do soro, a taxas entre 25 e 45,5%.

SOPHIAN, 1912, partindo da noção antiga de que certo grau de imunidade se desenvolve após a doença meningocócica, empregou a vacinação antimeningocócica no Texas, Estados Unidos, durante uma epidemia, segundo relata BLACKFAN⁹. Seus resultados, inconclusivos, foram atribuídos à aplicação irregular da vacina (constituída por milhões de meningococos inativados pelo calor), da qual era preconizada uma série.

HEIST, G; SOLIS-COHEN & MEIER, 1918⁶, considerando que seria muito promissor um teste capaz de avaliar a atuação de uma vacina, determinaram a atividade bactericida do sangue humano e de animais de laboratório contra o pneumococo, com especificidade de sorotipo, estabelecendo também a técnica desta determinação, que serviu de base a outros experimentos em relação ao meningococo.

Os mesmos autores, 1922^{apud 59}, estabeleceram ainda que o sangue de mais de 95% de adultos normais era bactericida para cepas de meningococos, procedentes de portadores, e que a DM ocorria entre os poucos cujo sangue não tinha essa propriedade.

ROLLESTON, 1919⁸, relatou várias experiências de vacinação consideradas bem sucedidas. Assim é que HALL, em Kansas City, vacinou 280 comunicantes familiares de DM e nenhum adoeceu. GREENWOOD, durante a I Guerra, vacinou 4.000 homens com dose inicial de 250 a 300 milhões de meningococos, aplicando a segunda dose após uma semana, de 1 milhão de bactérias, e nenhum contraiu meningite. GATES vacinou 2.700 soldados usando dois tipos de meningococo em doses progressivas de 2 milhões a 8 milhões de bactérias; as reações observadas à vacina foram em geral leves, sendo raras as graves, que simulavam meningite,

mas de apenas horas de duração; três casos de doença, entre os vacinados, foram associados ao uso da vacina durante o período provável de incubação; demonstrou também, aglutininas específicas no soro. AASER vacinou 1.200 soldados com 2 doses de 300 milhões de microorganismos e nenhum adoeceu. WHITMORE, usando lipovacina polivalente em 55 homens - 2 doses de, respectivamente, 40 bilhões e 80 bilhões de bactérias - observou formação de aglutinação contra 3 cepas.

Em continuação às tentativas de imunização, ZRUNEK & FEIERABEND, em 1926-1927, segundo BELANCIONI¹⁵⁵, vacinaram com 3 doses sucessivas, de 2, 4 e mais de 4 milhões de bactérias, inativadas pelo calor, 21.280 recrutas do exército tchecoslovaco, utilizando 19.684 como controles. Resultou, respectivamente, a ocorrência de 5 e 6 casos de DM em cada um dos grupos e, portanto, ausência de diferença significativa.

SILVERTHORNE E FRASER, 1934^{apud 16}, demonstraram a existência de atividade bacteriana do soro humano contra o meningococo, que muitos adultos apresentavam; em duas crianças, porém, durante a instalação da meningite, pouca ou nenhuma atividade bactericida detectou-se em seu soro, que foi evidenciada a seguir, após sua recuperação.

Os mesmos autores, 1935¹⁴ e 1936¹⁶, afirmavam que “*o princípio bactericida estava presente no soro ou plasma e necessitava da presença do complemento para atuar*”, que havia especificidade desse poder bactericida contra meningococos, capazes de induzir à mesma resposta no sangue de cobaias imunizadas com cepas virulentas isoladas de líquido de doentes. E, ainda, que amostra de sangue de 5 portadores de meningococo, estudadas inicialmente, foram bactericidas às cepas de líquido, assim como às cepas isoladas da nasofaringe dos mesmos portadores. Daí, determinaram que os portadores, pela presença mantida do meningococo em sua nasofaringe, desenvolvem atividade bactericida no soro a suas respectivas cepas, avirulentas ou virulentas (letais a um camundongo, na suspensão de maior diluição: teste da mucina-camundongo, MILLER, 1933), e apresentam poder bactericida contra algumas cepas virulentas de líquido.

KUHNS, 1936¹⁵, aplicou, por via intradérmica, filtrados de meningococos contendo toxina solúvel em 395 indivíduos, observando proteção contra a DM

epidêmica; concluiu, porém, que seu valor, como medida de controle de epidemia, deveria ser testado em vários outros surtos.

PHAIR & SCHOENBACH, 1945²³, discutindo e enumerando medidas de prevenção de epidemias meningocócicas alegaram que “*a falta de qualquer sucesso de antígenos imunizantes exclui o uso do 4º método*” (imunização).

CARVALHO, 1951²⁸, citou experiências contraditórias com vacinas antimeningocócicas: a de GENEVRAY, que observou incidência 36 vezes menor da DM entre vacinados, e a de RISING & COSKILL, que não observaram diferença de ocorrência de meningite comparando 100.000 indivíduos vacinados com meningococos e 25.000 com vacina antitífóidica.

À introdução da quimioprofilaxia pela sulfá, no início da década de 1940, de indubitável sucesso¹⁹⁹, seguiu-se um período em que o estudo da imunização antimeningocócica ficou postergado até que se observasse, a partir de 1963, crescente resistência dos sorogrupos de meningococos ao quimioterápico e ineficácia de outras drogas, ressurgindo, na década de 1960, a onda de investigação acerca da resposta imune à *N. meningitidis*¹²⁸.

Assim, HOBBS, 1967⁴⁹, lembrou que o Dr. G. D. HEIS, em 1922, verificando que era um dos raros indivíduos cujo soro não apresentava ação bactericida contra meningococo, admitiu que isso também tivesse ocorrido com seus pais e dois tios falecidos de provável DM, que também veio a lhe tirar a vida tempos depois. Muitas décadas mais tarde, HOBBS⁴⁹, estudando a resposta imune em 5 crianças com meningite ou *sepsis* meningocócica, identificou acentuada deficiência de IgM nos dois casos que foram a óbito com meningococemia. Verificou, também, que os anticorpos bactericidas do soro corresponderam à fração M das globulinas, não residindo na gamaglobulina, em concordância com MICHAEL & ROSEN, 1963³⁷ e EVANS e col., 1966⁴², e estando ausente das frações A, de acordo com ADINOLF e col., 1966³⁹. Com isso, justificou a falta de proteção imunológica contra o meningococo em nível de mucosa, o que lhe parece fundamentar a teoria de que a bactéria tem acesso ao SNC via placa crivosa do etmoide. No entanto, embora referindo que “pool” de IgG não oferece nenhuma proteção contra meningite, com base em SAMPLE, 1966⁴⁵, cita que anticorpos naturais a outras bactérias capsuladas – *N. gonorrhoeae* e *E. coli* – demonstrados por imunifluorescência,

foram determinados nas frações IgG, IgA e IgM, de acordo com COHEN & NOHRINS, 1966⁴¹.

GOLDSCHNEIDER, GOTSCHLICH & ARTENSTEIN, 1969^{58, 59}, verificaram que a imunização natural à DM ocorre na infância, havendo aumento progressivo, em torno de 5% ao ano, entre crianças dos 2 aos 12 anos que apresentaram anticorpos bactericidas no soro a cepas patogênicas de meningococo; mas, desenvolvendo-se imunidade também às custas de cepas “não patogênicas”, como as fermentadoras de lactose. Admitiram que o processo de imunização natural decorra do contato intermitente do indivíduo, através da vida, como portador eventual de diferentes cepas de *N. meningitidis*. Determinaram que, em adulto jovem, a imunidade à cepa homóloga associada ao estado do portador, ocorre em 92% e à cepa heteróloga, em 87%, medida pela produção de anticorpos bactericidas; e que o pico de anticorpos bactericidas, correspondente à segunda semana da instalação do estado de portador, se representa por imunoglobulinas dos tipos IgG, IgM e IgA. Consideraram que a imunidade do recém-nascido decorre da transferência transplacentária de anticorpos IgG, não tendo sido detectados anticorpos IgM ou IgA mesmo quando o soro era bactericida. Observaram também, que a atividade bactericida do soro foi mais alta entre recém-nascidos e adultos e mais baixa entre lactentes até 6 meses.

Verificaram, ainda, prospectivamente, que 95,6% de 54 pacientes com DM não tinham anticorpos bactericidas na pré-infecção, e que 82,2% de 540 indivíduos que não adoeceram, tinham anticorpos bactericidas.

GOTSCHLICH, GOLDSCHNEIDER & ARTENSTEIN, 1969^{60,61}, testaram polissacarídeos capsulares meningocócicos de alto peso molecular - acima de 100.000 - cujo poder antigênico já havia sido observado por KABAT, 1958^{apud60}. Em camundongos e primatas inoculados com variadas doses desses antígenos, dos sorogrupos A e C, nenhuma proteção ocorreu à inoculação posterior de meningococos. No entanto, em 6 voluntários laboratoristas, verificaram aumento de anticorpos hemaglutinantes, precipitantes e bactericidas específicos dos sorogrupos após injeção de 50µg dos dois polissacarídeos A e C, sem elevações cruzadas; os anticorpos, detectados por imunifluorescência, foram das classes de imunoglobulinas IgG, IgM e IgA, associando-se a atividade meningocócica do

soro à IgG. Contudo, dos 6 voluntários, 1 era portador atual de meningococo B e outro fora, até há 4 meses, portador do sorogrupo C.

Os mesmos autores, 1969⁶², estudaram, a seguir, a resposta à imunização pelos sorogrupos A e C em maior número de indivíduos, respectivamente 145 e 53 recrutas, e também a relação entre vacinação e estado de portador. Após 8 a 10 dias do seu ingresso, os recrutas receberam 50mg de vacina, precedidos de cultura de nasofaringe e estudo sorológico, tendo sido excluídos os previamente portadores; as culturas foram repetidas a cada 2 semanas e a sorologia - reação de hemaglutinação e bactericida do soro - após 2 a 6 semanas. Efeitos adversos observados após 24 horas da vacinação, quando ocorreram, foram locais e leves, e menos frequentes pelo sorogrupo A. A aquisição de meningococo em nasofaringe foi variável nas diversas companhias e não se encontraram portadores do sorogrupo A, ficando prejudicada a avaliação deste sorogrupo; entretanto, ao final da segunda semana da vacinação, os recrutas vacinados com sorogrupo C apresentavam menor taxa de portador que os controles. Houve, em geral, aumento dos anticorpos hemaglutinantes e elevação dos bactericidas do soro; porém, a interpretação desse fato ficou prejudicada, quanto ao sorogrupo C, pelo aparecimento dos portadores pós-vacinação, não se sabendo se a reação bactericida seria derivada da imunização natural, ou vacinal.

Assinalaram os autores que a suscetibilidade humana ao meningococo deve, em parte, decorrer da perda de anticorpos específicos; que a imunidade natural, derivada de infecções repetidas, leva à produção de anticorpos a diversos antígenos do meningococo; que o polissacarídeo de alto peso molecular e puro é um bom imunógeno, produzindo elevação de IgG, IgM e IgA, e, também, que a resposta através de anticorpos bactericidas deve permanecer por 8 meses. Acreditam que a vacinação C, tendo feito diminuir as taxas de portador do mesmo sorogrupo, teria aumentado, precedentemente, as defesas locais em nasofaringe por possível elevação de IgA secretória; e comentam que seria desejável a diminuição da proporção de portadores, após vacinação, em uma população com alta taxa de transmissão.

KELLY, STORM & JUCKETT, 1970⁷³, dosando IgM em pacientes recuperados de meningococcemia, seus parentes e outros familiares de casos fatais, num total

de 55 amostras, encontraram concentrações limítrofes, ou ligeiramente baixas, em apenas 9, de forma que seus resultados não fundamentam a hipótese, aventada por HOBBS⁴⁹, de DM grave associada à deficiência de IgM. Acreditam, assim, que meningococemias, apenas em sua minoria, cursariam com defeitos familiares de IgM.

ARTENSTEIN e col., 1970⁶⁵, estudaram a vacina C em 13.763 recrutas americanos comparados a 68.072 não vacinados com o polissacáride, dos quais 14.477 receberam toxoide tetânico e vacina antiinfluenza e 39.832 não foram vacinados. Resultando 1 caso de DM entre os que receberam polissacáride C e 38 em não vacinados, foi considerada diferença significativa, equivalendo a um nível de proteção de 87%. Durante as 8 semanas de treinamento, a pesquisa de portadores feita a cada 2 semanas, mostrou, em geral, redução dos portadores do sorogrupo C de 2 a 3 vezes entre a maioria dos vacinados com o mesmo sorogrupo, embora em algumas companhias ocorresse o contrário, mas não diminuiu a taxa de portadores de todos os sorogrupos. Comentam os autores que, para os vacinados que não se tornaram portadores, ou deixaram de ser, a vacina específica indicaria desenvolvimento de proteção local, em nível de trato respiratório, enquanto para os que continuaram, ou se tornaram portadores, possibilitaria um reforço ao estímulo imunitário. Consideraram que há especificidade de grupo da vacina, pois permitiu a aquisição de outros sorogrupos. Admitem, ainda, que o impedimento, pela imunização, do estado de portador grupo específico, venha acondicionar o aumento do sorogrupo B na população.

ARTENSTEIN & GOLD, 1970⁶⁶, em trabalho de revisão, discutem aspectos relativos à prevenção da DM com a vacina polissacarídica.

Admitem, para ocorrência de surto de DM, a necessidade de: suscetíveis, isto é, indivíduos sem anticorpos bactericidas, elevado grau de transmissão do agente de pessoa a pessoa e sorogrupos virulentos. Mas, comentam que, apesar de os casos de DM, entre militares, se relacionarem a aquisições recentes de meningococo, não se tem conseguido explicar os surtos, eventuais entre os mesmos, uma vez que a transmissão tipo aerossol é rara (gotículas de saliva são, em geral, maiores que 10µg e não permanecem no ar por muito tempo) e dependeria de curtas distâncias. Porém, neste sentido, acrescentam, também não se conseguiu relacionar DM com

outras doenças respiratórias, nem demonstrar associação entre densidade de população em barracas e número de portadores.

Consideram, ainda, as dificuldades da quimioprofilaxia, tais como resistência de 60 a 70% das cepas do sorogrupo B e 90% do sorogrupo C à sulfa após 20 anos de uso entre militares, ocorrências numerosas de meningite após profilaxia com penicilina oral ou benzatina e eficácia atual da rifampicina, mas com a possibilidade de mutação bacteriana e resistência na ordem de $1/10^7$ a $1/10^8$ cepas. A isso os autores contrapõem as boas perspectivas da vacina polissacarídica que consideram altamente imunogênica, tendo levado à soroconversão de 80 a 95% nas doses de 10 a 50µg respectivamente, e capaz de reduzir, em 50%, novos portadores de sorogrupo C nas 8 semanas de treinamento de recrutas vacinados especificamente.

Mas, acrescentam, porquanto o aparecimento de DM por sorogrupo C, em recrutas americanos, tenha sido de 0,07/1.000 em vacinados e de 0,7/1.000 em controles, durante o período de treinamento⁶⁵, e a vacina do sorogrupo A pareça ser imunogênica, faltam estudos relativos ao sorogrupo B, sendo de interesse uma vacina trivalente.

DEVINE e col., 1970⁶⁷, administraram polissacáride C em voluntários, marinheiros de San Diego, Califórnia, Estados Unidos, objetivando determinar o efeito da vacina na propagação do meningococo. A vacina foi aplicada em 3.018 recrutas, e 5 culturas de nasofaringe se efetuaram em cada um; a primeira precedeu a vacinação, a segunda cultura foi feita 14 a 21 dias após a vacinação, e as três seguintes, 9, 50 e 41 dias depois da segunda. Verificaram que os vacinados apresentaram menor taxa de portador de meningococo C somente a partir da terceira cultura, e que não mostraram diferenças quanto aos controles na taxa de aquisição de outros sorogrupos, demonstrando sua especificidade; por ocasião da terceira cultura a taxa de portador era de 7,9%, entre 732 vacinados, e de 24,0%, entre 764 controles. De 116 vacinados, submetidos a estudo imunológico, durante 2 a 3 semanas após a vacinação, houve 97% de viragem sorológica medida por anticorpos hemaglutinantes, mas ausência de resposta de anticorpos fixadores de complemento. Ocorreram 3 casos de DM entre 3.000 controles, e nenhum entre número aproximado de vacinados.

Os autores concluem que, durante uma epidemia em um campo de treinamento, a atuação da vacina pode ser limitada e retardada (até os anticorpos se desenvolverem) e que, enquanto previne a aquisição do meningococo, a quimioprofilaxia elimina o estado de portador. Além disso, sendo grupo específica, devem ser avaliadas as consequências ecológicas do seu uso continuado em um ambiente. Considerando, também, que os anticorpos desenvolvidos pelos recrutas à infecção natural aparentemente protegem por longo tempo, seria importante saber se proteção comparável, em grau e duração, é determinada pela vacina.

SANDERS & DEAL, 1970⁷⁷, considerando que, em qualquer idade, há uma proporção de indivíduos desprovida de anticorpos antimeningocócicos - 20% entre os adultos - sendo, no entanto, muito menor o número daqueles que adquirem a doença uma vez expostos, admitiram que *“a ausência de anticorpos não é o único determinante de suscetibilidade à doença”*. Citaram possíveis fatores individuais predisponentes, como alterações anatômicas, deficiência de imunoglobulina secretora, infecção viral precedente ou concomitante. E admitiram lacunas nos conhecimentos epidemiológicos do assunto, pela falta de estudos longitudinais: do meningococo em períodos endêmicos e interepidêmicos, de famílias com casos esporádicos de doença, ou de populações civis, sob variáveis graus de risco. Daí, a concluir que a avaliação precisa do risco de pessoas à doença só será possível mediante todas essas informações.

FINLAND, 1970⁷¹, considerou também, quanto a eventuais problemas relativos à vacina antimeningocócica, a possibilidade de aparecimento de outras cepas nos vacinados pela heterogenicidade entre os sorogrupos A, B e C, à semelhança do que se observou em mineiros da África do Sul com a vacina polissacarídica antipneumocócica, os quais, após a imunização com sorotipo prevalente de pneumococo, sofreram um novo surto por outro sorotipo.

LAPEYSSONIE, 1970⁷⁵, todavia, acreditava na vacina antimeningocócica como a primeira, e talvez a única, arma profilática da meningite por ocasião de surtos. Para avaliar sua atuação, preconizou sua aplicação em região epidêmica e durante o período do surto, a fim de que os resultados fossem estatisticamente exploráveis. No planejamento de uma campanha, estabeleceu os seguintes princípios: 1- definir uma situação epidêmica; 2- aplicar a vacina na curva

ascendente da epidemia; 3- escolher a área, que não precisa ser grande, mas deve ser densamente povoada e com acesso possível a todos os pontos; 4- aplicar a vacina em parte da população (30%) pareada com placebo (30%) e o restante (40%) com placebo sem outros controles (a imunização da maioria da população - 60% -, se efetuada, pode interromper a evolução natural da epidemia e dificultar a avaliação da vacina); 5- fixar em até 6 dias a duração da campanha; 6- controlar os resultados pela comparação do número da casos em vacinados e não vacinados.

Comentou que a determinação da soroconversão e de portadores apresenta dificuldades práticas, com resultados questionáveis, e que o controle da ocorrência de casos deve ser severo, incluindo confirmação diagnóstica e sorotipagem. Considerou ainda que a DM epidêmica deixa um resíduo de imunidade, demonstrado pelo fato de que não reaparecerá no ano seguinte de forma epidêmica, no mesmo local.

GOLD & WYLE, 1970^{apud 136}, demonstraram que proteínas predominantes na membrana externa de *N. meningitidis* induzem à produção de anticorpos bactericidas específicos, permitindo a classificação em sorotipos.

GOLD & ARTENSTEIN, 1971⁷⁹, investigaram a vacina do sorogrupo C em recrutas americanos, aplicando-a em 14.482 indivíduos dentro de alguns dias de seu ingresso, para 60.172 controles, seguidos por 8 semanas; ocorreram 36 casos de DM todos por sorogrupo C, mas somente 1 em vacinados, o que equivaleu a proteção de 86%. Não ocorreram efeitos adversos significativos à vacina. Foi observado, porém, um aumento na proporção de portadores de outras cepas de meningococo após a imunização, em vista do que, admitiram os autores, a vacina monovalente em larga escala poderia levar à emergência de outros sorogrupos causadores de DM, como se deu com a vacina de adenovírus.

ARTEINSTEIN e col., 1971⁸⁰, estudaram a vacina do sorogrupo A em voluntários. Quanto à sua inocuidade, não verificaram reações sistêmicas em 91 adultos vacinados e nem alterações laboratoriais - EAS e hemograma - em 42 examinados, sem diferenças em relação às doses, de 10, 50 e 100 µg. Quanto à resposta sorológica, houve 50% de falha com a dose de 10 µg em 2 semanas (14 de 33 vacinados) e 15% com a dose de 50 µg em 6 semanas (5 de 33 vacinados), sem melhor resposta com 100 µg; assim, os resultados, com 50 µg, foram próximos aos obtidos com o sorogrupo C, na mesma dose⁷⁶. Em relação a estado de

portador, não se diagnosticou meningococo sorogrupo A em nasofaringe e não houve interferência com a proporção de portadores de outros sorogrupos (40% na 4ª semana), concluindo-se que a resposta sorológica não foi influenciada pelo estado de portador. Finalmente, não houve diferença de resposta sorológica entre, respectivamente, 35 e 36 indivíduos vacinados, por via subcutânea, por seringa e “ped-o-jet”.

ARTEINSTEIN, 1971⁸¹, quanto à estabilidade das vacinas sorogrupos A e C, verificou que, liofilizadas e estocadas em frio, são estáveis por 14 a 26 meses e que o liofilizado do sorogrupo A não foi afetado à temperatura ambiente, de 20 a 25 graus, por 12 dias, e de 35 graus, por 3 dias.

ARTEINSTEIN, 1971⁸², a propósito da duração de anticorpos vacinais ao sorogrupo C verificou que, em 7 de 8 voluntários que receberam 50µg do polissacáride, houve redução do título de 2 a 8 diluições após 14 a 18 meses da vacinação; no entanto, a média geométrica dos títulos, então de 1/64, era ainda muito maior que a média anterior à vacinação, de 1/2. Em relação ao sorogrupo A, de 4 voluntários imunizados, 3 mostraram títulos ainda elevados aos 18 meses. Ambos os sorogrupos induziram à resposta sorológica após 2 a 8 semanas da vacinação em títulos variáveis (de 1:128 a 1:2.048) sendo que não havia, na ocasião, nenhum portador do meningococo A ou C entre os voluntários. Alguns destes, entretanto, haviam sido expostos anteriormente ao contato com portadores.

BELL & SILBER, 1971⁸³, referem que ROBERTS, em 1970, estudando a interação *in vitro* entre granulócitos humanos e meningococo, verificou que a fagocitose só ocorreu em presença de soro de indivíduos imunizados com polissacáride A e C, e não antes da imunização. A fagocitose foi determinada pela presença de opsoninas grupo-específicas, presentes nas imunoglobulinas 19s e 7s, surgindo atividade opsonica dentro de uma semana após a imunização. As opsoninas persistiram em títulos altos por, no mínimo, 14 meses. Foram também encontradas em convalescentes de meningite e em portadores.

GOLD & col., 1971⁸⁶, através do teste bactericida sorotiparam meningococos do sorogrupo C procedentes de civis e militares, no período de 1965 a 1970, verificando o predomínio do sorotipo 2, a partir de 1967, em ambos os grupos. Salientaram que até então a maioria dos surtos nas populações militares se associavam ao sorogrupo A (que não possui o sorotipo 2).

ROBBINS e col., 1972⁹⁸, estudaram a imunidade cruzada entre os meningococos a partir da observação de anticorpos ao sorogrupo A em crianças e adultos nos Estados Unidos, onde a doença, por este sorogrupo tem sido rara nos últimos 20 anos. Suspeitaram de reação cruzada com outras bactérias, já conhecida entre algumas cepas de *E. coli* e antígenos capsulares de pneumococo meningococo (sorogrupo B) e *H. influenzae*, por exemplo. Estudaram, então, vários outros tipos de bactérias fecais - *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella* e *Arizona* - em relação a antisoros de meningococo A e C, pneumococos II e III, *H. influenzae a, b e c*, e *Bacillus*, em placas de Ouchterlony com antisoro, onde eram colocadas suspensões de bactérias. Verificaram entre 1.335 cepas de enterobactérias testadas, que 13 - 1% - apresentaram reações cruzadas com *N. meningitidis A e C* e com *S. pneumoniae I e III*, das quais 12 eram *E. coli*. Concluíram que os anticorpos considerados “naturais” ao meningococo podem resultar de portadores de diversas bactérias homólogas e que devem ser polissacarídeos os antígenos de reação cruzada.

JENNINGS e col., 1972⁹³, evidenciaram que antígenos de reação cruzada, extraídos do meningococo do sorogrupo Y, são capazes de proteger camundongos inoculados com cepas heterólogas, parecendo ser de natureza proteica esses antígenos comuns. Referem que outros autores já distinguiram antígeno proteico comum em todos os sorogrupos (por absorção cruzada e por imunoeletroforese), enquanto trabalhos prévios demonstravam polissacarídeos de alto peso molecular, altamente grupo-específicos.

FRASER, THORNSBERRY & FELDMAN, 1972⁹⁰, a partir do uso da vacina antimeningocócica sorogrupo C em recrutas americanos, desde outubro de 1971, previram o decréscimo da DM em 1972, no país, e possíveis mudanças na prevalência de sorogrupos. Referiram que a incidência da doença nos Estados Unidos foi mais ou menos estável nos 5 anos anteriores (1967-71), variando entre 0,23 e 2,03 casos/100.000 no ano de 1970, em 20 estados americanos, com predomínio em lactentes e na faixa de 15 a 24 anos; nesta, talvez, pelo número considerável de casos entre militares.

GOLDSCHNEIDER, LEPOW & GOTSCHLICH, 1972⁹², aplicaram o polissacarídeo do sorogrupo C em 26 crianças entre 7 meses a 9 anos e meio,

nas doses de 25 ou 50 µg, e do sorogrupo A em 22 crianças, entre 11 meses a 9 anos e meio. Após 3 semanas, todas as crianças produziram anticorpos das classes IgG, IgM e IgA, específicos aos sorogrupos A e C, que, medidos por imunofluorescência indireta, equivaleram às recíprocas medianas dos títulos de 128 e 256, respectivamente. Não houve diferenças em relação às doses. As crianças menores de 2 anos, porém, tiveram menor resposta sorológica em relação às mais velhas, verificada através de teste bactericida do soro, imunofluorescência, hemaglutinação e radioimunoensaio. Das 48 crianças, 22 apresentaram anticorpos prévios, porém em nível inferior à resposta mediana vacinal, e 8 apresentaram meningococo em garganta antes ou durante o primeiro ano da vacinação, mas não do sorogrupo específico. Os anticorpos, embora presentes após 10 a 15 meses da vacinação entre 27 crianças reavaliadas, caíram de nível, variavelmente com o teste utilizado.

YOUNG e col., 1972⁹⁹, investigaram a associação entre surto de influenza e DM, concluindo pela evidência sorológica de infecção sistêmica ou de nasofaringe por *N. meningitidis* associada, significativamente, a infecção por influenza, medida sorologicamente. Atribuíram o fato, com maior probabilidade, ao papel do vírus afetando diretamente o hospedeiro e, assim, favorecendo a infecção meningocócica.

ERWA e col., 1973¹⁰², reviram os estudos sobre a efetividade da vacina antimeningocócica feitos até então. Relataram que vacinas do sorogrupo A, produzidas em 1964 pelo Instituto Merrieux, França e em 1965 pelo Laboratório de Saúde e Bem Estar do Canadá, mostraram-se sem valor em experiências no Alto Volta, em 1966-68. Demonstrou-se depois, porém, que vacinas polissacarídicas de alto peso molecular conferiram proteção a militares americanos, nos quais, o uso continuado da vacina sorogrupo C foi responsabilizado pelo declínio atual observado.

A mesma vacina (sorogrupo C) na Nigéria, em 1971, não mostrou resultados diferentes entre vacinados e controles. Porém, no Egito, aplicada no inverno endêmico de 1971-72, mostrou-se segura e de valor profilático.

No Sudão, foi utilizada a vacina do sorogrupo A, inicialmente em 17.000 pessoas, que resultou inconclusiva pois não ocorreram casos de DM nem em

vacinados, nem em controles; a seguir, aplicada em mais de 160.000 indivíduos de áreas residenciais superpopulosas e com predomínio de crianças de 6 a 12 anos, nenhum caso ocorreu entre vacinados, enquanto 10 casos (7 com confirmação diagnóstica) se registraram nos controles, que receberam toxoide tetânico; não se observaram efeitos colaterais imediatos, mesmo em grávidas, ou lactentes (2.285 crianças).

MONTO, BRANDT & ARTENSTEIN, 1973¹⁰⁸, estudaram a resposta antigênica a doses variáveis de polissacáride A e C, aplicadas de forma aleatória, em crianças de 2 a 6 anos, deficientes mentais, incluindo doses de reforço após 8 meses.

As doses do sorogrupo C foram de 5, 25, 50, 100 e 250µg para um grupo de 100 crianças, cujos títulos, antes da vacinação, não diferiram significativamente entre si; mas após, mostraram-se diretamente proporcionais às doses, sem diferenças, porém, entre as de 100 e 250µg. Entretanto, os níveis de resposta, mesmo às doses mais altas, foram mais baixos do que os obtidos em adultos imunizados com 50µg. Quanto mais baixa a idade (2 a 3 anos), menores foram os níveis de anticorpos observados. À revacinação, o número de crianças que respondeu sorologicamente decaiu, ligeira e progressivamente, conforme o aumento das doses.

Ao sorogrupo A, todas as 49 crianças, recebendo 5, 25 ou 100µg de polissacáride, apresentaram aumento significativo no título de anticorpos, sem diferenças em relação a doses.

Não houve reações de toxicidade. As dosagens sorológicas foram feitas através das técnicas de hemaglutinação e radioimunoensaio, mostrando-se esta muito mais sensível.

De sua experiência, os autores questionam se a dose mais adequada a crianças de 2 a 6 anos não seria a de 100µg, considerando a proporcionalidade observada entre dose e efeito e se a resposta ao reforço não poderia ser obtida antes do 8º mês após a dose inicial.

WENZEL e col., 1973¹¹⁴, estudaram a antigenicidade da vacina polissacarídica C, aplicando-a intranasalmente - 0,5 ml com 50µg e 1 ml com 200µg - em 3 grupos de 20 marinhoes com cultura inicial de nasofaringe negativa, títulos baixos de anticorpos hemaglutinantes (≤ 2) e sem nenhum antecedente de alergia,

comparando-os aos grupos controles, durante cerca de 5 semanas. Verificaram que, embora a vacina induzisse à produção de anticorpos hemaglutinantes e bactericida em níveis proporcionais às doses, os títulos observados foram mais baixos que pela infecção natural e pela vacina parenteral, sem significativa alteração de IgA local, nem da taxa de portadores em relação aos controles. Anticorpos locais, de baixo título e curta duração, foram demonstrados nos que se tornaram portadores, admitindo os autores, porém, não estar bem claro o seu papel. E referindo que Wenzel, em 1972, já os detectara em convalescentes de DM através da inibição de fluorescência. Todavia, consideraram de interesse o fato de seus dados mostrarem que invasão de mucosa e bacteremia consequente não são necessárias para efetivo estímulo antigênico.

WAHDAN e col., 1973¹¹⁵, vacinaram com polissacáride A – 50µg - 62.295 crianças de 6 a 15 anos residentes em Alexandria, Cairo e Giza, no Egito, onde a DM por sorogrupo A ou B, é endêmica, com recorrências anuais sazonais; utilizaram 2 grupos controles, dos quais 1 (de 62.054) recebeu toxoide tetânico e outro (de 1.403.508 escolares) não recebeu nenhuma vacina. Não ocorreu nenhum caso de DM entre os que receberam o polissacáride A, mas se verificaram 8 casos entre os vacinados com toxoide tetânico e 151 entre os não vacinados resultando em taxas equivalentes nesses dois grupos. As reações locais à vacina antimeningocócica foram transitórias e breves.

Comentam os autores que, embora os dados indiquem proteção vacinal completa, o número de casos de DM foi muito pequeno para se determinar o exato grau dessa proteção. Atribuem o sucesso do programa a uso de “injectorjet”, e a estocagem (freezer comercial) e transporte apropriados a um Serviço de Saúde bem organizado.

GOLDSCHNEIDER e col., 1973¹⁰⁶, aplicaram em lactentes, de 2 meses e meio a 1 ano e 9 meses, doses de 12,5 a 100µg de polissacáride A, em 39 crianças, e C, em 53 crianças. Os lactentes foram vacinados aos 2 e meio e aos 3 e meio meses com sorogrupos A ou C (34 crianças) e alguns revacinados aos 7 meses e/ou aos 1 ano e 6 meses. Os que foram primariamente vacinados aos 7 meses com A ou C, foram revacinados com o mesmo antígeno aos 18 meses (13 crianças). Os que foram revacinados aos 7 meses receberam, ao mesmo tempo, vacina de outro sorogrupo no braço oposto. Culturas de nasofaringe precederam e acompanharam após 3 a

4 semanas cada vacinação. Não resultaram efeitos adversos locais ou sistêmicos. Todos os lactentes apresentaram elevação de anticorpos a ambos os sorogrupos após a vacinação, porém, fracamente — médias geométricas de 0,49 a 1,29 μ g — e não houve diferenças após os reforços. A injeção simultânea de sorogrupos A e C não alterou a resposta a cada um deles. Observaram-se 16% de portadores em algum momento até os 2 anos e frequência crescente com a idade, mas apenas 20% de cepas grupáveis.

Os autores, considerando suas observações anteriores, de 1972, em que a vacinação de crianças de 3 a 4 anos resultou em títulos mais elevados - médias geométricas de 13,3 a 17,0 μ g - admitiram que o nível de respostas antigênicas ao meningococo seja dependente da idade; questionaram qual o nível desses anticorpos e sobre a possível necessidade de doses imunizantes maiores, uma vez que se desconhece a dose imunogênica de antígenos naturais.

JONES, TOBIN & BUTTERWORTH, 1973¹⁰⁷, a partir da ocorrência, durante 3 meses, de 3 casos de DM numa família de 11 pessoas apesar da profilaxia com sulfa e rifampicina, evidenciaram diminuição das imunoglobulinas IgG e IgA em 8 dos comunicantes familiares. Questionaram os autores se os baixos títulos observados estariam associados à suscetibilidade à doença.

FRASCH & CHAPMAN, 1973¹⁰³, determinaram ser do sorotipo 2 mais de 50% dos meningococos sorogrupo B isolados de amostras de pacientes, providas em maior parte dos Estados Unidos entre 1964 e 1972. Isso indica que esse sorotipo poderia ser de importância para a produção de vacina a partir de seus antígenos proteicos.

AMATO NETO & col., 1974¹¹⁶, durante epidemia de São Paulo, estudaram a resposta sorológica, por radioimunoensaio, de 133 pré-escolares, entre 6 meses e 6 anos, vacinados com 50 μ g de polissacáride C, comparados a 33 vacinados com toxoide tetânico. A média geométrica dos títulos pré-vacinais e após 28 dias da vacinação elevou-se, respectivamente, nas crianças de 6 a 11 meses, de 0,11 a 0,69 μ g/ml e, nas crianças de 3 a 6 anos, de 0,21 a 2,29 μ g/ml. O aumento dos títulos, proporcional ao nível anterior à vacinação associou-se, fraca e diretamente, à faixa etária, com diferença estatística em relação ao grupo controle.

LEPOW & GOLD, 1974¹²⁸, avaliaram as medidas de prevenção disponíveis

relativas à DM com ênfase em suas investigações sobre a VAM em crianças pequenas.

Lembraram que o sorogrupo A é tido como epidêmico e os sorogrupos B e C como endêmicos, embora este último tenha sido responsável por epidemia no Brasil. Referiram que o pico de morbidade corresponde a lactentes de 4 a 6 meses e que 50% dos casos endêmicos e epidêmicos equivalem, respectivamente, a menores de 2 anos e crianças de 2 a 14 anos; salientaram o predomínio, de 2 a 3 vezes, da letalidade em lactentes.

Quanto à quimioprofilaxia, só possível em populações fechadas, até o momento apenas dois antibióticos se mostraram eficazes: a rifampicina e a minociclina, apesar das numerosas drogas já testadas.

Em relação à vacina polissacarídica discutiram sobre sua imunogenicidade medida, de preferência, pela técnica de radioimunoensaio, referindo que a resposta sorológica entre crianças de 2 a 9 anos, embora presente em 95%, equivaleu a 1/3 a 1/2 dos títulos verificados em adultos, retornando quase aos níveis pré-vacinais após 2 a 3 anos. Piores resultados foram verificados pelos autores em menores de 2 anos.

Observaram que a vacinação com sorogrupo C, em lactentes de até 3 meses, induziu à produção de anticorpos 1/20 à 1/50 vezes menor que no adulto; aos 18 a 24 meses, a mesma vacina levou à produção de 2 μ g de anticorpos em comparação com 20 a 40 μ g produzidos pelos adultos; dose maior do antígeno (100 μ g) levou a melhor reação em lactentes e não houve resposta à revacinação antes dos 18 meses.

A resposta à vacinação com sorogrupo A, aos 3 meses, pode ser mascarada pelos anticorpos maternos presentes na maioria dessas crianças (que têm também anti-B); dose de 100 μ g pareceu também ser mais efetiva em menores de 1 ano; reforço aos 7 ou 12 meses pode produzir resposta e algumas crianças, aos 18 meses, produziram níveis de 8 a 10 μ g de anticorpos.

A resposta antigênica está associada à faixa etária, mas como ainda não se definiu o nível protetor de anticorpos, este, talvez, possa corresponder às taxas referidas. Concluem, entretanto, os autores que os resultados até hoje obtidos com a vacinação ainda estão distantes do ideal.

GRIFISS e col., 1974¹²⁵, estudando DM de repetição apresentaram um caso de recorrência - 2 episódios em 2 meses - de meningite por sorogrupo B; obtiveram, nas duas ocasiões, o isolamento e a tipificação das bactérias, inibidas pela mesma concentração de sulfa, e a elevação de anticorpos bactericidas. Assinalaram que, dos 4 casos reconhecidos anteriormente de ataques secundários, 3 foram pelo sorogrupo B. Levantaram as seguintes hipóteses para explicar a recorrência: persistência de foco sequestrado em trama da duramater, representado por variante deficiente de parede celular incapaz de induzir à produção de anticorpos no líquido; defeito imune incompleto; mudança da configuração antigênica da bactéria.

ARTENSTEIN & col., 1974¹²⁰, vacinaram com polissacáride C mais de 300.000 adultos em treinamento militar durante um período de 20 meses entre 1970 e 1971, com objetivo de avaliar aumento significativo de doença por outros sorogrupos em vacinados. Verificaram que isso não ocorreu e que a vacina pareceu interromper surto de DM pelo sorogrupo C.

TRAMONT & col., 1974¹³⁶, investigando resposta imune, concluíram que os principais antígenos envolvidos na reação bactericida do soro parecem ser proteínas de superfície e lipopolissacarídeos, verificando reação cruzada desses antígenos com *N. gonorrhoeae*. Todavia, na infecção humana por esta bactéria, não há evidências de que os anticorpos bactericidas sejam protetores, como ocorre com a infecção meningocócica. A retirada da proteína do antissoro apenas levava à diminuição do poder bactericida do soro, o qual era completamente removido quando se retirava proteína e lipopolissacarídeo.

GRIFISS, 1975¹⁴², demonstrou que IgA não induz à reação bactericida do soro, uma vez que o complemento C não se liga a seu componente F_c, e ainda bloqueia a lise imune por IgM e IgG porque compete com estas imunoglobulinas em sua ligação com o antígeno.

ARTENSTEIN & BRANDT, 1975¹³⁸, sugeriram que pequenas quantidades de polissacáride meningocócico induzem a um estado imunológico de hiporreatividade no homem. Indivíduos que receberam vacina polissacarídica do sorogrupo A contendo traços do polissacáride C, ao serem revacinados após 2 semanas com 50µg do antígeno C, mostraram significativa depressão da resposta

antigênica, ao contrário dos que antes receberam a vacina do sorogrupo A livre do polissacáride C. Todavia, tanto a causa da contaminação de um sorogrupo com outro, quanto seu significado clínico são aspectos discutíveis. Em experiências anteriores dos autores, a vacinação com sorogrupo A contaminado com C, de milhares de homens, não se seguiu de doença por sorogrupo C, apesar da exposição a este, como também a vacina bivalente induziu à produção de anticorpos a ambos os antígenos.

LOMBOS & BOURGON, 1975¹⁴⁵, em Majadahonda, Espanha, verificaram em 272 escolares (5 a 14 anos), a presença de 37,5% de portadores de meningococo, com predomínio de sorogrupo B, e que, de 31 desses escolares, nos quais determinaram a atividade bactericida, apenas três soros foram negativos e corresponderam a não portadores; estes, portanto, equivaleriam àquelas crianças que necessitavam ser protegidas contra a DM.

Ainda em relação à resposta imune à doença, admitiu-se que um episódio de DM confira imunidade duradoura e proteja de outros episódios, assim “*indicando que estimula a resistência contra todas as cepas de N. meningitidis*”¹⁵³. Da mesma forma, a infecção subclínica associada a prolongado estado de portadores estende imunidade a todas as cepas^{110, 150}.

BRANDT & ARTENSTEIN, 1975¹⁴⁰, verificaram em 23 voluntários (laboratoristas), de 22 a 45 anos, vacinados com polissacáride C, elevação de 4 vezes ou mais do nível de anticorpos hemaglutinantes após 2 a 4 semanas, que caíram 2 a 3 vezes dentro do primeiro ano e assim permaneceram durante os 4 anos seguintes. Houve resposta comparável dos anticorpos bactericidas do soro e o teste de radiomunoensaio mostrou redução de até 70% dos picos iniciais.

Os autores acreditam, com esses dados, que a imunidade conferida pela vacina seja prolongada.

O *Center for Disease Control*, em Atlanta, nos Estados Unidos, 1976¹⁵⁶, ao licenciar as vacinas meningocócicas polissacarídicas A e C, fez as seguintes recomendações:

a) a vacinação de rotina em civis não é indicada por causa dos dados insuficientes quanto ao seu benefício; porém, vacina monovalente deve ser usada para controle de surtos de doença por sorogrupos A ou C;

b) a vacinação pode ser usada em viajantes a países onde a DM é epidêmica;
 c) a vacinação pode ser administrada como um complemento da quimioprofilaxia a comunicantes familiares de DM porque 50% dos casos secundários ocorrem 5 dias após o caso inicial - tempo *“bastante à obtenção do benefício potencial da vacinação, em não tendo sucesso a quimioprofilaxia antibiótica”*;

d) em caso de epidemia a população de risco deve ser identificada. Se houver quantidade suficiente de vacinas, todos os residentes na área devem ser vacinados; se não, os indivíduos supostos ou conhecidos como de alto risco, associado a idade, *status* socioeconômico ou área de residência, terão prioridade;

e) o uso da vacina em grávidas, nas quais sua inocuidade ainda não foi estabelecida, deve-se limitar aos casos com *“substancial risco de infecção”*.

FINLEY, 1976¹⁶⁰, salientando que apenas comunicantes familiares e em centros de terapia intensiva têm risco significativo de aquisição de DM, sugere que a profilaxia de tais comunicantes inclua quimioprofilaxia e vacinação.

CHANDRA, 1976¹⁵⁷, reexaminou as relações entre nutrição e suscetibilidade à infecção, assinalando que *“deficiência nutricional aumenta a frequência e a gravidade da doença infecciosa”*, e que *“as infecções têm um efeito deletério sobre a nutrição do hospedeiro”*, embora os níveis de imunoglobulina sejam muitas vezes mais elevados em desnutridos, diversamente da produção de IgA secretória e da imunidade celular, bem como de numerosos elementos da resposta inflamatória e metabólica.

Os níveis de imunoglobulinas em desnutridos de 2 anos de idade correspondem aos observados nos adultos e alcançados por crianças nutridas entre os 4 a 10 anos; isso é atribuído aos estímulos infecciosos, comuns entre os primeiros. Contudo, há alguns trabalhos associando deficiência de algumas substâncias (ácido pantotênico e piridoxina, por exemplo) com supressão de resposta de anticorpos.

Quanto à IgA secretória, reduz-se significativamente nas secreções de nasofaringe em desnutridos, sem que nestes haja concentração reduzida de proteína na saliva e secreções nasais. Isto pode ser relevante diante das múltiplas infecções intestinais e respiratórias que atingem essas crianças, ou da alta

incidência de septicemias por gram-negativos, ou ainda da reduzida efetividade de vacinas que dependem de boa imunidade de mucosa.

Em relação à imunidade celular, há várias observações clínicas que confirmam sua deficiência na desnutrição do ponto de vista laboratorial, verificando-se que a resposta linfoproliferativa em desnutridos é menor em relação a controles, assim como o soro de alguns deles pode inibir a transformação linfoblástica induzida pela fitohemaglutinina. O número de células T está também diminuído no sangue periférico e, presumivelmente, nos tecidos, sendo aumentadas as proporções de células “nulas” B ou T, que não mostram fenômeno celular de superfície.

A resposta de polimorfonucleares em desnutridos é mais pobre no sangue e em tecidos, com baixa replicação de elementos mielóides e eritroides, e liberação reduzida de células da medula óssea, além da deficiência de diversas atividades metabólicas, da migração quimiotática e, frequentemente, da destruição celular de bactérias. Em animais desnutridos observa-se também função macrofágica diminuída.

Além disso, complemento, lisozimas, integridade dos tecidos, interferon, flora normal, balanço hormonal ou conteúdo de nutrientes (ferro, vitaminas, etc.), são fatores inespecíficos que se reduzem ou se alteram com a desnutrição resultando em menor defesa às infecções.

GOTSCHLICH, 1976¹⁵⁸, considerou os problemas pertinentes à vacina antimeningocócica, comentando que a população mais necessitada do benefício da vacina é a de lactentes e pré-escolares, por ser mais atingida pela doença. No entanto, sendo a resposta antigênica relacionada à idade, parece que, somente acima de 2 anos, as vacinas A e C serão efetivas. Abaixo dessa faixa, a vacina A talvez possa ser efetiva se aplicada mais de uma vez, ao contrário do polissacáride C que, além de induzir a resposta antigênica mais baixa e de menor duração pode, pelo reforço, levar à diminuição do nível de anticorpos, sobretudo em crianças com menos de 1 ano. Não se conhecem as causas determinantes desses fatos. Também, em comparação com as vacinas pneumocócicas em adultos ou com a vacina antimeningocócica em crianças mais velhas, a duração dos anticorpos na criança pequena é muito menor, tanto ao polissacáride A como ao C. Além disso, a quantificação do nível protetor de anticorpos contra a DM não é fácil de ser feita.

Há ainda o problema do polissacáride do sorogrupo B, cuja baixa capacidade imunogênica não está suficientemente explicada.

JONES & TOBIN, 1976¹⁶³, partindo da determinação de sorotipos comuns aos sorogrupos B e C, cuja subdivisão se baseia na presença de antígenos proteicos não confinados exclusivamente a sorogrupos particulares, estudaram amostras de sorogrupo B procedentes de pacientes de DM e de escarros de indivíduos não relacionados àquela doença. Verificaram que 60% das 251 cepas associadas à infecção clínica portavam o antígeno tipo 2, em contraste com apenas 12% das 42 cepas de portadores casuais. Os resultados sublinham a importância do antígeno tipo 2 nas cepas que causam DM por sorogrupo B, confirmando observações anteriores¹⁰³. Por outro lado, considerando que esses antígenos estimulam a produção de anticorpos bactericidas, parecendo ser altamente imunogênicos, lembram os autores que, no desenvolvimento de vacina contra sorogrupo B, outros antígenos, que não os polissacárides, são importantes. Em decorrência, concluem que o conhecimento da distribuição dos sorotipos associados com DM seria vantajoso na escolha dos antígenos a serem incluídos na vacina.

WHITTLE e col., 1976¹⁶⁹, considerando a resposta imune ao antígeno meningocócico em grupos familiares, embora admitindo que a maior parte dos pacientes de DM não apresente evidência de imunodeficiência generalizada e tenha níveis normais de imunoglobulinas e complemento, acreditam que os mais suscetíveis a adquirir a doença possam ter insuficiência tênue e específica em sua resposta a um ou mais antígenos do meningococo, visto que, diferentemente da maioria das pessoas, adoeceram porque não desenvolveram imunidade adequada à infecção natural. Além disso, se a insuficiência imune tiver caráter genético poderá explicar por que, em algumas famílias, o meningococo se propaga ampla e rapidamente.

Com o objetivo de verificar algum defeito imune entre pacientes de DM, os autores vacinaram com o polissacáride do sorogrupo C e o toxoide tetânico, 26 indivíduos recuperados entre 1 a 4 meses de DM por sorogrupo A, 22 irmãos desses ex-pacientes e 39 não familiares do mesmo contexto social e pareados com os ex-pacientes por sexo, idade e profissão. Verificaram, após 2 semanas, que os ex-pacientes e seus parentes apresentavam níveis significativamente mais baixos

de anticorpos hemaglutinantes antimeningocócicos em relação aos controles, o mesmo não ocorrendo em relação à resposta ao toxoide tetânico.

Os autores admitiram que a insuficiência de resposta imune observada mais provavelmente seja de origem genética, conforme demonstrou WHISNANT em 1971 na suscetibilidade ao *H. influenzae* tipo b, mas questionaram onde e como ocorreria esse defeito nos diversos suscetíveis, a serem identificados e protegidos preventivamente.

GREENWOOD e col., 1976¹⁵⁹, estudaram a resposta imune relativa ao complemento de 211 pacientes com DM e verificaram maiores níveis de C₃, assim como de todos os componentes dosados do complemento, principalmente properdina e fator B. Entre os 198 casos com meningite (acompanhados de choque em apenas 2 casos), menores níveis de complemento corresponderam somente aos 35 casos em que se demonstrou antígeno de meningococo circulante, em comparação aos 163 casos sem antigenemia. Em 13 pacientes que desenvolveram artrite, o líquido sinovial não mostrou diferença significativa nos níveis de C₃, C₄ e fator B, estudados em relação a artrites de outras etiologias; no entanto, 8 dos que apresentaram artrite ou vasculite tiveram uma diminuição transitória de C₃ no soro.

Os autores consideraram que o complemento nas meningococcemias, à semelhança do que ocorre nos choques sépticos por gram-negativos, seja ativado por endotoxinas e imunocomplexos formados com os antígenos capsulares circulantes. Não explicaram, entretanto, o não consumo do complemento entre os casos sem meningococcemia e que cursam, ao contrário, com níveis aumentados, admitindo talvez ser preciso um nível crítico inicial de ativação do complemento capaz de desencadear a liberação de aminas vasoativas e ativar o sistema de coagulação.

WEIBEL e col., 1976¹⁶⁸, compararam as vacinas do sorogrupo A e C contendo 50µg de cada antígeno utilizados de forma monovalente ou combinada, em 3 grupos de 25 ou 26 adultos dos Estados Unidos e 3 grupos de 15 adultos procedentes da Costa Rica. Verificaram que quase todos os americanos responderam com elevações de 4 vezes ou mais no título de anticorpos, enquanto somente cerca de 80% dos costarriquenhos tiveram semelhante resposta. Não houve diferença

na resposta aos componentes da vacina bivalente aplicados isoladamente ou em combinação. Um pequeno número de pessoas que receberam doses repetidas das vacinas A e C, após 1 a 6 meses da primeira aplicação, não mostraram resposta sorológica adicional a mais uma ou duas doses. Ambas as vacinas mantiveram seu potencial imunogênico sob estocagem a 4°C por um ano, no mínimo e, após reidratação, em solução preservativa de timerosal por 2 semanas, também a 4°C.

BHATTACHARJEE e col., 1976¹⁵⁴, contribuíram ao estudo antigênico da *N. meningitidis* ao determinarem a estrutura dos antígenos polissacarídeos dos sorogrupos Y, W135 e BO, visando à sua utilização posterior na produção de vacinas.

Na série Informes Técnicos da OMS, 1976¹⁶⁶, foram apresentadas as diversas reações sorológicas que continuam sendo utilizadas na avaliação da imunidade à DM, a saber: 1) medida da ação bactericida - determina os títulos de anticorpos do soro capazes de levar à ação bactericida contra cerca de 50% dos meningococos em cultura, sendo mediada por complemento e não requerendo antígeno purificado; no entanto, é de difícil reprodução em diferentes laboratórios pois varia, e não se sabe por que, conforme o meio de cultura, as cepas empregadas e a origem do complemento; 2) medida de hemaglutinação - altamente específica se partir de polissacarídeos purificados para sensibilização das hemácias, com a desvantagem de dosar, principalmente, a concentração de anticorpos IgM e de seus resultados serem semiquantitativos; 3) precipitação quantitativa - tecnicamente difícil e pouco sensível, mede os anticorpos sem diferenciar o tipo de imunoglobulinas que os constituem; 4) radioimunoensaio - inclui diversas provas com o polissacarídeo marcado, que medem através da precipitação em sulfato de amônio do complexo antígeno-anticorpo, a concentração dos diversos anticorpos independentemente de sua correspondente classe de imunoglobulinas; porém, utilizando-se de reativos anti-imunoglobulínicos específicos, permite determinar as classes de anticorpos presentes; e, a concentração de anticorpos pode ser expressa indiretamente, correspondendo a quantidade de antígeno fixado, ou diretamente, determinando-se a capacidade de fixação do antígeno nas diversas diluições do soro imune, mediante comparação com soro imune padrão conhecido.

Em relação à preparação das vacinas disponíveis, os polissacarídeos são

depurados das bactérias pelo método Sevag (SEVAG, 1934) ou pelo processo do “*fenol em frio*” (GOTSCHLICH, 1972), a seguir precipitando-se, por ação do brometo de cetrimônio, no líquido de cultivo, e dissolvidos, depois, em solução de cloreto de cálcio. O método do fenol em frio tende a dar polissacarídeos de alto peso molecular. Os polissacarídeos finais são caracterizados quimicamente e por aferições físicas, conforme sua pureza e seu peso molecular, estabelecendo-se a fórmula do produto final. Este será revertido em frasco-ampolas e colocado a secar. A inocuidade e atividade do produto serão testadas conforme as “*Normas para Vacina Antimeningocócica de Polissacárides*”, baseadas em estudos bioquímicos e biofísicos.

Embora admitida como suficientemente documentada, a deficiência dos polissacarídeos A e C no combate eficaz à meningite cerebroespinal e a ausência de vacina satisfatória antimeningocócica B, foi considerada de interesse a perspectiva de associação dos polissacarídeos meningocócicos entre si e destes com o do *H. influenzae tipo b* e os pneumocócicos. Justificaram o emprego das vacinas polissacarídeas A e C “*em setores de população que mostram altas taxas de ataque em regiões com epidemia de meningite devidas a esses sorogrupos*”, considerando que, pelo custo da vacina e reduzidos recursos dos países em desenvolvimento, deve-se empregá-la “*primordialmente para proteger grupos muito vulneráveis e bem definidos*”.

FRASCH & FRIEDMAN, 1977¹⁷⁹, verificando predomínio do sorotipo 2 em amostras de meningococo dos sorogrupos B, C, Y e W135 procedentes de doentes (49%), em relação aos portadores (21%), admitiram sua importância na imunoprofilaxia, além de poderem representar marcadores de virulência. Os sorotipos, em número de 2 a 4 por meningococo, foram determinados pela técnica de dupla difusão em gel.

O sorotipo 2 já foi associado a epidemias do sorogrupo C^{86,148}, assim como o sorotipo 9 tem sido associado também à doença pelo sorogrupo B¹³¹.

FRASCH, 1977¹⁷⁸, demonstrou que crianças menores de 2 anos, convalescentes de DM por sorogrupo B e C de meningococo do sorotipo 2, apresentavam anticorpos contra esse sorotipo em níveis comparáveis aos encontrados em adultos normais, indicando sua potencialidade imunogênica para crianças pequenas.

MAKELA e col., 1977¹⁸⁷, investigaram a resposta sorológica, através da técnica de radioimunoensaio, e os efeitos adversos das vacinas antimeningocócica sorogrupo A e anti-*Haemophilus influenzae b* em, respectivamente, cerca de 50.000 crianças de 3 meses a 5 anos, durante uma epidemia de DM pelo sorogrupo A, na Finlândia, em 1974. Observaram resposta fraca ao polissacáride meningocócico, abaixo dos 6 meses, e níveis de adultos vacinados, aos 2 a 3 anos de idade; 90% das crianças primovacinadas a partir dos 12 meses, atingiram níveis sorológicos de 2µg/ml correspondentes à média observada entre adultos não vacinados; o reforço produziu reação anamnésica nas crianças de 3 a 17 meses. A resposta ao polissacáride do *H. influenzae* foi fraca entre menores de 1 ano e satisfatória acima de 18 meses, não se observando eficácia com reforço.

O seguimento clínico mostrou, entre os vacinados com VAM, redução específica da incidência da DM sorogrupo A em todas as idades, enquanto a proteção vacinal contra o *H. influenzae b* só se observou acima de 14 meses.

Reações adversas às vacinas foram significantes, ao contrário do observado por outros autores e independentes da faixa de idade. Surgindo, em geral, no primeiro dia e desaparecendo rapidamente, foram representadas, principalmente, por reações locais - 71% pela antimeningocócica e 51% pela anti-*H. influenzae* - e febris - 37% e 26%, respectivamente. Foi descrito 1 caso, em cada grupo, de choque anafilático, reversíveis com uso de adrenalina, quanto a que os autores admitiram a possibilidade de contaminação das vacinas por endotoxina pirogênica. Acreditam que os efeitos adversos às vacinas polissacarídicas predominariam em crianças menores de 6 anos, mas não seriam mais importantes que os vistos pela vacina tríplice de rotina.

PELTOLA e col., 1977¹⁹³, seguiram um outro grupo de cerca de 20.000 crianças finlandesas, de 3 meses a 5 anos, vacinadas com polissacáride meningocócico A, em 1975, e não observaram nenhum caso de DM quando seriam esperados de 5 a 7 casos, com base na incidência ali verificada entre maiores de 5 anos.

PARKE e col., 1977¹⁹², compararam a vacina anti-*Haemophilus influenzae tipo b* - 10µg de antígeno - com a vacina antimeningocócica sorogrupo C - 25µg de antígeno - em crianças de 2 meses a 5 anos de idade. Verificaram que o nível de anticorpos específicos, medidos em uma amostra randômica de 431 crianças,

foi mais elevado entre os vacinados com polissacáride meningocócico, a cada ano de idade. No entanto, os anticorpos naturais ao meningococo C foram incomuns entre lactentes, mas, aumentando lentamente com a idade, corresponderam a 54% das crianças aos 5 anos; quanto aos anticorpos naturais ao *H. influenzae b*, observados em 83% dos lactentes, atingiram a 100% aos 5 anos, atribuindo-se a possíveis antígenos de reação cruzada que seriam mais frequentes do que com o meningococo C.

CARVALHO e col., 1977¹⁷², verificaram, pela técnica de hemaglutinação passiva, reação imune à vacina antimeningocócica A e C em 21 grávidas do 2º ao 9º mês, presença de anticorpos em seus recém-nascidos, assim como resposta sorológica aos mesmos antígenos aplicados em 29 lactentes menores de 6 meses. Verificaram que, entre as grávidas, 9 (43%) apresentaram inicialmente anticorpos ao sorogrupo C e tiveram conversão sorológica após a vacinação e 1 (5%), sem anticorpos prévios ao sorogrupo A, assim permaneceu depois de vacinada. A transferência passiva de seus anticorpos aos recém-nascidos foi irregular - detectada em 7 (33%) e 14 (67%) crianças para os sorogrupos A e C, respectivamente, nas quais permaneceu por 2 a 5 meses - e a presença dos anticorpos da mãe não garantiu sua passagem ao recém-nato. Dos 29 lactentes vacinados - 28 com menos de 3 meses - apenas 1 (3%), de 6 meses de idade, apresentou soroconversão.

GOLD e cols., 1977¹⁸¹, estudaram a resposta imune aos polissacárides meningocócicos A e C em lactentes vacinando-os aos 3, 7 e 12 meses, observando os efeitos adversos, determinando a resposta à imunização primária e ao reforço de cada vacina em diferentes idades e usando doses de 5 a 200µg do antígeno, sendo a resposta sorológica medida pela técnica de radioimunoensaio.

Verificaram que não ocorreram reações adversas valorizáveis, locais ou sistêmicas, em 1.500 doses aplicadas a 500 lactentes.

A vacina do sorogrupo A, feita aos 3 meses, não provocou soroconversão, talvez pela presença de anticorpos passivos anti-A, mas aos 7 e aos 12 meses houve resposta significativa à imunização primária (níveis médios de anticorpos de 0,39 e 0,84µg/ml, respectivamente); contudo, nessa faixa, o nível de anticorpos equivaleu ainda a 1/30 do observado em adultos. As doses de reforço, feitas aos 7 meses ou aos 12 meses, seguidas à primovacinação aos 3 meses, mostraram significativa elevação de anticorpos, diferentemente dos reforços efetuados aos 24

meses; nesta idade, a imunização primária ou a 3ª dose da vacina produziram níveis semelhantes de anticorpos.

A vacina do sorogrupo C, ao contrário do A, induziu à resposta sorológica aos 3 meses em 90% (níveis médios de anticorpos de 0,49µg/ml), que aumentou quando feita aos 7 e 12 meses em 100% (média de 1,41 e 2,62µg/ml, respectivamente), mas representando, aos 12 meses, 1/10 da resposta do adulto; as doses de reforço, no entanto, não levaram a nenhuma reação anamnésica e, ao contrário, produziram níveis de anticorpos mais baixos que os observados à primovacinação, exceto quando a dose de reforço foi de 10µg; o reforço aos 2 anos também não levou à resposta diferente da primovacinação nesta idade.

Em relação a doses, não houve diferenças de respostas sorológicas, exceto ao reforço da vacina C com 10µg, referido acima.

Os autores admitem que as diferenças na resposta dos lactentes aos sorogrupos A e C possam derivar da imunidade preexistente; observaram entre lactentes não vacinados, a presença de anticorpos anti-A ($\geq 0,13\mu\text{g/ml}$) aos 12 meses em 60% e aos 18 meses em mais de 90%, enquanto anticorpos anti-C detectáveis ($\geq 0,10\mu\text{g/ml}$) ocorreram aos 12 meses em 21% e aos 18 meses em 43%. No entanto, não se conhece o mecanismo da imunização natural (reação cruzada a polissacarídeos capsulares de *E. coli* e *Bacillus sp*), admitindo-se que seja mais precoce a resposta imune ao sorogrupo A.

WAHDAN e col., 1977¹⁹⁶, à semelhança de seu estudo anterior com sorogrupo C¹¹⁵, vacinaram escolares entre 6 a 15 anos, de Alexandria, Egito, aplicando polissacáride A em 88.383 outras. O seguimento de 2 anos mostrou, no primeiro, morbidade de 1,13/100.000 entre os vacinados e de 10,20/100.000 nos controles e, no 2º ano, de 3,39 e 3,40/100.000, nos respectivos grupos. A diferença, no 1º ano, equivaleu a uma proteção de 88,9%; a falha, no 2º, talvez possa ser atribuída ao menor peso molecular da vacina utilizada (até 75.000) em comparação à do sorogrupo C (170.000), usada anteriormente pelos autores, capaz de proteger, segundo os mesmos, por 3 anos. Verificaram também relativa redução da taxa de novas aquisições de meningococo em nasofaringe, assim como da permanência do sorogrupo A em portadores vacinados com o mesmo sorogrupo durante o primeiro ano.

BURIAN e col., 1977¹⁷¹, estudando amostras de soros de 267 crianças, de 1 mês a 5 anos, pela técnica de radioimuniensaio, verificaram que, dos 6 recém-nascidos, 5 apresentavam níveis sorológicos entre 0,479µg/ml (admitido como mínimo protetor pelos autores) e 1,0µg/ml (considerado como seguramente protetor pelos autores). Esses anticorpos, transplacentários, persistiram até o 3º mês, deixando de ser detectados até o 8º mês, quando, progressivamente, foram ressurgindo e se elevando até os 5 anos, com níveis mais altos a partir dos 2 anos - a maioria acima de 1,0µg/ml. De 97 suabes de orofaringe dessas crianças, foram isoladas 3 cepas de *N. meningitidis* não tipadas e 4 de *N. lactamica*. Os autores discutem se os níveis sorológicos elevados, a partir dos 2 anos de idade, poderiam decorrer de infecções respiratórias de etiologia não determinada, eventualmente causadas pelo meningococo, cuja investigação não se inclui nos exames diagnósticos de rotina daquelas afecções.

GLODE e col., 1977¹⁸⁰, partindo da baixa frequência de portadores de *N. meningitidis* e em comparação a alta taxa de anticorpos entre adultos jovens, nos Estados Unidos, estudaram as fontes alternativas de polissacáride bacteriano de reação cruzada, pesquisando as bactérias de 3.264 culturas de diversos materiais - fezes, urina, sangue e liquor. Dessas culturas, apenas 14 cepas apresentaram reações cruzadas com *N. meningitidis* C, sendo todas de *E. coli* com o antígeno capsular K92, capazes de induzir à produção de anticorpos bactericidas e precipitantes aos polissacárides meningocócicos (0,4%).

No Brasil, em 1977¹⁹⁰, o Ministério da Saúde divulgou os dados da campanha de vacina antimeningocócica bivalente, empreendida no período de janeiro a novembro de 1975. Com base na existência de uma epidemia no território nacional, em diferentes pontos, a partir de 1971, apesar da não referência de dados anteriores relativos à maioria dos estados, a vacina foi aplicada em 81.650.446 pessoas, cobrindo 3.955 Municípios distribuídos por todos os estados e territórios brasileiros. A partir de então, instalou-se a vigilância epidemiológica “*para que se controlem os fatores desencadeantes de exacerbações epidêmicas*”,

GRIFISS & BERTRAN, 1977¹⁸³, verificaram que amostras de soro colhidas em vigência de DM disseminada não apresentaram atividade bactericida contra a cepa infectante; entretanto, a absorção de IgA desses soros a restabeleceu. Os anticorpos líticos, bloqueados pela IgA, eram IgM e IgG.

ETTORI e col., 1977¹⁷⁶, relataram minuciosamente a experiência de SALIOU em Koudougou, Alto Volta, zona de risco de DM; ali foi aplicada a vacina sorogrupo A em dezembro de 1973, se estabelecendo a vigilância epidemiológica nos dois períodos seguintes - dezembro de 1973 a agosto de 1974 e setembro de 1974 a agosto de 1975; tendo se verificado predomínio significativo de casos entre os 25.700 indivíduos não vacinados, com 22 e 21 casos, em cada período, em relação aos 7.300 vacinados, sem nenhum caso.

COSTA & col., 1977¹⁷⁴, no Brasil, em estudo duplo cego de 6 grupos de 238 voluntários (presos e funcionários de Penitenciária) usaram vacinas de diversas procedências: do Instituto Merrieux - polissacáride A; do Laboratório Merck Sharp Dohme - polissacáride C; e do Instituto Vital Brasil - polissacáride A, C, A + C e toxoide tetânico. Os vacinados, testados pela técnica de hemaglutinação passiva, apresentaram: grupo A - inoculado com toxoide tetânico - pequena conversão sorológica, predominando anticorpos anti-A; grupo B - inoculado com vacina antimeningocócica C do L. Merck Sharp & Dohme - conversão sorológica específica de cerca de 70% e ausência de conversão ao soro grupo A; grupo C - inoculado com vacina antimeningocócica A do Instituto Vital Brasil - pequena conversão ao polissacáride A e, paradoxalmente, elevado nível de anticorpos anti-C; grupo D - inoculado com a vacina antimeningocócica A do Instituto Merrieux - boa resposta específica, com pequeno nível de anticorpos anti-C; grupos E e F - inoculados com as VAM A+C e C, respectivamente, do Instituto Vital Brasil - excelente resposta ao polissacáride C e baixa ao sorogrupo A. O polissacáride vacinal C, portanto, mostrou-se altamente imunogênico sem relação com sua procedência, tendo sido inferiores os resultados com o polissacáride A. Discutiram os autores que isso já fora observado por GOTSCHLICH, GOLDSCHNEIDER & ARTENSTEIN⁶¹, mas o oposto se verificando com as vacinas originárias do CDC (*Center for Diseases Control*) e experimentadas no Amapá, Brasil, com resultados imunogênicos da vacina A superiores a C. Curiosamente, ocorreu queda dos níveis de anticorpos não específicos com uso das vacinas monovalentes, à exceção da vacina antimeningocócica A procedente do Instituto Vital Brasil, sugerindo a possibilidade de algum nível de bloqueio imunitário contra outras infecções, a par da imunidade específica.

BRANDT, SMITH & ARTENSTEIN, 1978¹⁹⁷, estudaram a resposta sorológica a vacina antimeningocócica em cerca de 200 recrutas voluntários na dose de 50µg por via subcutânea, nos seguintes esquemas de aplicação: vacinas A e C aplicadas em dois locais no mesmo braço e na mesma ocasião; injeção do sorogrupo A seguida, após 1 semana, do sorogrupo C; e aplicação única do sorogrupo C. As vacinas mostraram-se imunogênicas em todos os esquemas, mas, pela técnica de radioimunoensaio se verificou maior taxa de anticorpos à vacinação dupla, enquanto pela prova dos anticorpos bactericidas do soro houve maior resposta após a aplicação do sorogrupo A, isoladamente, e nenhuma diferença na reação ao sorogrupo C nas três formas de uso. Isto foi atribuído a um maior número de voluntários com anticorpos anti-A prévios.

LAPEYSSONIE, 1978²⁰⁵, analisando a DM em países africanos do “cinturão da meningite”, ressaltou que ali, onde eram quase exclusivos o sorogrupo A e as formas da doença localizadas em SNC, vem sendo diagnosticado, a partir de 1975, o sorogrupo C e descritas formas septicêmicas da moléstia. Considerou que o polissacáride vacinal A tem mostrado aptidão em proteger e controlar epidemias, sendo aplicado na África desde 1973. Concluiu o autor pela necessidade de uma dupla imunização com os sorogrupos A e C.

NIKOSKELAINEN e col., 1978²¹⁰, a partir de um caso de *sepsis* grave e fatal por meningococo sorogrupo Y em um recruta anteriormente sadio e após 2 meses da vacinação com os polissacárides meningocócicos A e C, investigaram a frequência de portadores de todos os sorogrupos entre os demais 84 da mesma unidade. Verificaram que, de 31 portadores de meningococo, 46% correspondiam ao sorogrupo Y, raramente isolado dos controles não vacinados. Na Finlândia, de onde procede a pesquisa, desde 1976 é feita, de rotina, a vacinação contra *N. meningitidis* A e C nas Forças Armadas, e os autores sugerem de suas observações que essa conduta pode levar ao aumento da frequência de doença por sorogrupo Y.

FALLON, 1978¹⁹⁹, considerando os casos de NIKOSKELAINEN²¹⁰, refere que, na Escócia, o sorogrupo Y, embora raramente isolado de pacientes, tem sido frequentemente observado em portadores e, assim, entre 20 cepas identificadas desde 1970, 17 foram em portadores. Assinala também que na Escócia e na Inglaterra e Galles, o grupo W135 tem-se tornado causa significativa de doença, representando 1/3 dos agentes de DM em 1975 e 1976 e igualando-se, em 1977, ao

sorogrupo C, que junto com o A e B predominava anteriormente. O autor adverte que a atenção se deve voltar mais às mudanças nos agentes de DM do que à sua dramática redução pelos sorogrupos A e C, após o uso das respectivas vacinas.

MAKELA & PELTOLA, 1978²⁰⁶, questionaram, porém, as observações de NIKOSKELAINEN²¹⁰, argumentando que as vacinações com o sorogrupo A e/ou C encurtaram epidemias na Finlândia e no Brasil, e têm reduzido a frequência de DM na África e em populações militares dos Estados Unidos e da Finlândia, sem levar, em nenhum desses lugares, ao aumento da doença por outros sorogrupos, segundo os autores.

FARQUHAR e col., 1978²⁰⁰, experimentaram uma vacina mista, polissacarídica de alto peso molecular, constituída pelos antígenos capsulares dos sorogrupos A, C e Y, aplicando-a em 30 voluntários entre 18 e 57 anos, por via subcutânea, e na dose de 50µg de cada polissacáride, com dosagem de anticorpos bactericidas antes e após 3 semanas. Detectaram aumento de 4 vezes ou mais nos títulos em 100%, 91,3% e 87,0% dos vacinados, em relação aos respectivos sorogrupos A, C e Y. Reações sistêmicas adversas dessa vacina ocorreram em 12 dos 30 vacinados, salientando-se febre.

HOFF & HOIBY, 1978²⁰⁴, estudaram as reações cruzadas entre 48 antígenos de *N. meningitidis* e os de 27 outras espécies bacterianas relativas a 20 diferentes gêneros isolados de doença humana. Verificaram que antígenos de 16 gêneros bacterianos cruzaram com 1 a 4 antígenos de meningococo, enquanto antígenos de 6 outras espécies diferentes de *Neisseria* (*gonorrhoeae*, *lactamicus*, *flavescens*, *sicca*, *perflava* e *subflava*) cruzaram com 37 a 48 antígenos de *N. meningitidis*. O grau de reação cruzada entre os antígenos variou de 25 a 100% avaliado pela absorção de anticorpos. Somente três gêneros bacterianos, entre os estudados, não apresentaram cruzamento antigênico (*Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Bacterioides*).

DAVIS e col., 1978¹⁹⁸, observaram, experimentalmente, em coelhos, que anticorpos contra *Escherichia coli* (mutante da cepa 0111) neutralizaram endotoxemia meningocócica pelos três sorogrupos capsulares major - A, B e C - acreditando os autores que o lipopolissacáride (endotoxina) do meningococo é, imunologicamente, semelhante ao lipopolissacáride entérico.

MULKS & PLAUT, 1978²⁰⁹, partindo do conhecimento recente de que diferentes grupos de bactéria, incluindo neisserias, produzem a enzima extracelular IgA-protease, que tem a imunoglobulina IgA humana como seu único substrato, pretenderam correlacionar com patogenicidade aquele achado. Para isso determinaram a atividade da IgA-protease em culturas de *N. gonorrhoeae* (56 cepas), *N. meningitidis* (24 cepas, sendo 7 de sangue ou líquido e 17 da nasofaringe de portador) e outras neisserias consideradas não patogênicas procedentes de portadores - *N. cinerea*, *N. flava*, *N. flavescens*, *N. lactamicus*, *N. perflava*, *N. sicca*, *N. subflava* e *N. catarrhalis* (13 cepas). Verificaram que todas as cepas, com exceção das neisserias ditas não patogênicas, apresentaram atividade de IgA-protease.

Os autores comentam que a produção de enzima capaz de clivar imunoglobulina IgA, embora diferenciando neisserias patogênicas de não patogênicas, não é em si uma característica de patogenicidade. Não está claro também se os anticorpos da subclasse IgA₁ ou IgA₂ estão envolvidos na aquisição do meningococo na faringe, ou na defesa contra a progressão à doença sistêmica. E, ainda é especulativa a atuação das IgA proteases sobre a função da IgA secretória, pois não estão definidos os níveis de atividade de anticorpos entre as duas subclasses.

ZOLLINGER e col., 1978²¹⁴, experimentaram uma vacina constituída de membrana proteica externa de *N. meningitidis* tipo 2 do sorogrupo C, utilizando-a isoladamente e associada ao polissacáride do mesmo sorogrupo, em animais de laboratório - camundongos, nos quais mostrou proteção, e coelhos, nos quais induziu à produção de anticorpos bactericidas e hemaglutinantes, e em 5 voluntários, em que foi bem tolerada e induziu à reação bactericida contra os sorogrupos C e B.

Os anticorpos produzidos, no entanto, foram dirigidos contra os polissacarídeos capsulares e não contra os antígenos proteicos, desconhecendo-se, assim, o mecanismo da reação cruzada com o sorogrupo B, que tem em comum com o C o sorotipo 2 e não o polissacarídeo.

VERONEZI e col., 1978²¹³, em São Paulo, Brasil, aplicaram, em 9 recrutas, a vacina polissacarídica do meningococo A através da nebulização do antígeno por via nasal, em 3 doses de 50µg e a espaços de 1 semana e, em 8 indivíduos, a mesma vacina por via subcutânea, utilizando 10 controles sem vacinação alguma.

Em todos foram dosadas as imunoglobulinas A secretórias da saliva (IgA), não resultando diferença entre seus títulos nos três grupos.

Os autores comentaram que as IgA, aumentadas a partir de diversos estímulos antigênicos (viral, bacteriano e parasitário), podem também se reduzir por excesso de antígeno a fixá-las, levando a maior consumo que produção. Por outro lado, as IgA antimeningocócicas específicas, quando presentes, parecem insuficientes para erradicar o estado de portador, tanto em vacinados, por aerosol ou via subcutânea, como em convalescentes de DM.

GREENWOOD, HASSAN-KING & WHITTLE, 1978²⁰³, assinalaram durante epidemia no Zaire, Nigéria, em março/maio de 1977, a prevenção da DM sorogrupo A entre familiares de pacientes, através da vacinação. Observaram que, embora tenha sido efetiva em relação ao placebo, não representa uma medida de controle de epidemia nesses grupos, considerando que somente 10% dos casos ocorrem entre comunicantes familiares. Verificaram em 520 desses comunicantes vacinados com polissacáride A (no dia seguinte após o diagnóstico do caso índice) que somente 1 apresentou provável DM; esta, porém, foi confirmada ou provável em 9 de 523 comunicantes familiares que receberam toxoide tetânico. A vacinação não teve nenhum efeito, contudo, quanto à persistência ou aquisição do meningococo em nasofaringe entre os contatos familiares.

TAUNAY e col., 1978²¹², também em São Paulo, Brasil, estudaram a vacina antimeningocócica sorogrupo C - 1 dose de 50µg - em 67.299 crianças de 6 a 36 meses, controladas por um grupo de 67.250, que receberam toxoide diftérico-tetânico, durante o período epidêmico de 12 a 22 de dezembro de 1972, sendo os grupos seguidos por 6 meses. Concluíram que apenas o grupo de 24 a 36 meses, vacinado com o polissacáride, é que apresentou menor risco de aquisição de doença pelo sorogrupo C, com 9 casos de DM em comparação a 20 casos entre os que receberam o placebo. Já no grupo de 6 a 11 meses, essa relação foi de 5 para 8 casos, e entre as crianças de 12 a 23 meses, foi de 17 para 17 casos.

GOTSCHLICH e col., 1978²⁰², em ampla revisão, discutiram perspectivas de prevenção de meningites por vacinas polissacarídicas.

Em relação às vacinas antimeningocócicas A e C, consideram que *“são uma realidade e têm sido extensivamente usadas durante epidemias importantes, com excelentes resultados”* dando, como exemplo a do Brasil, onde foi imunizada a

maioria da população, e o comportamento a seguir, que “*sugere fortemente que a vacina foi o instrumento para término da epidemia*”, destacando os bons resultados quanto ao sorogrupo C. Especificamente em relação ao sorogrupo A, mencionaram os bons resultados obtidos durante epidemia na Finlândia. Consideraram, porém, dois problemas maiores ainda não resolvidos: a não efetividade do sorogrupo C em menores de 2 anos e a falta de vacina para o sorogrupo B.

A respeito da ocorrência endêmica de meningites, excluindo os recém-nascidos, consideraram que seria ideal o uso combinado de vacinas antimeningocócicas com inclusão dos sorogrupos Y e W135, em associação aos polissacárides de *H. influenzae* tipo b, e aos 14 ou mais polissacárides pneumocócicos.

GREENWOOD, ODULOJU e ADE-SERRANO, 1979²¹⁸, estudaram a imunidade celular em pacientes de DM pelo sorogrupo A e em vacinados com o mesmo sorogrupo. Foram 50 pacientes de 12 a 40 anos, 10 adultos sadios imunizados e 12 adultos sadios controles (não imunizados), nem todos submetidos a todas as provas. Nos pacientes, a imunidade celular foi avaliada através de: testes de pele - mostraram reação mais marcada aos antígenos meningocócicos, na admissão e 3 dias após, e resposta diminuída à candidina, sendo apenas esses os antígenos utilizados; contagem de linfócitos - durante a fase aguda da doença houve aumento significativo da proporção de linfócitos B, com manutenção do seu número absoluto, e diminuição do número total de linfócitos T, com manutenção de sua proporção; proliferação linfoblástica - apresentou-se muito diminuída à admissão dos pacientes; migração de leucócitos - houve maior inibição da migração leucocitária pelo meningococo à admissão dos pacientes. Os adultos sadios vacinados foram avaliados através do teste de proliferação linfoblástica, não se obtendo nenhuma estimulação antes ou após a vacinação, e do teste de migração leucocitária, não se detectando inibição dos leucócitos pelo antígeno meningocócico após o uso da vacina.

Os autores concluem que a transformação dos linfócitos (à fitohemaglutinina e aos antígenos meningocócicos) está severamente diminuída em pacientes com meningite meningocócica aguda, embora a patogênese seja incerta; que a depleção dos linfócitos T circulantes possa estar ligada à ativação das células supressoras,

mecanismo a ser investigado; que os resultados dos testes cutâneos foram inconclusivos, podendo ter sido uma reação de Arthus, embora com um componente de hipersensibilidade retardada; que o teste de migração de leucócitos não conseguiu demonstrar especificidade de resposta aos antígenos meningocócicos, embora a inibição tivesse sido mais marcada pelo antígeno do sorogrupo A. Acrescentam que os indivíduos vacinados não desenvolveram imunidade mediada por células, conforme o esperado de um antígeno polissacarídico, o que explicaria a pequena duração da imunidade vacinal; esta, associada à resposta humoral, tem-se mostrado de duração variável e, ao que parece, com o tipo de população vacinada. Supõem que a vacina proteica, em investigação, possa levar à imunidade duradoura, por sua capacidade de estimular ambas as respostas, humoral e celular.

PETERSEN e col., 1979²²², estudaram o comportamento de 24 indivíduos selecionados por deficiência homozigótica dos componentes do complemento C6, C7 e C8, verificando que 13 tiveram 1 ou comumente 2 ou mais episódios de doença por *N. meningitidis* e/ou *N. gonorrhoeae* com bacteremia.

Consideraram que esta deficiência, associada à hereditariedade, deve ser investigada em parentes porque representa alto risco, que deve ser conhecido, de ocorrência de bacteremia por *Neisseria*.

MATTHEWS e col., 1979²³⁰, verificaram ataques recorrentes de DM com exantema petequial, em um paciente de 16 anos, sem foco predisponente a infecções repetidas e que apresentou deficiência do componente C8 do complemento, com função de neutrófilos normais e sem outras deficiências imunológicas.

Os autores comentam que a seletiva suscetibilidade de pacientes com deficiência de C6, C7 ou C8 às doenças por neisserias sugere em sua patogênese o predomínio da ação bactericida do soro, capaz de reduzir a carga bacteriana dos fagócitos.

BOSMANS & col., 1980²²³, verificaram proteção pela vacina bivalente (A+C), aplicada durante epidemia pelo sorogrupo A em Kinigi, Ruanda, na África. A epidemia em 1978 atingia todo o País tendo-se iniciado em meados de 1977. Desde 1958 não se isolavam meningococos sorogrupo A em Ruanda, agente comum das endemias africanas. Em Kinigi a epidemia surgiu no início de 1978, tendo sido escolhida para a campanha principalmente por sua elevada morbidade mensal (de

70/100.000 habitantes) e, além disso, pela composição etária de sua população, com 83,3% entre 2 e 20 anos de idade. Nesta faixa, a vacina foi aplicada, durante 4 dias, de 5 a 8 de setembro de 1978, em 13.735 indivíduos. De 1 em cada 50 vacinados foi feito suabe de garganta e dosados anticorpos bactericidas antimeningocócicos, totalizando 219 indivíduos, sendo estes repetidos em 163 daqueles.

Não houve reações adversas à vacina. Houve significativo aumento na taxa de portadores após a imunização, de 7,3 para 16%, a maioria sendo do sorogrupo A (seguido das cepas não tipáveis); elevou-se, de 4 vezes, o nível de anticorpos entre 89% dos examinados para o sorogrupo A, e 84,58% para o sorogrupo C. O número de casos notificados caiu acentuadamente nos 15 meses observados após a campanha, admitindo-se que ela interrompeu a epidemia, enquanto nas localidades sem vacinação a queda foi gradual.

GREENWOOD & WALI, 1980²²⁵, estudaram a ação vacinal no Zaire, Nigéria, onde epidemia da DM pelo sorogrupo A, na estação fria e seca, ocorria há 3 anos, comparando a frequência da meningite em aldeias submetidas, ou não, à imunização específica. A doença predominou significativamente entre os não vacinados, e foi controlada com rapidez onde a vacinação foi feita; neste sentido, o uso de 300 doses evitou, aproximadamente, 1 caso de DM. Não impediu, entretanto, a propagação do meningococo epidêmico, pois não diminuiu a taxa de portadores, nem de novas aquisições (o que também se verificara anteriormente em Ruanda, mas ao contrário do observado entre militares americanos e crianças egípcias). Os autores consideraram que relação custo-benefício mais adequada se associaria à vacinação seletiva, imediata à identificação do aumento da doença e, assim, voltada apenas à região em que estivessem ocorrendo os casos e à faixa etária em que a vacina atua, embora admitindo a impopularidade desta última medida.

GREENWOOD e col., 1980²²⁴, investigaram em 360 nigerianos de aldeias rurais a atuação da vacina sorogrupo C em relação a alguns fatores do indivíduo e seu meio. Verificaram que os títulos sorológicos na pós-vacinação avaliados por hemaglutinação, em média não foram mais elevados naqueles que já apresentavam sorologia alta antes da vacinação; que os níveis sorológicos, em vacinados, apresentaram menores variações entre habitantes das mesmas casas

do que entre as médias das casas; que houve resposta bem maior entre crianças imunizadas acima dos 10 anos de idade; que houve menor resposta entre crianças com parasitemia assintomática por malária, assim como entre indivíduos com genótipo de hemoglobina AA em relação àqueles com genótipo AS e, finalmente, que não houve correlação entre desnutrição leve e resposta imune, tendo sido excluídos da pesquisa os desnutridos graves.

Comentaram os autores que a correlação negativa entre os títulos iniciais e a pós-vacinação poderia decorrer de variações técnicas, ou da rápida neutralização da vacina por anticorpos preexistentes, ou ainda do método estatístico. No entanto, sendo real, tal correlação sugere que os polissacarídeos meningocócicos falham em induzir células de memória capazes de iniciar rápida resposta imune, do que decorreria proteção transitória pela vacina. Consideraram que, embora fosse sabido que à malária aguda se segue inibição da resposta à vacina meningocócica durante pelo menos 1 mês, era desconhecida a resposta imune de indivíduos com parasitemia assintomática. Admitiram que essa resposta imune associada à presença ou não de malária, teria relação com o genótipo da hemoglobina, pois não ocorre entre os de genótipo AS. Quanto à baixa nutrição, parece não se correlacionar mesmo com resposta de anticorpos humorais. Finalmente, a respeito do padrão semelhante de comportamento imune familiar dentro de cada família, os autores tenderam a aceitar mais a influência dos fatores ambientais do que dos genéticos, com base em estudo de WHITTLE, 1980, em que a resposta imune à vacina, entre familiares de pacientes com DM, não sofreu influência do haplótipo de histocompatibilidade (HLA), ou do alótipo de hemoglobina.

GREENWOOD, WHITTLE & BRADLEY, 1980²⁶, estudaram a duração do nível de anticorpos A e C, medidos por hemaglutinação, em aldeões nigerianos vacinados e controles de habitações adjacentes. Verificaram que ambos os sorogrupos vacinais induziram à boa resposta na primovacinação, mas que, após 2 anos, não houve diferença entre os títulos dos controles e vacinados nos menores de 15 anos, e que, entre os revacinados com sorogrupo A, a resposta foi semelhante a dos primovacinação, porém a revacinação com sorogrupo C conduziu à menor resposta. Determinaram também, através de radioimunoensaio, níveis de anticorpos em “pools” de 5 a 10 amostras de soro de vacinados com sorogrupos A

e C, 2 anos antes, observando, nesses conjuntos, níveis sorológicos mais altos do que em “pools” de controle.

Os autores revendo a literatura ressaltaram a variação de achados quanto à duração dos anticorpos à *N. meningitidis*. Admitiram, porém, que essas diferenças possam se dever ao uso de diferentes técnicas, lembrando, como exemplo, que, no estudo de um “pool”, um único soro com alto nível de anticorpos pode elevar o resultado total, ou que às técnicas podem medir diferentes tipos de anticorpos. Entretanto, verificaram, conforme sua metodologia, que em 18 “pools” e 14 amostras individuais de soros de pacientes, testados por hemaglutinação e radioimunoensaio, houve razoável correlação de resultados; referem, porém, que BRANDT e col.^{apud 226} encontraram menores níveis de anticorpos à vacina meningocócica estocada, medidos por radioimunoensaio em relação à hemaglutinação. Comentaram ainda que a rápida queda de níveis sorológicos durante o primeiro ano da vacinação foi semelhante ao que SALIOU verificou no Alto Volta^{apud 226}, porém diferente das observações de ARTEINSTEIN & BRANDT em adultos americanos¹⁴⁰. Os níveis de anticorpos, observados por radioimuncensaio, entre os africanos não imunizados, foram mais elevados do que nos adultos e crianças maiores da Europa e Estados Unidos, admitindo, os autores, que a diferença decorra da variação da técnica, ou da epidemiologia na África, onde a infecção natural pelo meningococo, ou bactéria de imunidade cruzada, pode ser mais precoce e intensa. Consideraram ainda que, pelas sérias implicações de um amplo programa de imunização, é importante confirmar os presentes achados, discordantes, por exemplo, das observações de GOLD e col., 1974, que, partindo da demonstração de nível protetor de anticorpos durante os primeiros 6 anos de vida em crianças imunizadas com 3 a 4 doses espaçadas de polissacáride A, preconizam esquema semelhante de imunização para outras regiões do mundo como a África.

KAYHTY e col., 1980²²⁷, em estudo feito na Finlândia durante a epidemia de 1973-1976 aplicaram o polissacáride A em 2.030 pessoas, de 10 semanas a 19 anos de idade, seguindo-as durante 3 anos; as crianças de até 18 meses receberam 2 doses de 30µg de antígeno, com intervalo de 2 meses, e as demais, dose única de 50µg. Os anticorpos foram dosados antes e após 3 semanas das vacinações, pela técnica de radioimunoensaio. Verificaram que o nível médio pré-vacinal, entre

menores de 6 meses, foi de 0,24 µg/ml, enquanto entre 13 a 19 anos, foi de 2,5 µg/ml, e que, após 1 ano da vacinação, os níveis médios foram mais altos em vacinados do que em não vacinados, porém, após 3 anos, tais níveis só foram detectados entre crianças acima de 2 anos.

Excluídos os menores de 1 ano, a resposta à vacinação correlacionou-se ao nível inicial de anticorpos e ao uso de polissacáride de peso molecular alto. A resposta à dose de reforço, em crianças maiores após 2 anos de primovacinação, mostrou-se boa, mas ainda o tempo de seguimento é pequeno.

A eficácia da imunização foi de 90%, para uma cobertura vacinal de 90%, nos menores de 20 anos, associada a uma redução de 687 casos, em 1974, para 10 a 46 casos, anualmente, a partir de 1975.

LOWELL e col., 1980²²⁹, estudaram a atividade antimeningocócica ao sorogrupo C dependente de anticorpos IgG, IgM e IgA mediada por monócito (complemento independente) ou por complemento (célula livre). Compararam as imunoglobulinas purificadas derivadas de soro de vacinados com polissacáride C e de convalescentes de meningococemia por esse sorogrupo. Concluíram que: a) IgA e IgG podem induzir atividade antibacteriana mediada por célula; b) na atuação bactericida de IgG são requeridas as mesmas quantidades, independentemente dessa atividade ser mediada por célula ou complemento; c) a quantidade de IgM, associada à pós-imunização, ou à convalescença, necessária à destruição bacteriana mediada por complemento, é 16 a 20 vezes menor que a quantidade requerida de IgG; d) a IgM, induzida pela vacinação ou pela doença, é inferior a IgG na capacidade bactericida mediada por célula, sendo no primeiro caso, inefetiva, e, no segundo, pouco efetiva; desta condição, para atuação mínima, requer 8 vezes mais quantidade em relação à IgG e induz a um índice antibacteriano 50% menor que o derivado de IgG. Isto sugere o papel predominante de IgA e IgG na imunidade antimeningocócica mediada por célula.

Os mesmos autores, 1980²²⁸, estudaram IgA purificada do soro de convalescentes de DM, partindo de que se trata de elemento imunologicamente livre e funcionalmente diferente de IgG e IgM. Concluíram que a IgA induziu a atividade antimeningocócica contra a cápsula polissacarídica, *in vitro*, na ausência de complemento e mediada por monócitos humanos, como também o fez a IgG.

ZERVAS, VALASSI-ADAM & CONSTANDOPOULOS, 1981²⁴⁶, estudaram o antígeno de histocompatibilidade (HLA) entre 37 crianças gregas com DM e 280 controles de mesma população, verificando que 27% dos pacientes apresentavam antígeno B27 significativamente mais frequente que entre os controles, sem nenhuma diferença em relação a outros antígenos. Os autores comentaram que o antígeno B27 tem sido associado com doença por vários agentes bacterianos, incluindo *Salmonella*, *Shigella* e outros.

RIBEIRO e col., 1981²⁴², dosaram o complemento hemolítico total e o componente C₃ em 25 amostras de soro de pacientes nos primeiros 5 dias de DM, incluindo formas de meningococemia, e observaram diminuição da resposta em relação aos 30 controles.

VEEDER e col., 1981²⁴⁵, descreveram 1 caso de meningite por *N. meningitidis* sorogrupo Y, em adolescente de 16 anos, precedido por 2 outros episódios de meningite, na idade pré-escolar. O estudo imunológico demonstrou ausência de IgA no soro e secreções; de níveis detectáveis de CH50; de atividade hemolítica de C8 e de atividade bactericida ao sorogrupo, esta reestabelecida, porém, em presença de CH50 e C8dS. Os autores questionaram o papel de IgA circulante e secretória na prevenção de DM, admitindo que a ligação entre a deficiência de IgA e do complemento pudesse decorrer de uma associação genética de eventos ou ter sido casual.

LEHMAN e col., 1981²³⁷, chamaram a atenção à ocorrência de meningite meningocócica por sorogrupo Y em 3 pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES) entre 125 crianças; isto representou um risco de aquisição da doença 3.000 vezes maior em relação à população geral; admitiram que a DM está associada a alterações do sistema do complemento no LES.

SALIT, 1981²⁴³, relatou 4 casos de meningococemia pelo sorogrupo W135, num hospital de Vancouver, Canadá, em um período de 9 meses, 3 dos quais tinham hipogamaglobulinemia generalizada com complemento hemolítico normal. Os autores admitiram que a invasividade da cepa W135, habitualmente de portador, deva estar associada aos baixos níveis de gamaglobulinas nos 3 pacientes, mas chamaram a atenção ao aumento da taxa de portador desse sorogrupo que se vem observando no Canadá.

Em 1981, a Divisão de Epidemiologia, Estatística e Informação do Ministério da Saúde, Brasil, apresentou dados relativos à evolução de meningite meningocócica do período pós-epidêmico de 1976 a 1979, referente a 23 estados, 3 territórios e o Distrito Federal.

Verificou-se uma redução progressiva na proporção da DM em relação às meningites em geral, nas Unidades Federadas, regredindo de 33,9 a 13,7%. Continuou predominando na região Sul que, em 1976, apresentava a morbidade máxima de 6,9 casos/100.000, sendo a maior frequência do País, entre os estados, no Paraná - com 80/100.000 - e entre as capitais, em Curitiba - com 21,8/100.000; seguindo-se das regiões Nordeste e Centro-Oeste, com incidências de 3,2 e 3,1 casos/100.000, respectivamente. Em 1979, a morbidade na região Sul caiu a 2,5 casos/100.000 - índice máximo no País, enquanto o Nordeste exibiu o menor índice nacional - 0,8/100.000.

A letalidade por DM, em todo o Brasil, caminhou de 15,5%, em 1976, a 20,2% em 1979, e no Sul, essa variação foi de 12,9 a 19,3%; as formas de meningococemia no País, nos mesmos anos, representaram 29,2 e 14,2% dos casos de DM e corresponderam às letalidades de 31,1 e 47,0%, com cifras muito aproximadas no Estado de São Paulo.

Quanto à distribuição etária predominou, em todo o período de 1976 -1979, entre menores de 12 meses, seguidos pela faixa de 1 a 4 anos.

Em relação aos critérios de diagnóstico, no período, o clínico variou de 21,7 a 14,9% dos casos, ficando a bacterioscopia e a cultura, respectivamente, em torno de 45% e 30%.

Os sorogrupos identificados em 264 amostras estudadas foram A, B e C, dos quais o A e o B vieram, proporcionalmente, se reduzindo - sorogrupo A, de 65,2% em 1977 a 32,6% em 1979, e sorogrupo B, de 37,3% em 1976 a 22,7% em 1979; enquanto aumentou a proporção do sorogrupo C, de 9,6% em 1978 a 44,4% em 1979.

DENIZ & CADOZ, 1981²³³, revendo a literatura acerca da vacinação contra meningites purulentas, salientaram que as vacinas polissacarídicas ao induzirem a resposta imunitária representada por imunoglobulinas, últimas, porém, a surgirem no curso da vida, justificam por isso sua baixa imunogenicidade em

menores de 2 anos e o pouco ou nenhum efeito anamnóstico dos reforços. Sendo que a capacidade de resposta imune se baseia na fixação das imunoglobulinas específicas nas cápsulas bacterianas, favorecendo a opsonização pelos leucócitos. Referiram 95% de soroconversão acima de 2 anos e sua atuação sustando epidemias, no que deu como exemplos as do Brasil, do exército americano e de Ruanda. Recomendaram seu uso precoce, em massa, dando prioridade aos menores de 18 anos.

MOHAMMED & ZARUBA, 1981²⁴⁰, aplicaram a vacina bivalente A + C, na dose de 50µg, numa população de 2.513.733 pessoas de 3 a 15 anos, em Bauchi, Nigéria, correspondente a pouco mais de 50% da população do estado, distribuídas no período de 1977 a 1980, e observaram a seguinte distribuição dos casos: 212 em 1977, 1.509 em 1978, 64 em 1979 e 12 em 1980. Na região, a meningite meningocócica atinge principalmente a faixa de 5 a 15 anos, em termos proporcionais. Os autores mencionaram as estatísticas anteriores, porém acreditam que o declínio pode ser atribuído à atuação preventiva da vacina, e que o pico de incidência, em 1978, pode ter sido reflexo de campanha inadequada em 1977. Comentam que, embora desconhecendo a duração da proteção vacinal e não tendo claro se os principais objetivos da campanha foram atingidos, há indicações promissoras de que a vacinação em massa é a esperança do controle de epidemias.

GRIFISS e col., 1981²³⁵, apresentaram sua experiência com as vacinas polissacarídicas dos sorogrupos Y e W135 considerando o crescimento que vem sendo observado nos Estados Unidos e Europa na frequência da doença por esses sorogrupos (em 1978, nos Estados Unidos, representaram 16% dos casos entre civis, com predomínio de formas graves, e 30% entre militares). Aplicando-as isoladamente, ou em associação, em grupos de 10 voluntários e em doses de 50 a 100µg por via subcutânea, verificaram: baixa proporção de efeitos adversos, mas predominantes pelo sorogrupo W135; significativa indução de anticorpos, medidos por radioimunoensaio e atividade bactericida, com resposta homóloga principal e heteróloga; declínio de anticorpos bactericidas após 6 meses; e, correlação inversa, entre níveis de anticorpos bactericidas na pós-vacinação e preexistentes, ou seja, quanto mais elevados e permanentes antes, menos aumentaram depois da vacina e vice-versa.

HANKINS e col., 1981²⁵², testaram em 150 indivíduos adultos vacina polissacarídica tetravalente, contendo 50µg dos sorogrupos A, C, Y e W135, aplicada por via subcutânea, sendo a resposta medida através de testes bactericidas e quantificação de anticorpos por radioimunoensaio. Não se registraram nenhum efeito adverso clinicamente significativo, observaram 90% de resposta sorológica a ambos os testes e verificaram, após 1 ano, altos níveis de anticorpos circulantes na maioria dos testados, assinalando-se uma reação imune independente a cada componente.

MORENO & col., 1982²⁵⁶, realizaram no Chile, na cidade de Osorno, uma avaliação sorológica, por hemaglutinação, da vacina antimeningocócica A + C em 100 crianças de 8 a 9 anos com igual número de meninas e meninos e divididos em 2 grupos - estudantes de colégio particular de alto nível socioeconômico e de escola pública de baixo nível socioeconômico, tomando 100 crianças não vacinadas como controle. Houve soroconversão ao polissacáride A, de 84%, e ao C, de 90%, sem modificações no sorogrupo B, com descida dos títulos aos 12 meses de vacinação e retornando aos 17 meses aos mesmos níveis pré-vacinais. Não se observaram diferenças significativas quanto ao sexo ou condição socioeconômica.

Referiram os autores que, em 1979, durante um surto de DM na mesma cidade, cuja morbidade atingiu a 21,7 casos por 100.000 habitantes, foi vacinada 96% da população total de 136.000 habitantes verificando-se, em 1980, uma queda da incidência a 5,8 casos/100.000. Consideraram imunização apropriada em caso de epidemia, embora salientando que o retardo constatado - de 45 dias a 3 meses - na elevação dos anticorpos *“limita consideravelmente o emprego da vacina entre indivíduos comunicantes de casos de DM em épocas epidêmicas”*.

GALASKA, 1982²⁵⁰, do Programa de Expansão da Imunização da Organização Mundial de Saúde, após uma ampla revisão sobre aspectos imunoepidemiológicos da DM, afirmou que *“a justificativa para imunização de rotina em massa de lactentes e crianças com a vacina normalmente disponível continua não estabelecida”*. Considera prematuro recomendá-la aos países em desenvolvimento em decorrência de: irregularidade das epidemias; mudanças de sorogrupos de meningococo; variação da distribuição da doença por idade em diferentes áreas; necessidade de reforços da vacina do sorogrupo A em lactentes e

crianças pequenas para manutenção da imunidade; baixa eficácia do sorogrupo C em menores de 2 anos; insuficiente conhecimento sobre uso associado de vacinas diferentes; e alto custo das vacinas antimeningocócicas.

No entanto, acredita “*que as vacinas A e C podem ser recomendadas no controle de epidemias*” requerendo, para isso, o diagnóstico etiológico exato e precoce e, a partir daí, a efetuação da “*campanha de imunização específica e talhada às circunstâncias epidemiológicas existentes na comodidade afetada*”.

A Divisão de Epidemiologia do Ministério da Saúde, Brasil, 1982²⁴⁹, apresentou uma revisão geral acerca de epidemias e vacinas contra a DM, informando que, no Brasil, a vacina bivalente disponível é produzida pela Fundação Oswaldo Cruz com cooperação técnica do Instituto Merrioux, da França, apresentada em frascos com 50 doses de 50µg, tendo como estabilizador a lactose e devendo ser mantida a -20°, embora se conservando por 1 ano a temperatura de 4 a 6°C. Há um estoque estratégico renovado anualmente para uso imediato de 3 milhões de doses, recomendado em surtos pelos sorogrupos A e C, após diagnóstico etiológico precoce. A distribuição dos sorogrupos no Brasil, no entanto, se modificou, sensivelmente. Em 1974, o sorogrupo A se observava em 58,9%, o B, 3,8% e o C, 37,3%, verificando-se em 1981 as proporções de 14,9, 65,5 e 8,1%, respectivamente, com aumento também dos sorogrupos 29E, Y e W135 que foram diagnosticados em 1,5% dos casos, em 1977, e corresponderam, em 1981, a 11,5%.

GRIFISS, 1982²⁵¹, definiu um modelo imunoepidemiológico da DM, partindo de que a presença de IgA propicia a disseminação do meningococo da nasofaringe ao competir, pelo mesmo sítio antigênico, com a IgM, bloqueando a lise imune. Esta atividade bactericida nunca é induzida por IgA, mas por IgM principalmente, e IgG secundariamente, que, para atuar quando o faz, requer quantidades duplas em relação à IgM. Portanto, a suscetibilidade à DM em adulto normal, resulta de elevações de IgA suficientes para inibir a IgM circulante, na ausência de IgG. A IgA, segundo o autor, atuaria na destruição da bactéria sem a mediação do complemento; isto demonstrou “*in vitro*”, através da lise, por monócitos, de meningococo C tipo II opsonizado com IgA oriunda de pacientes com DM pelo mesmo agente. No entanto, esta capacidade da IgA se limitaria a uma dose relativamente pequena de bactérias, à semelhança de um papel anti-inflamatório (postulado por outros autores), requerendo, os grandes inóculos,

a atuação da lise imune. Grandes quantidades de IgA podem bloquear defesas, mediadas por células e complemento, como também sugeriu a experiência “*in vitro*”. O estímulo para elevações específicas de IgA circulante não parece provir da presença do meningococo na nasofaringe do portador, onde não ocorre disseminação, parecendo originar-se do estímulo a células da mucosa intestinal por antígenos de reação cruzada, notadamente enterobactérias portadoras de antígenos lipopolissacarídeos de superfície. A presença destes leva a aumentos transitórios da IgA; mas, se ocorre colonização coincidente por meningococo de indivíduos cujos anticorpos líticos forem inteiramente da classe IgM, eles serão temporariamente suscetíveis, devido ao bloqueio, por IgA, da atividade bactericida.

Assim, o modelo imunoepidemiológico proposto, parte da premissa de que o meningococo só expressa seu potencial patogênico em um hospedeiro cocolonizado por organismo entérico responsável por reação cruzada; admite que esse organismo determinará a extensão espacial da epidemia, sobre a qual a velocidade da transmissão do meningococo implicará a sua magnitude, uma vez que a DM ocorrerá somente nos recém-colonizados e, portanto, recém-suscetíveis.

BINKIN & BAND, 1982²⁴⁷, acompanharam a atuação da vacinação em massa com vacina A + C durante epidemia de 1981, em Bamako, Mali, África (após 10 anos do último surto), referindo taxas de ataque e letalidade pós-vacinação de 0,7/100.000 e 5,9% respectivamente, em vacinados, para 4,7/100.000 e 11,2% respectivamente, em não vacinados. Concluem que polissacarídeos em uso são úteis e práticos para limitar a morbidade e a letalidade quando precocemente introduzidos no curso epidêmico. A faixa etária, apresentada em proporções (e não em morbidade) mais comumente atingida pela DM correspondeu aos menores de 1 ano e aos adolescentes de 15 a 19 anos.

VODOPIJA e col., 1983²⁶⁷, estudaram em 160 adolescentes e adultos, duas vacinas bivalentes - AC - e duas tetravalentes - ACW₁₃₅Y - incluindo o polissacarídeo C, O-acetyl-positivo ou O-acetyl-negativo, administrando 50µg, subcutaneamente, de cada polissacarídeo. Verificaram poucas reações adversas, viragem sorológica específica em mais de 90% dos vacinados, medida por radioimunoensaio, e nenhuma diferença na resposta dos dois tipos bioquímicos de polissacarídeo referidos.

AMBROSCH e col., 1983²⁵⁸, testaram, em 40 adultos, a vacina tetravalente ACW₁₃₅Y. Verificaram tolerância e elevação dos títulos de anticorpos, medidos por radioimunoensaio, e correlação inversa entre níveis da pré-imunização e elevação dos títulos A, C, W₁₃₅ e Y, como já se havia observado com A e C anteriormente.

BRACONIER, e col., 1983²⁵⁹, demonstraram relação entre deficiência de properdina - parte da via alternativa do complemento - com casos letais, ou de repetição de DM, de ocorrência familiar, em crianças e adultos.

No estudo da família, a partir do caso *index* - um adolescente que foi a óbito - foram detectados mais 4 casos de doença grave comprovada ou provável, 3 dos quais faleceram, sobrevivendo 1 com DM de repetição. Não foi detectável properdina no paciente *index*, em um tio materno adulto e sadio, e no sobrevivente, primo materno que teve DM de repetição, sendo normais ou ligeiramente diminuídos, nos mesmos, outros componentes do sistema imune. Atividade bactericida do soro mostrou-se moderadamente reduzida no caso *index* e nos familiares que apresentavam deficiência de properdina; esta parece ser hereditária e ligada ao cromossoma X. A administração de plasma deve ser considerada no tratamento desses pacientes, mas é possível que tais indivíduos possam se imunizar pela vacina.

GREENWOOD, 1984²⁶⁹, ao discutir a presença da DM endêmica e epidêmica, refere que, durante epidemias africanas, as medidas efetuadas no sentido de evitar os contatos mais estreitos entre as pessoas não parecem ser efetivas, que quimioprofilaxia e imunização devem ser utilizadas nos contatos estreitos de pacientes e que “*a rifampicina e a minociclina são os únicos antibióticos efetivos para eliminar o meningococo da nasofaringe*”; entretanto, neste aspecto, enquanto a minociclina induz à inaceitável ocorrência de efeitos colaterais, a rifampicina pode levar à emergência de cepas de meningococos resistentes, assim como, a propagação de seu uso, poderia suscitar o desenvolvimento de resistência a *Mycobacterium tuberculosis* e *M. leprae*. Por esta razão e por seu elevado preço, muitos autores creem que esse antibiótico não deva ser utilizado na quimioprofilaxia da DM nos “*países em desenvolvimento*”.

MORENO, LIFELY & ESDAILE, 1985²⁷³, tiveram evidências experimentais da proteção induzida contra o meningococo B, em camundongos, pela inoculação

de um complexo lipopolissacáride proteico da membrana externa dessa bactéria, com produção de anticorpos humorais antiproteína e antisorogrupo B. O polissacarídeo purificado foi capaz de induzir à memória imunológica, o que, isoladamente (sem a proteína), não o fez, como já se conhecia.

F - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) FLEXNER, S. Contributions to the biology of *Diplococcus intracellularis*. J. Exp. Med., New York, 9: 105-141, 1907.
- 2) FLEXNER, S. Concerning a serum-therapy for experimental infection with *Diplococcus Intracellularis*. J. Exp. Med., New York, 9: 168-185, 1907.
- 3) FLEXNER, S. & JOBLING, J. W. Serum treatment of epidemic cerebro-spinal meningitidis. J. Exp. Med., New York, 10: 141-203, 1908.
- 4) FLEXNER, S. & JOBLING, J. W. An analysis of four hundred cases of epidemic meningitis treated with the antimeningitis serum. J. Exp. Med., New York, 10: 690-733, 1908.
- 5) FLEXNER, S. & AMOSS, H. L. Chemical versus serum treatment of epidemic meningitis. J. Exp. Med., New York, 23: 683-701, 1916.
- 6) HEIST, G. D.; SOLIS-COHEN, S. & SOLIS-COHEN, M. The bactericidal action of whole blood, with a new technique for its determination. J. Immunol, Waltham, 3: 261-227, 1918.
- 7) GLOVER, J. A. "Spacing out" in the prevention of military epidemics of cerebro-spinal fever. Br. J. Med. J., London, 9: 509-512, 1918.
- 8) ROLLESTON, H. Cerebro-spinal fever. Lancet, London, 1: 541-549, 1919.
- 9) BLAKFAN, K. D. The treatment of *meningococcus meningitis*. Medicine, Baltimore, 1: 129-212, 1922.
- 10) NEAL, J. B.; JACKSON, H. W. & APPELBAUM, E. Epidemic meningitis. JAMA, Chicago, 87: 1992-1996, 1926.
- 11) ASSUMPÇÃO, L. Estudo epidemiológico e bacteriológico da meningite cérebro-espinal epidêmica na cidade de São Paulo, Brasil, Rev. Biol. Hig., São Paulo, 2: 5-33, 1929.
- 12) HEDRICH, A. W. The movements of epidemic meningitis, 1915-1930. Public. Health Rep., Geneva, 46: 2709-2726, 1931.
- 13) PHAIR, J. J.; SCHOENBACH, E. B. & ROOT, C. M. Meningococcal carrier studies. Am. H. Public Health, New York, 34: 148-154, 1934.
- 14) SILVERTHORNE, N. & FRASER, D. T. Observations on the action of human and animal blood on the meningococcus. J. Immunol, Baltimore, 29: 523-530, 1935.
- 15) KUHNS, D. M. The control of meningococcal meningitis epidemics. JAMA, Chicago, 107: 5-11, 1936.

- 16) SILVERTHORNE, N. The presence of the Meningococcus in Nasopharynx of Normal Individuals, and the Bactericidal Property of Blood against the Meningococcus. J. Pediat, St. Louis, 9: 328-330, 1936.
- 17) SICÉ, A. & BROCHEN, R. L. Considerations épidémiologiques sur la meningococcie au Soudan français. Bull. Soc. Pathol. Exot., Paris, 33: 5-19, 1940.
- 18) CANNON, P. R.; CHASE, W. E. & WISSLER, R. W. The relationship of the protein - reserves to antibody production. I. The effects of a low-protein diet and of plasmapheresis upon the formulation of agglutinins. J. Immunol, Baltimore, 47: 133-147, 1943.
- 19) HORWITZ, A. & PERRONI, J. Meningococci meningitis in Santiago, Chile, 1941 to 1943. Arch. Intern. Med., Chicago, 74: 365-370, 1943.
- 20) KABAT, E. A.; KAISER, H. & SIKORSKI, H. Preparation of the type-specific polysaccharide of the type I meningococcus and a study of its effectiveness as an antigen in human beings. J. Exp. Med., Cambridge, 80: 299-307, 1944.
- 21) PIZZI, M. A severe epidemic of meningococcus meningitis in Chile, 1941-1942. Am. J. Public Health, New York, 34: 231-238, 1944.
- 22) CANNON, P. R. The importance of proteins in resistance the infection. JAMA, Chicago, 128: 360-362, 1945.
- 23) PHAIR, J. J. & SCHOENBACH, E. B. M. The transmission and control of meningococcal infections. Am. J. Med. Sci., Thorofare, NJ, 209: 69-74, 1945,
- 24) GOVER, M. & JACKSON, G. Cerebrospinal meningitis, A chronological record of reported cases and deaths. Public Health Rep. Geneva, 61: 433-450, 1946.
- 25) WISSLER, R. S. The effects of protein - depletion and subsequent immunization upon the response of animals to pneumococcal infection I. Experiments with rabbits. J. Infect. Dis. Chicago, 80: 250-263, 1947.
- 26) _____ II Experiments with rats. J. Infect. Dis., Chicago, 80: 264-277, 1947.
- 27) AYCOCK, W. L. & MUELLER, J. J. Meningococcus carrier rates and meningitis incidence. Bacteriol. Rev., Washington, 14: 115-160, 1950.
- 28) CARVALHO, J., D. A meningite meningocócica no Paraná nos últimos cinco anos. O Hospital, Rio de Janeiro, 34: 83-125, 1951.
- 29) FREYCHE, J. M. World distribution an trend of cerebrospinal-meningitis since 1939. Epidemiol. Stat. Rep., 4: 3211-331, 1951.
- 30) HEDRICH, A. W. Recent trends in meningococcal disease. Public. Health, Rep., Geneva, 67: 411-420, 1952.
- 31) WADDY, B. B. Climate and respiratory infections. Lancet, London, 2: 674-667, 1952.

- 32) BARRETO, J. B. Meningococcia. In: Tratado de Higiene. 3. ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1956. p. 493-512.
- 33) SCRIMSHAW, N. S.; TAYLOR, C. E. & GORDON, J. E. Interactions of nutrition and infection. Am. J. Med. Sci., New York, 237: 367-404, 1959.
- 34) SCHMID, A. W. & GALVÃO, A. L. A. Alguns aspectos epidemiológicos da meningite meningocócica no Município de São Paulo. Arq. Hig. Saúde Pública, São Paulo, 26: 15-39, 1961.
- 35) ARCHIBALD, H. M. Cerebro-spinal meningites in northern Nigeria. J. Trop. Med. Hig., London, 65: 196-199, 1962.
- 36) LAPPEYSSONIE, L. La méningite cérébro-spinale en Afrique. Bull. WHO, Geneva, 28 (suppl.): 1-114, 1963.
- 37) MICHAEL, J. G. & ROSEN, F.S. Association of "natural" antibodies to gram-negative bacteria with the γ_1 - macroglobulins. J. Exp. Med., Cambridge, 118: 619-626, 1963.
- 38) GAULD, J. R.; NITZ, R. E.; HUNTER, D. H.; RUST, J. H. & GAULD, R. L. Epidemiology of meningococcal meningitis at Fort Ord. Am. J. Epidemiol, IOWA, 82: 56-12, 1965.
- 39) ADINOLFI, M.; GLYNN, A. A.; LINDSAY, M & MILNE, C. M. Serological properties of γ A antibodies to Escherichia coli present in human colostrum. Immunology, Oxford, 10: 517-526, 1966.
- 40) BASTIN, R.; GUIBERT, J. & TURPIN, J. C. Méningitecérébro-spinale a méningocoque. Epidemiologie, formes cliniques et prophylaxie, Sem. Hop., Paris, 42: 2811-2817, 1966.
- 41) COHÊN, R. J. & NORINS, L. C. Natural human antibiotic to gram-negative bacteria: immunoglobulins 6, A and M. Science, Washington, 152: 1257-1259, 1966.
- 42) EVANS, R. T.; SPAETH, S. & MERGENHAGEN, S. E. Bactericidal antibody in mammalian serum to obligatorily anaerobic gram-negative bacteria. J. Immunol, Baltimore, 97: 112-119, 1966.
- 43) FARRELL, D. G. & DAHL, E. V. Nasopharyngeal carriers of Neisseria meningitidis. JAMA, Chicago, 198: 1189-1192, 1966.
- 44) REED, D.; BRODY, J.; HUNTLEY, B. & OUERFIELD, T. An epidemic in an skimo village due to group-B meningococcus. JAMA, Chicago, 196: 333-387, 1966.
- 45) SAMPLE, D. W.; GAULD, J. R.; WARRAM, J. H.; WINTER, P. E.; RUNCIK, K. & GAULD, R. L. The failure of gamma globulin as a prophylactic agent in meningococcal disease. Am. J. Epidemiol, IOWA, 84: 156-162, 1966.
- 46) THAYER, J. D & MARTIN, J. E. Improved medium selective for cultivation of N. gonorrhoeae and N. meningitidis. Public. Health. Rep., Geneva, 81: 559-562, 1966.

- 47) ARTENSTEIN, M. S.; RUST, J. H.; HUNTER, D. H.; LAMSON, TP. H. & BUESCHER, E. L. Acute respiratory disease and meningococcal infection in army recruits, JAMA, Chicago, 201: 1004-1008, 1967.
- 48) GREENFIELD, S. & FELDMAN, H. Familial carriers and meningococcal meningitis. New Engl. J. Med., Boston, 277: 497-502, 1967.
- 49) HOBBS, J. R.; MILNER, R. D. G. & WATT, P. J. Gama deficiency predisposing to meningococcal septicemia. Br. Med. J., London, 4: 583-586, 1967.
- 50) ARTENSTEIN, M. S. & ELLIS, R. E. The risk of exposure to a patient with meningococcal meningitis. Milit. Med., Washington, 138: 474-477, 1968.
- 51) CATALDO, J. R.; AUDET, H. H.; HESSON, D. K. & MANDEL, A. D. Sulfadiazine and sulfadiazine-penicillin in mass prophylaxis of meningococcal carriers. Milit. Med., Washington, 133: 453-457, 1968.
- 52) CORBETT, W. P. & CATLIN, B. M. Galactosidase activity of lactose-positive Neisseria. J. Bact. Baltimore, 95: 52-57, 1968.
- 53) FAUCON, R. Reflexions sur quelques points de épidémiologie de La meningite cérébrospinale: méningococcique. Med. Trop., Marseille, 28: 317-325, 1968.
- 54) LAPEYSSONIE, L. Étude épidémiologique comparée de La meningite cérébrospinale méningococcique dans lès régions tempérées et dans La ceinture de la meningite em Afrique. Med. Trop., Marseille, 28: 709-720, 1968.
- 55) BENNETT, J. V. & YOUNG, L. S. Trends in meningococcal disease. J. Infect. Dis., 120 (5): 634-636, 1969.
- 56) FAUCON, R.; HALATCHEV, N.; ZANNOTTI, P.; LEFEVRE, M.; MENARD, M & MILLAN, J. La meningite cérébrospinale a Fès en 1966-1967. A - Morbidité et mortalité. Med. Trop., Marseille, 29: 308-329, 1969.
- 57) FAUCON, R. & ZANNOTTI, P. La méningite cérébrospinale au Maroc. Med. Trop., Marseille, 29: 151-160, 1969.
- 58) GOLDSCHNEIDER, I.; GOTSCHLICH E. C. & ARTENSTEIN, M. S. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J. Exp. Med., New York, 129: 1307-1326, 1969.
- 59) _____ Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. J. Exp. Med., New York, 129: 1327-1348, 1969.
- 60) GOTSCHLICH, E. C.; LIU, T. Y. & ARTENSTEIN, M. S. Human immunity to the meningococcus. III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. J. Exp. Med., New York, 129: 1349-1365, 1969.

- 61) GOTSCHLICH, E. C.; GOLDSCHNEIDER, I. & ARTENSTEIN, M. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers, J. Exp. Med., New York, 124: 1367-1384, 1969.
- 62) _____ Human immunity to the meningococcus. V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. J. Exp. Med. New York, 129: 1385-1395, 1969.
- 63) LAPEYSSONNIE, L.; VANDEKERKOVE, M. & CAUSSE, G. Epidémiologie et prophylaxie des meningococcies. Rev. Hyg. Med. soc., Paris, 17: 585-596, 1969.
- 64) VANDEKERKOVE, M.; CAUSSE, G. & LAPEYSSONNIE, L. Diagnostic au laboratoire des méningococcies. Rev. Hyg. Med. soc., Paris, 17: 613-622, 1969.
- 65) ARTENSTEIN, M. S.; GOLD, R.; ZIMMERLY, J. G.; WYLE, F. A.; SCHNEIDER, H. & HARKINS, C. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. N. Engl. J. Med., Boston, 282: 417-420, 1970.
- 66) ARTENSTEIN, M. S. & GOLD, R. Current Status of prophylaxis of meningococcal disease. Milit. Med., Washington, 135: 735-739, 1970.
- 67) DEVINE, L. F.; PIERCE, W. E.; FLOYD, T. M.; RHODE, S. L.; EDWARDS, E. A.; SIESS, E. E. & PECKINPAUGH, R. O. Evaluation of group C meningococcal polysaccharide vaccine in marine recruits, San Diego, California. Am. J. Epidemiol., YOWA, 91: 25-32, 1970.
- 68) FAUCON, R. & ZANNOTTI, P. La meningite cérébrospinale a Fès en 1966-1967. II - L'épidémie de Fès. D - Considérations épidémiologiques. Med. Trop., Marseille, 30: 329-340, 1970.
- 69) FAUCON, R.; LEFEVRE, M.; MENARD, M. & MILLAN, J. La meningite cérébrospinale a Fès en 1966-1967. II - L'épidémie de Fès E. - Les porteurs de germes. Med. Trop., Marseille, 30: 472-476, 1970.
- 70) FAUCON, R. & ZANNOTTI, P. La meningite cérébrospinale a Fès en 1966-1967. II - L'épidémie de Fès. F. - Prophylaxie. Med. Trop., Marseille, 30: 599-623, 1970.
- 71) FINLAND, M. Revival of antibacterial immunization: meningococcal vaccines. Prove promising. J. Infect. Dis., Chicago, 121: 445-448, 1970 (editorials).
- 72) HOLLIS, D. G.; WIGGINS, G. I.; WEAVER, R. E. & SCHUBERT, J. H. Current Status of lactose-fermenting Neisseria. Ann. N. Y. Acad. Sci., New York, 174: 444-449, 1970.
- 73) KELLY, S.; STORM, E. & JUCKETT, D. Immunoglobulin M in meningococemia, N. Y. State J. Med., New York, 1: 1298-1299, 1970.
- 74) KENT, D. C. Epidemic meningococcal meningitis in Africa and the Middle East. Milit. Med., Washington, 135: 674-677, 1970,

- 75) LAPEYSSONIE, L. De quelques problèmes pratiques posés par les essais contrôlés sur le terrain d'un vaccinanti méningococcique. Med. Trop., Marseille, 30: 624-628, 1970.
- 76) PUTSCH, R. W.; HAMILTON, J. D. & WOLINSKY, E. Neisseria meningitidis, a respiratory pathogen? J. Infect. Dis., Chicago, 121: 48-54, 1970.
- 77) SANDERS, E. & DEAL, W. B. Prevention of meningococcal infections, J. Infect Dis., Chicago, 121: 449-451, 1970.
- 78) ARTENSTEIN, M. S.; SCHNEIDER, H. & TINGLEY, M. D. Meningococcal infections. 1. Prevalence of serogroups causing disease in US Army Personnel in 1964-1970. Bull. WHO, Geneva, 45: 275-278, 1971.
- 79) GOLD, R. & ARTENSTEIN, M. S. Meningococcal infections. 2. Field trial of group C - meningococcal polysaccharide vaccine in 1960-1970. Bull. WHO., Geneva, 45: 279-282, 1971.
- 80) ARTENSTEIN, M. S.; BLANCHE, UR, W. C.; ZIMMERLY, J. G.; COHEN, R. L.; TRAMON, E. C.; KASPER.; D. L. & HARKINS, C. Meningococcal infections. 3. Studies of group A polysaccharide vaccines. Bull. WHO., Geneva, 45: 283-286, 1971.
- 81) ARTENSTEIN, M. Meningococcal infections. 4. Stability of group A and group C polysaccharide vaccines, Bull. WHO, Geneva, 45: 287-290, 1971.
- 82) _____ Meningococcal infections. 5. Duration of polysaccharide - vaccine - induced antibody Bull. WHO, Geneva, 45: 291-293, 1971.
- 83) BELL, W. E. & SILBER, D. L. Meningococcal meningitis: past and present concepts. Milit. Med., Washington, 136: 601-611, 1971.
- 84) FOSTER, M. T.; SANDERS, E & GINTER, M. Epidemiology of sulfonamide - resistant meningococcal infections in a civilian population. Am. O. Epidemiol., IOWA. 93: 346-353, 1971.
- 85) GHIPPONI, P.; DARRIGOL, J.; BKALOVA, R. & CVJIETANOVIC, B. Étude de la pollution bactérienne de l'air dans une région d' Afrique sahélienne affectée par la méningite cérébro-spinale. Med. Trop., Marseille, 31: 197-205, 1971.
- 86) GOLD, R.; WINKLEHAKE, J. L.; MARS, R.S. & ARTENSTEIN, M. S. Identification of an epidemic strain of group C Neisseria meningitidis by bactericidal, serotyping. J. Infect. Dis., Chicago, 124: 593-597, 1971.
- 87) GREENFIELD, S.; SHEEHE, P. R. & FELDMAN, H. A. Meningococcal carriage in a population of "normal" families. J. Infect. Dis., 123: 67-73, 1971.
- 88) MINGRINO, F.; ORTALI, V. & TOSTI., U. Aggiornamento in tema di meningococcie. G. Mal. Infett. Parassit., Milano, 23: 54-71, 1971.
- 89) FELDMAN, H. A. Meningococcal infections. Adv. Int. Med., Chicago, 18: 117-140, 1972.

- 90) FRASER, D. W. THORNSBERRY, C. & FELDMAN, R. A. Trends in meningococcal disease. J. Infect. Dis., Chicago, 125: 443-446, 1972.
- 91) GENDRON, Y. La méningite cérébrospinale en milieu rural voltaïque. Aspects cliniques et résultats. Med. Trop., Marseille, 32: 625-630, 1972.
- 92) GOLDSCHNEIDER, I.; LEPOW. M. L. & GOTTSCHLICH, E. C. Immunogenicity of the group A and group C meningococcal polysaccharides in children. J. Infect. Dis., Chicago, 125: 509-519, 1972.
- 93) JENNINGS, H. J.; MARTIN, A.; KENNY, C. P. & DIENA, B. B. Cross-protective antigens of Neisseria meningitidis obtained from Slaterus group y. Infect. Immun., Washington, 5: 547-551, 1972.
- 94) KNIGTS, H. T. Meningococcal meningitis in New Zealand with special references to carrier rates in military trainees. N. Z. Med. J., Dunedin NZ, 76: 16-22, 1972.
- 95) MARTIN, G. I. & DEGRINNEY, J. T. Intrafamilial infection with Neisseria meningitidis group C. Clin. Pediatr., Philadelphia, 11: 538-540, 1972.
- 96) PARKE, J. C.; SCHNEERSON, R. & ROBBINS, J. B. The attack rate, age incidence, racial distribution, and case fatality rate of Hemophilus influenzae type b meningitis in Mecklenburg County, North Carolina. J. Pediatr., St. Louis, 81: 765-769, 1972.
- 97) REY, M.; LAFAIX, Ch.; DIOPMAR, I. & TREVOUX, C. Aspects épidémiologiques des méningites purulentes en Afrique tropicale. Lyon Med., Lyon, 228: 503-508, 1972.
- 98) ROBBINS, J. B.; MYEROWITZ, R. L.; WHISNANT, J. K.; ARGAMAN, M. SCHNEERSON, R.; HANDZEL, J. T. & GOTTSCHLICH, E. C. Enteric bacteria cross-reactive with Neisseria meningitidis groups A and C and Diplococcus pneumoniae types I e III. Infect. Immun., Washington, 6: 651-656, 1972.
- 99) YOUNG, L. S.; LAFORCE, F. M.; HEAD, J. J.; EEELEY, J. C.; & BENNET, J. V. A simultaneous outbreak of meningococcal and influenza infections. N. Eng. J. Med., Boston, 287: 5-8, 1972.
- 100) ALTMANN, G.; EGOZ, N. & BOGOKOVSKY, B. Observations on asymptomatic infections with Neisseria meningitidis. Am. J. Epidemiol. YOWA, 98: 446-452, 1973.
- 101) BURDIN J. C.; SCHMITT, J.; WEBER, M. & ARNOUS, B. Étude bactériologique et épidémiologique de 427 cas de méningites suppurées identifiées au CHR de Nancy au cours des onze dernières années. Sem. Hop., Paris, 49: (19): 1365-1370, 1973.
- 102) ERWA, H. H.; HASEEB, M. A.; IDRIS, A. A.; LAPEYSSONIE, L. SANBORN, W. R. & SIPPEL, J. E. A serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine. Bull WHO, Geneva, 49: 301-305, 1973,

- 103) FRASCH, C. E. & CHAPMAN, C. S. Classification of *Neisseria meningitidis* group B into distinct serotypes. III. Application of a new bactericidal-inhibition technique to distribution of serotypes among cases and carriers. J. Infect. Dis., Chicago, 127: 149-154, 1973.
- 104) FRASER, P. K.; BAILEY, G. K.; ABBOTT, J. D.; GILL, J. B. & WALKER, D. J. C. The meningococcal carrier rate. Lancet, London, 1: 1235-1238, 1973.
- 105) FRASER, D. W.; DARBY, C. P.; KOEHLER, R. E.; JACOBS ; C. F. & FELDMAN, R. A. Risk factors in bacterial meningitis: Charleston County, South Carolina. J. Infect., Dis., Chicago, 127: 271-277, 1973.
- 106) GOLDSCHNEIDER, I.; LEPOW, M. L.; GOTSCHLICH, E. C.; MAUCK, F. T.; BACHL, F. & RANDOLPH, M. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharide in human infants. J. Infect. Dis., Chicago, 128: 769-776, 1973.
- 107) JONES, D. M.; TOBIN, B. M. & BUTTERWORTH, A. Three cases of meningococcal infection in a family, associated with a deficient immune response. Arch. Dis. Child, London, 48: 742-743, 1973.
- 108) MONTO, A. S.; BRANDT, B. L. & ARTENSTEIN, M. S. Response of children to *Neisseria meningitidis* polysaccharide vaccines. J. Infect. Dis., Chicago, 127: 394-400, 1973.
- 109) OMS - La méningite cérébro-spinale en Afrique: surveillance epidemiologique et lutte. Chronique OMS., Geneve, 27: 375-380, 1973.
- 110) RELLER, L. B.; MAC GREGOR, R. R. & BEATHY, H. N. Bactericidal antibody after colonization with *Neisseria meningitidis*. J. Infect. Dis., Chicago, 127: 6-62, 1973.
- 111) SERRE-BOISSEAU, F. La meningite à méningocoques en France de 1968-1972. Bull. OMS, Geneve, 48: 675-683, 1973.
- 112) SIPPEL, J. E.; GIRGIS, N. I.; EL. GHOROURY, A.; WADHAN, M. H.; HABLAS, R. & RAHKA, A. E. Prevalence of *Neisseria Meningitidis* serogroups in Egypt. Trop. Geogr. Med. Haarlem, 25: 350-354, 1973.
- 113) WENZEL, R. P.; DAVIES, J. A.; MITZEL, J. R. & BEAM, JR, W. E. Non-usefulness of meningococcal carriage-rates. LANCET., London, 2: 205-1973.
- 114) WENZEL, R. P.; MITZEL, J. R.; DAVIES, J. A.; EDWARDS, E. A.; BERLING, C.; MC CORMICG, D. P. & BEAM, JR, W. E. Antigenicity of a polysaccharide vaccine from *Neisseria Meningitidis* administered intranasally. J. Infect. Dis., Chicago, 128: 31-40, 1973.
- 115) WHADAN, M. H.; RIZK, F.; EL-AKKAD, A. M.; EL GHOROURY, A. A.; HABLAS, R.; GIRGIS, N. I.; AMER, A.; BOCTAR, W.; SIPPEL, J. E.; GOTSCHLICH, E. C.; TRIAU, R.; SANBORN, W. R. & CVJETANOVIC.; B. A controlled field trial of a serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine. Bull. WHO, Geneva, 48: 667-673, 1973.

- 116) AMATO NETO, V.; FINGER, H.; GOTSCHLICH, E. C.; FELDMAN, A. R.; AVILA, C. A.; KONICHI, S. R. & LAUS, N. C. Serologic response to serogroup C meningococcal vaccine in Brazilian preschool children. Rev. Inst. Med. Trop., São Paulo, 16: 149-153, 1974.
- 117) ANONYMOUS - Meningococcal infection. Br. Med. J., 3: 295-296, 1974.
- 118) ANONYMOUS - Meningite meningocócica na Inglaterra. Bol. Epidemiol., Rio de Janeiro, 6: 128, 1974.
- 119) ARTENSTEIN, S. Development and use of meningococcal vaccines. Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol. Bucarest, 33: 127-132, 1974,
- 120) ARTENSTEIN, M. S.; GOLD, R.; WINTER, P. E. & SMITH, C. D. Immunoprophylaxis of meningococcal infection. Milit. Med., Washington, 139: 91-95, 1974.
- 121) CABALLERO-SERVIN, A. & GONZALEZ-CORTES, A. Busqueda de portadores de Neisseria meningitidis em La Ciudad de México. Rev. Invest. Salud Publica, México, 34: 197-200, 1974.
- 122) CALOMFIRESCU, Al.; BILBIE, V.; MĂGUREANU, E. & MIHALCU, F. La meningite cérébro-spinale epidémique. Realités et tendances. Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol. Bucarest, 33: 119-126, 1974.
- 123) FLOYD, R. F.; FEDERSPIEL, F. & SCHAFFNER, W. Bacterial meningitis in urban and rural Tennessee. Am. J. Epidemiol., IOWA, 99: 395-407, 1974.
- 124) FUNDAÇÃO SESP. Centro de investigações epidemiológicas - Surto de doença meningocócica entre trabalhadores do Jari. Bol. Epidemiol. Rio de Janeiro, 6: 81-85, 1974.
- 125) GRIFISS, J. M. BANNATYNE, R. M.; ARTENSTEIN, M. S. ANGLIN, C. S. Recurrent meningococcal infection with an antigenically identical strain, JAMA, 229: 68-70, 1974.
- 126) KAISER, A. B.; HENNEKENS, C. H.; SASLAW, M. S.; HAYES, P. J. & BENNET, J. V. Seroepidemiology and chemoprophylaxis of disease due to sulfonamide resistant Neisseria meningitidis in a civilian population. J. Infect. Dis., Chicago, 130: 217-224, 1974.
- 127) LANDTHALER, G.; MAGARD, H. & MENIBUS, C. H. de. A propos d'une hypothèse épidémiologique et pathogenic nouvelle concernant les meningitis purulentes. Étude préliminaire. Med. Mal. Infect., Paris, 4: 355-353, 1974.
- 128) LEPOW, M. L. & GOLD, R. Current status of vaccines against the meningococcus. Prev. Med., New York, 3: 449-455, 1974.
- 129) LE VIGUELLOUX, J. La meningite cerebro-spinale a meningococoques. Epidemiologie et problems prophylactiques. Med. Trop., Marseille, 34: 405-419, 1974.
- 130) MORAIS, J. S.; MUNFORD, R. S.; RISI, J. B.; ANTEZANA, E. & FELDMAN, R. A. Epidemic disease due to serogroup C Neisseria meningitidis in São Paulo, Brazil. J. Infect. Dis., Chicago, 129: 568-571, 1974.

- 131) MUNFORD, R. S. & GORMAN, G. W. Serotyping *Neisseria meningitidis*. Lancet, London, 2: 177,1974.
- 132) MUNFORD, R. S.; TAUNAY, A. E.; MORAIS, J. S.; FRASER, D. W. & FELDMAN R. A. Spread of a meningococcal infection within households. Lancet, London, 1: 1275-1278, 1974.
- 133) MUMFORD, R. S.; VASCONCELOS, L. J. S.; PHILLIPS, C. J.; GELLI, D. S.; GORMAN, G. W.; RISI, J. B. & FELDMAN, R. A. Eradication of carriage of *Neisseria meningitidis* in families: a study in Brazil. J. Infect. Dis., Chicago, 129: 644-649, 1974.
- 134) SMILACK, I. D. Group-y meningococcal disease. Twelve cases at an army training center. Ann. Int. Med., 81: 740-745, 1974.
- 135) TAUNAY, A. E.; GALVÃO P. A.; MORAIS, J. S.; GOTSCHLICH, E. C. & FELDMAN, R. A. Disease prevention by meningococcal serogroups C polysaccharide vaccine in preschool children: Results after eleven months in São Paulo, Brasil. Pediatrics. Res., Baltimore, 8: 429-455, 1974.
- 136) TRAMONT, E. C. SADOFF, J. C. & ARTENSTEIN, M. S. Cross reactivity of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis* and the nature of antigens involved in the bactericidal reaction. J. Infect. Dis., Chicago, 130: 240-247, 1974,
- 137) TRIAU, R. Les nouveaux vaccins méningococciques. Nouv. Presse Med., Paris, 3: 2325-2328, 1974.
- 138) ARTNSTEIN, M. S. & BRANDT, B. L. Immunologic hyperresponsiveness in man to group C meningococcal polysaccharide. J. Immunol., Baltimore 115: 5-7,1975.
- 139) BASTOS, C. D.; TAUNAY, A. E.; TIRIBA, A. C. & GALVÃO, P. A. A. Meningitis meningocócica en São Paulo, Brasil. Bol. Of. Sanit. Panam, Washington, 79: 54-62, 1975.
- 140) BRANDT, B. L. & ARTENSTEIN, M. S. Duration of antibody responses after vaccination with group C *Neisseria meningitidis* polysaccharide. J. Infect. Dis., Chicago, 131, (suppl.): S69-S72, 1975.
- 141) BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA NACIONAL DE - SAÚDE - COMISSÃO NACIONAL DE CONTROLE DA MENINGITE. Doença meningocócica. Brasília, 1975.
- 142) GRIFISS, J. M. Bactericidal activity of meningococcal antisera. Blocking by Iga of lytic antibody in human convalescent sera. J. Immunol., Baltimore, 114: 1779-1784, 1975.
- 143) IVERSSON, L. B. Meningite meningocócica no Município de São Paulo no período de 1968-1974. Aspectos epidemiológicos. São Paulo, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1975. Tese de mestrado em Saúde Pública.
- 144) JACOBSON, J. A.; WEAVER, R. E. & THORNSBERRY, C. Trends in meningococcal disease, 1974. J. Infect. Dis., Chicago, 132: 480-484, 1975.

- 145) LOMBOS, J. C. & BOURGON, C. M. Estudio bacteriológico e imunológico de meningococo em una población escolar. Rev. San. Hig. Publica, Madrid, 49: 179-192, 1975.
- 146) LONDRINA - Prefeitura Municipal - Dados estatísticos de Londrina, Londrina, Paraná, 1975, 51 p.
- 147) LOURENÇO, N. J.; ANDRADE, J. R. C.; PEREIRA, A. A.; PEREIRA, J. A.; PLOTKOVSKI, M. C.; ARAÚJO, P. P.; PEREIRA, M. L. B.; DIAS, R. M.; MELO, J. F.; ARADJO, F. R.; GOMES, L. C.; FERNANDES, L. A. V. & SUASSUNA, I. Meningite meningocócica: avaliação em período pré-epidêmico e epidêmico no Rio de Janeiro (1973-1975). Rev. Soc. Bras. Med. Trop. Rio de Janeiro, 9: 222-234, 1975.
- 148) MUNFORD, R. S.; PATTON, C. M. & GORMAN, G. W. Epidemiologic studies of serotype antigens common to groups B and C *Neisseria meningitidis*. J. Infect. Dis., Chicago, 131: 286-290, 1975.
- 149) NYE, N. H.; HULL, C. H.; JENKINS, J. E.; STEINBRENNER, K. & BENT, D. H. SPSS - Statistical package for the social sciences. 2 ed. New York, Mccgraw Hill, 1975, p. 276-319.
- 150) VASSIALIDIS, P.; PATERAKI, E.; KALAPOTHAKI, V.; TRICHOPOULOS, D.; CONSTANTINIDIS, E. & PAPADAKIS, J. Porteurs sains de méningocoques en 1973 en Grèce et sensibilité des souches isolés à la minocycline, la rifampine et la sulfadidzine. Zentralbl. Bakteriol. (Orig.A), Stuttgart, 230: 159-171, 95.
- 151) V.S. Public Health Service, Advisory Committee on Immunization Practices, Morbidity and Mortality. Weekly Rep. Atlanta, 24: 381-382, 1975.
- 152) WHITTLE, H. C.; GREENWOOD, B. M.; DAVIDSON, B. M. TOMKINS, A.; TUGWELL, P.; WARRELL, D. A.; ZALIN, A.; BRYCESON, A. D. M.; PARRY, E. H. O; BRVETON, M.; DUGGAN, M.; OOMEN, J. M.; V. & RAJKOVIC, A. D. Meningococcal antigen in diagnosis and treatment of group A meningococcal infections. Am. J. Med., New York, 58: 823-828, 1975.
- 153) ANONYMOUS. Vaccination against meningitis. Br. Med. J., London, 1: 919-920, 1976.
- 154) BHATTACHARJEE, A. K.; JENNINGS, H. J.; KENNY, C. P.; MARTIN, A. & SMITH, I. C. P. Structural determination of the polysaccharide antigens of *Neisseria meningitidis*, serogroups y, W-135 e BO. Can. J. Biochem., Ottawa, 54: 1-8, 1976.
- 155) BILANCIONI, D. G. Un'ichadallesette teste: la meningite cerebro-spinale epidemica o meglio, l'infezione da meningococco. Minerva Med., Torino, 67: 1603-1612, 1976.
- 156) CENTER FOR DISEASE CONTROL. United States Department of Health, Education, and Welfare, Atlanta, Georgia. Ann. Int. Med., Philadelphia, 84: 179-180, 1976.
- 157) CHANDRA, R. K. Nutrition as a critical determinant in susceptibility to infection. World Rev. Nutr. Diet., Basel, 25: 166-188, 1976.

- 158) GOTSCHLICH, E. C. Unresolved problems in the prevention of meningococcal meningitis. In: BEERS, Jr, R. F. & BASSOTT, E. F. - The role of immunological factors in infections allergic and auto immune processes. New York, Haven Press, 1976.
- 159) GREENHOOD, B. M. ONYEWOTU, II. & WHITILLE, H. C. Complement and meningococcal infection. Br. Med. J., London, 1: 797-799, 1976.
- 160) FINLEY, R. A. Prophylaxis against meningococcal disease. JAMA, Chicago, 236: 459-461, 1976.
- 161) GRIFISS, J. M. & ARTENSTEIN, M. S. The ecology of the genus Neisseria. Mt. Sinai J. Med., New York, 43: 746-761, 1976.
- 162) JACOBSON, J. A.; CAMARGO, P. A. M.; FERREIRA, J. T. & MC CORMICK, J. N. The risk of meningitis among classroom contacts during an epidemic of meningococcal disease. Am. J. Epidemiol, IOWA, 104: 552-555, 1976.
- 163) JONES, D. M. & TOBIN, B. M. Serotypes of group B meningococci. J. Clin. Pathol., London, 29: 746-748, 1976.
- 164) LIMA, M. L. R.; MARZOCHI, K. B. F.; TAKAOKA, L.; PASSOS., S. N.; BALDY, J. L. S. & TAKATA, P. Estudo comparativo da evolução clínica e laboratorial da doença meningocócica em indivíduos que receberam e que não receberam a vacina antimeningocócica. Londrina, 1976. Trabalho apresentado no 29º Congresso da Associação Médica de Londrina. (mimeo).
- 165) Meningococcal Disease Surveillance Group, 1974. Meningococcal disease. Secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974. JAMA, Chicago, 235: 261-265, 1976.
- 166) OMS. Informe de um grupo de estudio de la OMS. Lucha contra la meningites cerebrospinal. Ser. Inf. Tecn. OMS., Geneva, (588), 1976.
- 167) NJOKU-OBI.; A. N. & AGBO, J. A. C. Meningococcal carrier rates in parts of eastern Nigeria Bull. WHO, Geneva, 54: 271-273, 1976.
- 168) WEIBEL, R. E.; VILLAREJOS, V. M.; VELLA. P. P.; WOODHOUR, : A. F.; MCLEAN, A. A. & HILLEMANN, M. R. Clinical and laboratory investigations of monovalent and combined meningococcal polysaccharide vaccines, groups A e C (39563). Proc. Soc. Exp. Biol. Med., New York, 153: , 436-440, 1976.
- 169) WHITTLE, H. C.; ODULOJU, A.; EVANS-JONES, G. & GREENWOOD, B. M. Evidence for familial immune defect in meningococcal meningitis. Br. Med. J., London, 1: 1247-1250, 1976.
- 170) BELCHER, D. N.; SHERRIFF, A. C.; NOMO, K. P.; CHEW, G. L.; N.; VOROS, A. RICHARDSON, W. D. & FELDMAN, A. A. Meningococcal meningitis in Northern GHANA: epidemiology and control measures. Am. J. Trop. Med. Hyg., Baltimore, 26: 748-755, 1977.
- 171) BURIAN, V.; GOTSCHLICH, E.; KUZEMENSKA, P. & SVANDOVA.; E.; Naturally occurring antibodies to Neisseria meningitidis. Bull. WHO.; Geneva, 55: 653-657, 1977.

- 172) CARVALHO, A. A.; GIAMPAGLIA, C. M. S.; KIMURA, H.; PEREIRA, O. A. C.; FARHAT, C. K.; NEVES, J. C.; PRANDIN, R.; CARVALHO, E. S. & ZARVOS, A. M.; Maternal and infant antibody response to meningococcal vaccination in pregnancy. *LANCET*, London, 2: 809-811, 1977.
- 173) CHESTER, T. J.; JACOBSON, J. A.; CAVINESS, E. L.; & WOLF, F. S.; House-to-house, community-wide chemoprophylaxis for meningococcal disease: an aggressive approach to disease prevention. *Am. J. Public. Health*, New York., 67: 1058-1062, 1977.
- 174) COSTA, E. A.; OSANAI, C. H.; TAKEDA, A. K.; CHIMELLI, M. & MELLO, JR, C. S. Estudo da resposta imunitária a vacinação anti-meningocócica com polissacarídeos de diversas procedências. *Rev. Soc., Bras. Med., Trop.*, Rio de Janeiro, 11: 67-80, 1977.
- 175) DUARTE, A. C. Sistema urbano. In Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Geografia do Brasil*, Região Sul. V. 5. p. 453-526.
- 176) ETTORI, D.; SALIOU, P.; RENAUDET, J. & STOECKEL, Ph. Le vaccin antimeningococcique polysaccharidique du type A: premiers essais controles en Afrique de ouest. *Med. Trop.* Marseille, 37: 225-230, 1977.
- 177) FOURRIER, A.; ANQUEZ, E.; MOUTON, Y.; CAILLAUX, M.; SOCOLOVSKY, C.; BEAUCAIRE, G. & DRACON, M. Enquête épidémiologique sur la méningite b em milieu ouvert et prophylaxie de La meningite cérébro-spinale. *Lille Med.*, Lille, 22: 296-302, 1977.
- 178) FRASCH, C. E. Role of protein serotype antigens in protection against disease due to *Neisseria meningitidis*. *J. Infect. Dis.*, Chicago. 136 (Suppl.): S84-S90, 1977.
- 179) FRASCH, C. E. & FRIEDMAN, G. L. Identification d'un serotype meningococque associé a la maladie et. commun aux meningocoques des groupes B, C, Y et 135 W. *Med. Trop.*, Marseille, 37: 155-159, 1977.
- 180) GLODE, M. P.; ROBBINS, J. B.; LIU, T-Y; GOTSCHLICH, E. C.; ORSKOV, I & ORSKOV, F. Cross-antigenicity and immunogenicity between capsular polysaccharides of group C *Neisseria meningitidis* and of *Escherichia coli* K92. *J. Infect. Dis.*, Chicago, 135: 94-102, 1977.
- 181) GOLD, R.; LEPOW, M. L.; GOLDSCHNEIDER, I. & GOTSCHLICH, E. L. Immune response of human infants to polysaccharide vaccines of groups A e C *Neisseria meningitidis*. *J. Infect. Dis.*, Chicago. 136 (Suppl.): S31-S37, 1977.
- 182) GRIFISS, J. M.; BROUND, D. D.; SILVER, C. A. & ARTENSTEIN, M. S. Immunoepidemiology of meningococcal disease in military recruits. I. A model for serogroup independency of epidemic potential as determined by serotyping. *J. Infect. Dis.*, Chicago, 136: 176-186, 1977.
- 183) GRIFISS, J. M. & BERTRAM, M. A. Immunoepidemiology of meningococcal disease in military recruits. II. Blocking of serum bactericidiae activity by circulating Ig A early in the course of invasive disease. *J. Infect. Dis.*, Chicago, 136: 733-739, 1977.

- 184) KRAUSE, R. M. Symposium on the current status and prospects for improved and new bacterial vaccines: welcome and introduction. J. Infect. Dis., Chicago, 136 (Suppl.); S8-S12, 1977.
- 185) KUZEMENSKÁ, P.; BURIAN, V.; FRACH.; C. E. & SVANDOVÁ, E. A comparison of the serum agar grouping and slide agglutination methods for the identification of *Neisseria meningitidis* strains. Bull. WHO, Geneva: 55, 659-661, 1977.
- 186) MAGNANI, R. C. & SOUTOMAIOR, A. S. População. In Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Geografia do Brasil, Região Sul, Rio de Janeiro, V. 5. p. 143-258, 1977.
- 187) MAKELA, P. H.; PELTOLA, H.; KAYHTY, H.; JOUSIMIES, H.; PETTAY, O.; RUOSLAHTI, E.; SIVONEN, A. & RENKONEN, O. U. Polysaccharide vaccines of group A *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b: a field trial in Finland. J. Infect. Dis., Chicago, 136 (suppl.): S43-S50, 1977.
- 188) MARZOCHI, K. B. F. Aspectos epidemiológicos da doença meningocócica no Município de Londrina, Paraná, no período de 1965-1975. Tese de mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1977.
- 189) MELTON, L. J.; EDWARDS, E. A. & DEVINE, L. F. Differences between sexes in the nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. Amer. J. Epidemiol., IOWA, 106: 215-221, 1977.
- 190) MOTTA, E. Campanha contra a meningite meningocócica. Plano nacional de vacinação. Rev. Bras. Malariol Doenças Trop., Rio de Janeiro, 29: 77-94, 1977.
- 191) NIEMER, E. Clima. In Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Geografia do Brasil, Região Sul, Rio de Janeiro, V. 5, p. 35-79, 1977.
- 192) PARKE, J. C.; SCHNEERSON, R.; ROBBINS, J. B. & SCHLESSELMAN, J. J. Interim report of a controlled field trial of immunization with capsular polysaccharides of *Haemophilus influenzae* type b and group C *Neisseria meningitidis* in Mecklenburg County, North Carolina (Marc. 1974 - March, 1976). J. Infect. Dis., Chicago, 136: (Suppl.) S51-S55, 1977.
- 193) PELTOLA, H.; MAKELA, H.; KAYHTY, H.; JOUSIMIES, H.; HERVA, E.; HALLSTROM, K.; SIVONEN, A.; RENKONEN, O.; PETTAY, O.; KARANKO, V.; AHVONEN, P. & SARNA, S. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years age. N. Engl. J. Med., Boston, 297: 686-691, 1977.
- 194) SIROL, J.; LAROCHE, R. & DELPRAT, J. Place des meningites a meningocoques dans les infections meningees. Med. Trop., Marseille, 37: 133-135, 1977.

- 195) VASCONCELOS, R. F.; MELLES, C. E. A.; ULSON, C. M.; HUTZLER, R. U.; KIRCHNER, E.; STAPE, D. D. B. & RODRIGUES, E. Portadores de meningococos entre funcionários de Hospital Universitário. Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. Univ. São Paulo, São Paulo, 32: 328-334, 1977.
- 196) WAHDAN, M. A.; SALLAM, S. A.; HASSAN, M. M.; GAWAD, A. A.; RAKHA, A. S.; SIPPEL, J. E.; HABLAS, R.; SANBORN, W. R.; KASSEM, N. M.; RIAD, S. M.; & CVEJETANOVIC, B. A second controlled field trial of a serogroups A meningococcal polysaccharide vaccine in Alexandria. Bull. WHO., Geneva, 55: 645-651, 1977.
- 197) BRANDT, L. B.; SMITH, C. D. & ARTENSTEIN, M. S. Immunogenicity of serogroup A and C *Neisseria meningitidis* polysaccharide vaccines administered together in humans. J. Infect. Dis., Chicago, 137: 202-205, 1978.
- 198) DAVIS, C. E.; ZIEGLER, E. J. & ARNOLD, K. F. Neutralization of meningococcal endotoxin by antibody to core glycolipide. J. Exp. Med., Cambridge, 147: 1007-1017, 1978.
- 199) FALLON, R. J. Virulence of meningococci. Lancet., London, 2: 674, 1978. (letter).
- 200) FARQUHAR, J. D.; HANKINS, W. A.; DESANCTIS, A. N. DEMEIO, J. L. & METZGAR, D. P. Clinical and serological evaluation of a meningococcal polysaccharide vaccine groups A and Y (39995). Proc. Soc. Ex. Biol. Med. New York, 157: 79-82, 1978.
- 201) GOLD, R.; GODSCHNEIDER, I.; LEPOW, M. L.; DRAPER, T. F. & RANDOLPH, M. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and children. J. Infect. Dis., Chicago, 137: 112-121, 1978,
- 202) GOTSCHLICH, E. C.; AUSTRIAN, R.; CVJETANOVIC, B. & ROBBINS, J. B. Prospects for the prevention of bacterial meningitis with polysaccharide vaccines. Bull. WHO., Geneva, 56: 509-517, 1978.
- 203) GREENWOOD, B. M.; HASSAN-KING, M. & WHITTLE, H. C. Prevention of secondary cases of meningococcal disease in household contacts by vaccination. Br. Med. J. London, 1: 1317-1319, 1978.
- 204) HOFF, G. E. & HOIBY, N. Cross-reactions between *Neisseria meningitidis* and twenty-seven other bacterial species. Acta Pathol Microbiol. Scand. (B), Copenhagen: 86: 87-92, 1978.
- 205) LAPEYSSONIE, L. De nouveau visage de laméningite a meningocoques. Med. Trop., Marseille, 38: 9-12, 1978.
- 206) MAKELA, P. A. & PELTOLA, H.; Group-specific meningococcal vaccination and epidemics caused by other groups of meningococci. Lancet, London, 2: 780-781, 1978. (letter).
- 207) MARZOCHI, M. C. A.; TURINI, T. L. à VASCONCELOS, L. M. & MARZOCHI, K. B. F. Distribuição dos sorogrupos A e C da *N. meningitidis* no Município de Londrina, Paraná. João Pessoa, 1978. Trabalho apresentado no XIV Congresso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (mimeo).

- 208) MONTANARO, D.; BOCCIA, A.; SCHIOPPA, F. & ANNINO, I. Tipizzazione serologica di ceppi di *N. meningitidis* in gruppi de popolazione sana. Ig. Mod., Parma, 71 (3): 442-447, 1978.
- 209) MULKS, M. H.; & PLAUT, A. G. Ig A protease production as a characteristic distinguishing pathogenic from harmless neisseriaceae. N. Engl. J. Med., Boston, 299: 973-976, 1978.
- 210) VIROSKELAINEN, J.; LEINO, A.; LÄ TONEN, E.; KALLTOMAKI J. L. & TOIVAMEN, A. In group-specific meningococcal vaccination resulting in epidemics caused by other groups of virulent meningococci? Lancet, London, 2: 403-405, 1978.
- 211) SIPPEL, J. E. & GIRGIS, N. I. Meningococcal infection in Egypt: laboratory findings in meningitis patients and the prevalence of pharyngeal infection in patients and contacts. Am. J. Trop. Med., Baltimore, 27: 980-985, 1978.
- 212) TAVNAY, A. E.; FELDMAN, R. A.; BASTO, C. D.; CALVÃO, P. A. A.; MORAIS, J. S. & CASTRO, I. O. Avaliação do efeito protetor da vacina polissacarídica antimeningocócica de grupo C, em crianças de 6 a 36 meses. Rev. Inst. Adolpho Lutz, São Paulo, 28: 17-82, 1978.
- 213) VERONESI, R.; MAZZA, C. C.; FELDMAN, C.; BAZZONE, J. C. C. & FOCACCIA, R. Imunidade local, maternal ou artificial e sua importância na proteção contra a doença meningocócica. Rev. Paul. Med., São Paulo, 922: 1-5, 1978.
- 214) ZOLLINGER, W. D.; MANDRELL, R. E.; ALTIERI, P, BERMAN, S.; LOWENTHAL, J. & ARTENSTEIN, M. S. Safety and immunogenicity of a Neisseria meningitidis type 2 protein vaccine in animals and humans. J. Infect. Dis., Chicago, 137: 728-739, 1978.
- 215) BROUD, D. D.; GRIFISS, J. Mc & BAKER, C. J. Heterogenicity of serotypes of Neisseria meningitidis that cause endemic disease. J. Infect. Dis., Chicago, 140: 465-469, 1979.
- 216) CHANDRA, P. K. Nutritional deficiency and suscetibility to infection. Bull. WHO., Geneva, 57: 167-177, 1979.
- 217) CRAVEN, D. E. & FRASCH, C. E. Protection against group B meningococcal disease: evaluation of serotype 2 protein vaccines in a mouse bacteremia model. Infect. Immun., 26: 110-117, 1979.
- 218) GREENWOOD, B. M.; ODULOJU, A. J. & ADE-SERRANO, M. A. Cellular immunity in patients with meningococcal disease and in vaccinated subjects. Clin. Exp. Immunol, Oxford, 38: 9-15, 1979.
- 219) MARZOCHI, K. B. F.; CAMILLO-COURA, L. & MARZOCHI, M. C. A. Evolução histórica das epidemias de doença meningocócica. Cien. Cult., São Paulo, 31: 723-732, 1979.

- 220) NAKAGAWARA, Y. Questões sócio-culturais do imigrante japonês e seus descendentes. In: Simpósio sobre preservação e divulgação da cultura japonesa, Londrina, 1979. Londrina, Universidade Estadual de Londrina, 1979.
- 221) OLCĚN, P.; KJELLANDER, J.; DANIELSSON, E. & LINDQUIST, BO. L. Culture diagnosis by meningococcal carriers. J. Clin. Pathol., London, 32: 1222-1225, 1979.
- 222) PETERSEN, B. H.; LEE, T. J.; SYNDERMAN, R. & BROUKS, M. D. Neisseria meningitidis and Neisseria gonorrhoeae associated C6, C7 ou C8 deficiency. Ann. Inter. Med., Philadelphia, 90: 917-920, 1979.
- 223) BOSMANS, E.; VIMONT-VICARY, P.; ANDRÉ, F. E.; CROOY, P. J.; ROELANTS, P. & VANDE PITTE, J. Protective efficacy of a bivalent (A+C) meningococcal vaccine during a cerebrospinal meningitis epidemic in Rwanda. Ann. Soc. Bel. Med. Trop., Anvers, 60: 297-306, 1980.
- 224) GREENWOOD, B. M.; BRADLEY, A. K.; BLAKERBROUGH, S. & WHITTLE, H. C. The immune response to a meningococcal polysaccharide vaccine in an African village. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., London, 74: 340-346, 1980.
- 225) GREENWOOD, B. M. & WALI, S. S. Control of meningococcal infection in the African meningites belt by selective vaccination. Lancet, London, 1: 729-732, 1980.
- 226) GREENWOOD, B. M.; WHITTLE, H. C. & BRADLEY, A. K. The duration of the antibody response to meningococcal vaccination in an african village. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., London, 74: 756-760, 1980.
- 227) KÄYHTY, N.; KARANKO, V.; PELTOLA, H.; SARNA, S. & MAKELA, H. Serum antibodies to capsular polysaccharide vaccine of group A Neisseria meningitidis followed for three years in infants and children. J. Infect. Dis., Chicago, 142: 861-868, 1980.
- 228) LOWELL, G. H.; SMITH, L. S.; GRIFISS, J. M. & BRANDT, B. L. Iga-dependent, monocyte-mediated, antibacterial activity. J. Exp. Med., New York, 152: 452-457, 1980.
- 229) LOWELL, G. H.; SMITH, L. S.; GRIFISS, J. M.; BRANDT, B. L. & MCDERMOTT, R. P. Antibody-dependent mononuclear cell-mediated antimeningococcal activity. J. Clin. Invest., Boston, 66: 260-267, 1980.
- 230) MATTHEWS, N.; STARK, J. M.; HAPPER, P. S.; DORAN, J. & JONES, D. M. Recurrent meningococcal infections associated with a functional deficiency of the C8 component of human complement. Clin. Ex. Immunol., Oxford, 39: 53-59, 1980.
- 231) NAKAGAWARA, J. Minorias étnicas - Japoneses e seus descendentes no Brasil. Londrina, Universidade Estadual de Londrina, 1980, p. 1-8.
- 232) YAGUE, R. C.; PAZ, I. S.; MAZARRASA, C. F. & OLARAN, J. A. L. Situacion actual de la meningites meningocócica em Cantabria. Revision de 82 casos. Rev. Clin. Ese., Madrid, 158: 271-274, 1980.

- 233) DENNIS, F. & CADOZ, M. Vaccinations contre les meningites purulentes. Bull. Soc. Pathol. Exot., Paris, 74: 750-752, 1981.
- 234) FUNDAÇÃO SESP, Meningites no Brasil em 1979. Bol. Epidemiol. Rio de Janeiro, 12: 9-16, 1981.
- 235) GRIFISS, J. M.; BRANDT, B. L.; ALTIERI, P. L.; PIER, G. B. & BERMAN, S. L. Safety and immunogenicity of groups y and group W 135 meningococcal capsular polysaccharide vaccines in adults. Infect. Immun., Washington, 34: 725-732, 1981.
- 236) KAYHTY, M.; JOUSIMIES-SOMER, H.; PELTOLA, H. & MAKELA, H. Antibody response to capsular polysaccharides of groups A and C Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae type b during bacteremic disease. J. Infect. Dis., Chicago, 143: 32-41, 1981.
- 237) LEHMAN, T. J. A.; BERNSTEIN, B.; HANSON, V.; KORNREICH, H. & KING, K. Meningococcal infection complicating systemic lupus erythematosus. J. Pediatr., St. Louis, 99: 94-96, 1981.
- 238) MARZOCHI, K. B. F.; CAMILLO-COURA, L.; MARZOCHI, M. C. A.; TORNERO, M. T. T. & CHIYOSCHI, F. Aspectos epidemiológico da doença meningocócica. I - Estudo da morbidade em períodos não epidêmico e epidêmico no Município de Londrina, Paraná, Brasil (1965-1974), Rev. Bras. Malariol. Doenças Trop. Rio de Janeiro, 33: 1-30, 1981.
- 239) MARZOCHI, K. B. F.; CAMILLO-COURA, L.; MARZOCHI, M. C. A.; TORNERO, M. T. T. & CHIYOSCHI, F. Aspectos epidemiológicos da doença meningocócica. II - Estudo da mortalidade e letalidade em períodos não epidêmico e epidêmico, no Município de Londrina, Paraná, Brasil, (1965-1975). Rev. Bras. Malariol. Doenças Trop. Rio de Janeiro, 33: 31-63, 1981.
- 240) MOHAMMED, I. & ZARUBA, K. Control of epidemic meningococcal meningitis by mass vaccination. Lancet., London, 2: 80-82, 1981.
- 241) NERY-GUIMARÃES, R.; BITTENCOURT, L. C. M. & PASTOR, N. V. A.; Meningites virais e bacterianas no Município do Rio de Janeiro (Brasil). Algumas considerações sobre o sistema de informações em saúde e sobre a distribuição da doença no espaço urbano. Rev. Saúde Pública, São Paulo, 15: 379-394, 1981.
- 242) RIBEIRO, M. A. G.; FAVA NETTO, C. & SANTOS, M. C. P. Determinação do complemento lemolítico total e do componente C₃, em pacientes de meningite meningocócica. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 23: 185-187, 1981.
- 243) SALIT, I. E. Meningococcemia caused by sero group W 135. Association with hypogamaglobulinemia. Arch. Intern. Med., Chicago, 141: 664-665, 1981.
- 244) SALIT, I. E. & NORTON, G. Adherence of Neisseria meningitidis to human epithelial cells. Infect. Immun. Washington, 31: 430-435, 1981.

- 245) VEEDER, M. H.; FOLDS, J. D.; YOUNT, W. J. & LEE, T. J. Recurrent bacterial meningitis associated with C8 and Ig A deficiency. J. Infect. Dis., Chicago, 144: 399-402, 1981.
- 246) ZERVAS, J.; VALASSI-ADAM, H. & CONSTANDOPOULOS, C. Histocompatibility leucocyte antigens in children with meningococcal meningitis. J. Infect. Dis., Chicago, 143: 854-1981.
- 247) BINKIN, N. & BAND, J. Epidemic of meningococcal meningitis in Bamako, Mali: epidemiological features and analysis of vaccine efficacy. Lancet., London, 2: 315-318, 1982.
- 248) BLAKEBROUGH, I. S.; GREENWOOD, B. M.; WHITTLE, H. C.; BRADLEY, A. K. & GILLES, H. M.; The epidemiology of infections due to Neisseria meningitidis and Neisseria lactamica in a Northern Nigerian community. J. Infect. Dis., Chicago, 146: 626-637, 1982.
- 249) FUNDAÇÃO SESP. Doença meningocócica e vacinas meningocócicas polissacarídicas. Bol. Epidemiol., Rio de Janeiro, 14: 254-264, 1982.
- 250) GALAZKA, A. Meningococcal disease and its control with meningococcal polysaccharide vaccines. Bull WHO., Geneva, 60: 1-7, 1982.
- 251) GRIFISS, J. M. Epidemic meningococcal disease: synthesis of a hypothetical immunoepidemiologic model. Rev. Inf. Dis., Chicago, 4: 159-172, 1982.
- 252) HANKINS, W. A.; GWALTNEY, Jr.: J. M.; HENDLEY, J. O.; FARQUHAR, J. D. & SAMUELSON, J. S. Clinical and serological evaluation of a meningococcal polysaccharide vaccine groups A, C, Y and W 135 (41306). Proc. Soc. Exp. Biol. Med., New York, 169: 54-57, 1982.
- 253) MARSIGLIA, R. G.; BARATA, R. C. B., & SPINELLI, S. P. Determinação social do processo epidêmico. Ribeirão Preto, 1982. Apostila do Curso de Epidemiologia das doenças transmissíveis realizado durante o 18º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (mimeo).
- 254) MORAIS, J. C.; GUEDES, J. S. & BARATA, P. C. R. Método de estudo do processo epidêmico. Ribeirão Preto, 1982. Apostila do Curso de epidemiologia de doenças transmissíveis realizado durante o 18º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (mimeo).
- 255) MORAIS, J. C.; ALMEIDA, M. M. M. B.; EDUARDO, M. B. P.; CAMARGO, M. C. C.; CORRÊA, M. V.; FRANZOSI, S. C.; MATTOS, M. R.; SILVA, R. L.; ADORNO, R. C. F. & ALVES, M. C. G. P. Comportamento epidemiológico de doença meningocócica em São Paulo. Rev. Paul. Med., São Paulo, 100: 31-33, 1982.
- 256) MORENO, J. G.; MIRANDA, M. S. P.; VINCENT, P. & CALDERON, B. Evaluacion sorologica de la vacuna antimeningococica polivalente A-C en Chile. Bol. Of. Sanit. Panam., Washington, 93: 149-156, 1982.

- 257) NICOLLE, L. E.; POSTL, B.; KOTELEWETZ, E.; REMILLARD, F.; BOURGAULT, A. M.; ALBRINTTON, W.; HARDING, G. K. M. & RONALD, A. Chemoprophylaxis for Neisseria meningitidis in an isolated arctic community. J. Infect. Dis., Chicago, 145: 103-109, 1982.
- 258) AMBROSCH, F.; WIEDERMANN, G.; CROOY, P. & GEORGE, A. M. Immunogenicity and side-effects of a new tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. Bull. WHO. Geneva, 61: 317-323, 1983.
- 259) BRANCONIER, J. H.; SJUÖOJOLM, A. G. & SÖDERSTROM, C. Fulminant meningococcal infections in a family with inherited deficiency of properdin. Scand. J. Infect. Dis., Stockholm, 15: 339-345, 1983.
- 260) BROOME, C. V.; RUGH, M. C.; YADA, A. A.; GIAT, L. V.; GIAT, H.; ZELTNER, J. M.; SANBORN, W. R. & FRASER, D. W. Epidemic groups C meningococcal meningitis in Upper Volta, 1979. Bull. WHO, Geneva, 61: 325-339, 1983.
- 261) CARVALHEIRO, J. J. Processo migratório e disseminação de doença. In: Escola Nacional de Saúde Pública, Programa de estudo avançados. Textos de apoio em ciência sociais. Rio de Janeiro, ABRASCO, 1983, p. 29-55.
- 262) DE WALS, P. Politique de prévention dès affections meningococciques em Belgique. Rev. Epidemiol Santé Publique, Paris, 31: 273-282, 1983.
- 263) GOMES, S. P. & ALDIA, M. Referências bibliográficas: Algumas sugestões. Bol. ABDF, Nova série, Brasília, 6: 21-31, 1983.
- 264) IMPERATO, P. J. Epidemic meningococcal meningitis: The case of Mali. Bull. N. Y. Acad. Medicine, 1983.
- 265) LE FAOU, A. & TARDIEU, J. C. Epidémiologie Du meningocoque Du sérogrupo B. Résultats fournis par La recherche systématique dans une population civile. Rev. Epidém. Santé Publ., 31: 347-348, 1983 (Lettre à l'éditeur)
- 266) MARZOCHI, K. B. F.; TAKATA, P.; CAMILLO-COURA, L.; TORNERO, T. T. & MARZOCHI, M. C. A. Ocorrência de doença meningocócica em Japoneses e descendentes no Município de Londrina, Paraná, Brasil (1965-1975). Rev. Saúde publ., São Paulo, 17: 31-40, 1983.
- 267) VODOPIJA, I.; BAKLAIC, Z.; HAUSER, P.; ROELANTS, P.; ANDRÉ, F. E. & SAFARY, A. Reactivity of immunogenicity of bivalent (AC) and tetravalent (A C W 135 Y) meningococcal vaccines containing O-acetyl-negative or O-acetyl-positive group C polysaccharide. Inf. Immun., Washington, 42: 599-604, 1983.
- 268) GREENWOOD, B. M. Selective Primary Health Care: Strategies for control of disease in the developing world. XIII. Acute Bacterial Meningitis. Rev. Infect. Dis., Chicago, 6: 374-389, 1984.

- 269) GREENWOOD, B. M. Treatment and prevention of meningococcal disease. Trop. Doctor, 14, 61-66, 1984.
- 270) ITO, A. M. Y. Estado nutricional e hábito alimentar de escolares. Londrina, Universidade estadual, 1984. Tese de mestrado em Ciências de Alimentos. Apresentado ao Centro de Ciências de Alimentos da Universidade Estadual de Londrina.
- 271) SANBORN, W. R. & TOURÊ, I. M. A simple pit system for rapid diagnosis of cerebrospinal meningitis in rural areas of developing countries. Bull. WHO, Geneva, 62: 293-297, 1984.
- 272) MC GEE, Z. A. & KAISER, A. B. In MANDELL, DOUGLAS, BENNET (EDS.). Principles and Practice of Infections Diseases, 2^a ed., AWILEY MEDICAL PUBLICATIONS, 1985, p. 560-579.
- 273) MORENO, C.; LIFELY, M. R. & ESDAILE, J. Immunity and protection of mice against Neisseria meningitidis Group B by vaccination, using polysaccharide complexed with outer membrane proteins: a comparison with purified B polysaccharide. Infect Immunology, 47:527-523, 1985.