

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

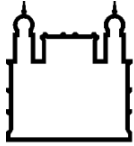
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

**INVESTIGAÇÃO DA INFECÇÃO SUBCLÍNICA POR *Neisseria meningitidis* EM
POPULAÇÕES INDÍGENAS NO AMAZONAS**

KÁTIA MARIA DA SILVA LIMA

Rio de Janeiro

Março de 2018



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação de Medicina Tropical

**INVESTIGAÇÃO DA INFEÇÃO SUBCLÍNICA POR *Neisseria meningitidis* EM
POPULAÇÕES INDÍGENAS DO AMAZONAS**

KÁTIA MARIA DA SILVA LIMA

Tese apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências (área de concentração: Diagnóstico, Epidemiologia e Controle)

Orientadores: Prof. Dr. David Eduardo Barroso
Prof. Dr. Filipe Anibal Carvalho-Costa

RIO DE JANEIRO

Março de 2018

Lima, Kátia Maria da Silva.

INVESTIGAÇÃO DA INFECÇÃO SUBCLÍNICA POR *Neisseria meningitidis* EM POPULAÇÕES INDÍGENAS NO AMAZONAS / Kátia Maria da Silva Lima. - Rio de Janeiro, 2018.

XVIII, 104f. f.; il.

Tese (Doutorado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2018.

Orientador: David Eduardo Barroso.

Co-orientador: Filipe Anibal Carvalho-Costa.

Bibliografia: f. 71-88

1. Saúde de Populações Indígenas. 2. *Neisseria meningitidis*. 3. Portador Sadio . 4. Ecossistema Amazônico. I. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca de Manginhos/ICICT com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Programa de Pós-Graduação de Medicina Tropical

AUTORA: KÁTIA MARIA DA SILVA LIMA

**INVESTIGAÇÃO DA INFECÇÃO SUBCLÍNICA POR *Neisseria meningitidis* EM
POPULAÇÕES INDÍGENAS DO AMAZONAS**

ORIENTADOR (ES): Prof. Dr. David Eduardo Barroso
Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho-Costa

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

Prof. Dra. Marise Dutra Asensi- Presidente (IOC)

Prof. Dr. Márcio Neves Bóia (IOC)

Prof. Dr. Cláudio Marcos Rocha de Souza (IOC)

Prof. Dr. Paulo Cesar Basta (ENSP)

Prof. Dra. Lauren Hubert Jaeger (IOC)

Rio de Janeiro, 06 de março de 2018



Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Oswaldo Cruz

Ata da defesa de tese de doutorado em Medicina Tropical de **Kátia Maria da Silva Lima**, sob orientação do Dr. David Eduardo Barroso e Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa. Ao sexto dia do mês de março de dois mil e dezoito, realizou-se às nove horas, no Auditório Emmanuel Dias/FIOCRUZ, o exame da tese de doutorado intitulada: "**Investigação da infecção subclínica por *Neisseria meningitidis* em populações indígenas do Amazonas**" no programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências - área de concentração: Diagnóstico, Epidemiologia e Controle, na linha de pesquisa: Diagnóstico de Doenças Infecciosas e Parasitárias. A banca examinadora foi constituída pelos Professores: Dr^a. Marise Dutra Asensi - IOC/FIOCRUZ (Presidente), Dr. Márcio Neves Bóia - IOC/FIOCRUZ, Dr. Cláudio Marcos Rocha de Souza - IOC/FIOCRUZ, Dr. Paulo Cesar Basta - ENSP/FIOCRUZ, Dr^a. Lauren Hubert Jaeger - UFF/RJ e como suplentes: Dr^a. Ilana Teruszkin Balassiano - IOC/FIOCRUZ e Dr. Marcio Galvão Pavan - IOC/FIOCRUZ. Após arguir a candidata e considerando que a mesma demonstrou capacidade no trato do tema escolhido e sistematização da apresentação dos dados, a banca examinadora pronunciou-se pela Aprovação da defesa da tese de doutorado. De acordo com o regulamento do Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, a outorga do título de Doutora em Ciências está condicionada à emissão de documento comprobatório de conclusão do curso. Uma vez encerrado o exame, a Coordenadora do Programa, Dr^a. Martha Cecilia Suárez Mutis, assinou a presente ata tomando ciência da decisão dos membros da banca examinadora. Rio de Janeiro, 06 de março de 2018

Dr^a. Marise Dutra Asensi (Presidente da Banca):

Dr. Márcio Neves Bóia (Membro da Banca):

Dr. Cláudio Marcos Rocha de Souza (Membro da Banca):

Dr. Paulo Cesar Basta (Membro da Banca):

Dr^a. Lauren Hubert Jaeger (Membro da Banca):

Dr^a. Martha Cecilia Suárez Mutis (Coordenadora do Programa):

Para minha mãe Enerzília e para meus
filhos, Kaio, Renata e Ana, com todo o
meu amor.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, que me deu força e saúde para prosseguir, sobretudo, nos momentos de dificuldades, não permitindo que eu me afastasse do meu propósito.

Aos meus orientadores Dr. David Eduardo Barroso e Dr. Filipe Aníbal Carvalho-Costa, do Laboratório de Epidemiologia e Sistemática Molecular, Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ/RJ), pela dedicação dispensada à realização da pesquisa e elaboração da tese, em especial ao Dr. Barroso com quem dividi as alegrias e dificuldades do trabalho de campo.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, do Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ-Rio de Janeiro, na pessoa da Dra. Martha Cecília Suarez-Mutis, pelo carinho, incentivo e a atenção dispensada ao meu trabalho.

Agradecemos à equipe da Secretaria Acadêmica do Instituto Oswaldo Cruz, em particular a Sra. Livia Agualuza Mangeon, Secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical.

À Fundação de Amparo à Pesquisa no Amazonas (FAPEAM) pelo suporte financeiro para a realização deste estudo, através da bolsa de RH-DOCTORADO FLUXO CONTÍNUO.

Ao Dr. Sérgio Luiz Bessa Luz, Diretor do Instituto Leônidas & Maria Deane, FIOCRUZ/AM, pelo apoio indispensável à realização deste projeto.

Às minhas colegas do Laboratório de Diversidade Microbiana da Amazônia de Importância para a Saúde (DMAIS/FIOCRUZ/AM), Luciete Almeida Silva, Lirna Salvioni Ormezinda Celeste Christo Fernandes pelo incentivo, auxílio técnico e pessoal para a realização deste trabalho.

Aos demais colegas do Instituto Leônidas & Maria Deane pelo incentivo e amizade, em especial a Paula Rafaela Oliveira Silveira, pelo apoio técnico na área de informática; Fernanda Fonseca e Rita Bacury, pela construção dos mapas.

À Mônica de A. F. M. Magalhães, do Laboratório de Geoprocessamento (LabGeo) do Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica (ICICT), FIOCRUZ, pelo trabalho de geoprocessamento.

À equipe do Distrito Sanitário Especial Indígena de Manaus (DSEI/MAO) pela disponibilização de dados das aldeias e dos indígenas;

À equipe de saúde indígena de Manicoré/AM, que atende os Mura-pirahã, por intermediar nosso contato com os indígenas, pelo apoio técnico e, sobretudo, pelo carinho dispensado na viagem de campo.

De forma especial e afetuosa aos indígenas Ilair (Mura), Kleuton (Munduruku) e Natal (Mura-pirahã) que intermediaram o nosso contato com os demais indígenas, facilitando a realização das entrevistas e coleta de dados.

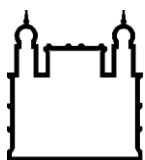
Aos indígenas, protagonistas desta história, que de forma incansável e serena lutam por seus direitos, enfrentam preconceitos, sem nunca desistirem.

À minha família, minha mãe, por ser meu alicerce e meu exemplo de força, meus irmãos e meus filhos pela torcida, afeto e amor incondicional. Vocês são a razão de tudo.

Ao meu marido e companheiro Jander Menezes, por assumir nossos compromissos familiares, compensando minhas ausências com nossos filhos, tornando possível uma maior dedicação a este trabalho e dividindo comigo as angústias e dificuldades no caminho percorrido até a finalização desta Tese. Obrigada por caminhar ao meu lado.

À Nelita Bessa, por me hospedar em sua casa no Rio de Janeiro, pelo incentivo, companhia, por escutar meus desabafos e pelo afeto. Impossível retribuir tamanha generosidade.

“O sangue e o sonho de nossos antepassados permanecem em nós. Apesar dos galhos terem sido cortados, seus frutos roubados e até seu tronco queimado, as raízes estão vivas e ninguém pode arrancá-las”. (Autor desconhecido).



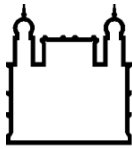
Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

RESUMO

A doença meningocócica é causada por *Neisseria meningitidis*, a qual é uma bactéria de transmissão respiratória que coloniza a nasofaringe humana em cerca de 5-10% da população em geral, normalmente, de forma assintomática. O portador assintomático é o principal elemento na cadeia de transmissão e manutenção em natureza desta bactéria, mesmo durante períodos epidêmicos. Não existem estudos epidemiológicos sobre a infecção por *N. meningitidis* em populações indígenas no Brasil. Realizamos um estudo epidemiológico de campo do tipo transversal com o objetivo de investigar a infecção assintomática por *N. meningitidis* em três aldeias indígenas na região do Rio Madeira, no estado do Amazonas: mura (n = 260), Munduruku (n = 268) e mura-pirahã (n = 172). Nas três aldeias incluídas (de acordo com a proximidade e contato com pessoas de centros urbanos), foram examinados com *swab* da nasofaringe e entrevistados 210 (19% de perda), 268 (0,8% de perda) e 108 (37% de perda) indivíduos, respectivamente. A tipagem fenotípica e genética dos isolados de portadores foi realizada pela técnica de soroglutinação e de *multilocus sequence typing* (MLST), respectivamente. O perfil de resistência aos antimicrobianos foi determinado pelo método de E-teste. Na Aldeia São Félix, etnia Mura (bastante contato), encontramos uma prevalência de portadores de *N. meningitidis* de 2,4% (5/210) e de *Neisseria lactamica* de 6% (12/210). Na Aldeia Fronteira, etnia Munduruku (pouco contato), encontramos uma prevalência de portadores de *N. meningitidis* de 1,5% (4/268), enquanto na Aldeia Pirahã do Maicí etnia mura-pirahã (quase nenhum contato), encontramos uma prevalência de portadores de *N. meningitidis* de 1,9% (2/108). Registro de doença meningocócica, com evolução para óbito, foi reportado apenas na aldeia São Félix, em 2014, em uma criança que estudava na escola, mas não residia na aldeia. A infecção assintomática foi associada ao deslocamento para fora da aldeia ou ao contato íntimo com quem se desloca com frequência nas três aldeias visitadas. A caracterização fenotípica identificou o sorogrupo B em todas as amostras de *N. meningitidis* isoladas dos portadores. A genotipagem por MLST identificou dois novos tipos sequenciados (ST): ST-13111 (complexo clonal [cc] 1136) e ST-13110 (-). Uma única cepa foi identificada como ST-11406 (-). O ST-13111 (cc1136) foi identificado nas três aldeias incluídas neste estudo. Os portadores foram tratados com azitromicina em dose única: crianças e adultos. Todas as cepas foram sensíveis à penicilina, ampicilina, ceftriaxona e cloranfenicol, as quais são utilizadas no tratamento da doença invasiva, além de rifampicina, ciprofloxacina e azitromicina, as quais são utilizadas para o tratamento dos portadores. A investigação identificou uma prevalência de portadores de *N. meningitidis* semelhante àquela encontrada para indivíduos que não são contatos íntimos de casos de doença meningocócica. Apenas o deslocamento para fora da aldeia como estudar, trabalhar, viajar esteve associado ao estado de portador. A prevalência de *N. lactamica*, uma espécie não patogênica e comensal da nasofaringe humana, também foi semelhante ao que já foi descrito anteriormente. Os STs identificados são, geralmente, isolados da nasofaringe humana e, raramente, de doença invasiva, o que pode justificar a ausência de casos de doença nas aldeias investigadas. No entanto, ficou demonstrado a introdução e circulação de *N. meningitidis* nas aldeias indígenas investigadas e, conseqüentemente, a possibilidade de introdução de cepas hiperinvasivas, as quais podem causar doença invasiva de início abrupto rapidamente progressivo e potencialmente fatal. Assim, o uso de vacinas antimeningocócicas fica justificado como a melhor forma de controle da doença meningocócica nas populações de áreas remotas.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

ABSTRACT

Meningococcal disease is caused by *Neisseria meningitidis*, which is a respiratory transmission bacterium that colonizes the human nasopharynx in about 5-10% of the general population, usually asymptotically. The asymptomatic carrier is the main element in the chain of transmission and maintenance in nature of this bacterium, even during epidemic waves. There are no epidemiological studies on *N. meningitidis* infection in indigenous populations in Brazil. A cross-sectional field epidemiological study was carried out to investigate asymptomatic *N. meningitidis* infection in three indigenous tribes in the Madeira river region of the state of Amazonas: Mura (n = 260), Munduruku (n = 268) and Mura-pirahã (n = 172). In the three tribes included, according to proximity and contact with people from urban centers, 210 (19% loss), 268 (0.8% loss) and 108 (37% loss) individuals were examined with nasopharyngeal swab and interviewed, respectively. The phenotypic and genetic typing of the isolates of carriers was performed by the technique of slide agglutination and multilocus sequence typing (MLST), respectively. The antimicrobial resistance profile was determined by the E-test method. In the Mura tribe (frequent contact), near the city of Autazes, we found a prevalence of carriers of *N. meningitidis* of 2.4% (5/210) and of *N. lactamica* of 6% (12/210). In the Munduruku tribe (infrequent contact), whose closest city is Nova Olinda do Norte, we found a prevalence of *N. meningitidis* of 1.5% (4/268), while in the Mura-pirahã tribe (almost no contact), which is isolated between the cities of Humaitá and Manicoré, we found a prevalence of *N. meningitidis* of 1.9% (2/108). A record of meningococcal disease was found only in the Mura tribe in 2014. However, the child who fell ill and died did not live in the tribe, just attended school. Asymptomatic infection was associated with moving out of the tribe or close contact with those who frequently travel in the three tribes visited. The phenotypic characterization identified serogroup B in all samples of *N. meningitidis* isolated from the carriers. MLST genotyping identified two new sequence types (ST): ST-13111 (clonal complex [cc] 1136) and ST-13110 (-). A single strain was identified as ST-11406 (-). ST-13111 (cc1136) was identified in the three tribes included in this study. The carriers were treated with azithromycin in a single dose: children and adults. All strains were sensitive to penicillin, ampicillin, ceftriaxone and chloramphenicol, which are used in the treatment of invasive disease, in addition to rifampicin, ciprofloxacin and azithromycin, which are used for the treatment of carriers. The research identified a prevalence of *N. meningitidis* carriers similar to those found in individuals who are not close contacts of cases of meningococcal disease. Just the outward displacement of the village as studying, working, traveling was associated with the meningococcal carrier state. The prevalence of *N. lactamica*, a nonpathogenic and commensal species of the human nasopharynx, was also similar to that previously described. The strains identified are generally isolated from the human nasopharynx and rarely from invasive disease, which may justify the absence of disease in the tribes investigated. However, the introduction and circulation of *N. meningitidis* in the indigenous tribes investigated and, consequently, the possibility of introducing hypervirulent strains, which can cause rapidly progressive and potentially fatal disease, has been demonstrated. Thus, the use of anti-meningococcal vaccines is justified as the best way to control meningococcal disease in populations in remote areas.

ÍNDICE

RESUMO.....	Viii
ABSTRACT.....	X
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 <i>Neisseria meningitidis</i> e doença meningocócica.....	3
1.2 Epidemiologia da doença meningocócica.....	7
1.3 <i>Neisseria meningitidis</i> : o estado de portador.....	8
1.4 Os indígenas no Brasil.....	15
1.5 A Política Nacional de Saúde Indígena.....	18
2 JUSTIFICATIVA.....	20
3 OBJETIVOS.....	21
3.1 Objetivo geral.....	21
3.2 Objetivos específicos.....	21
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	22
4.1 Modelo de estudo.....	22
4.2 Local e população do estudo.....	22
4.3 Aspectos culturais das etnias envolvidas no estudo.....	24
4.4 Fontes de dados secundários de doença meningocócica, 2010 a 2015.....	26
4.5 Realização das entrevistas e coleta do espécime clínico.....	26
4.5.1 Entrevista e coleta do espécime clínico na aldeia São Félix.....	27
4.5.2 Entrevista e coleta do espécime clínico na aldeia Aldeia Fronteira.....	29
4.5.3 Entrevista e coleta do espécime clínico na aldeia Pirahã do Maicí	32
4.6 Identificação bacteriana e determinação do sorogrupo.....	36
4.7 Perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos	36
4.8 Extração do DNA bacteriano	37
4.9 Genotipagem por Multilocus Sequence Typing	37
4.10 Análise das variáveis do estudo.....	38
4.11 Tratamento estatístico.....	38
4.12 Entrevista com os indígenas – Abordagem qualitativa.....	39

4.13	Geoprocessamento.....	40
4.14	Aspectos éticos.....	40
5	RESULTADOS.....	41
5.1	Dados sociodemográficos da aldeia São Félix.....	41
5.2	Dados sociodemográficos da aldeia Fronteira.....	44
5.3	Dados sociodemográficos da Aldeia Pirahã do Maicí.....	46
5.2	Prevalência de infecção assintomática por <i>Neisseria meningitidis</i> e <i>Neisseria lactamica</i> na população de estudo.....	48
5.3	Avaliação do tratamento com azitromicina para a eliminação do estado de portador de <i>Neisseria meningitidis</i>	51
5.4	Perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos.....	53
5.5	Genotipagem de <i>Neisseria meningitidis</i> isoladas.....	53
5.6	Fatores de riscos associados à infecção assintomática por <i>N. meningitidis</i>	54
5.7	Doença meningocócica em populações indígenas.....	58
5.8	Conhecimento dos indígenas sobre meningite	59
5.9	Relatos orais sobre a ocorrência de meningite nas aldeias inseridas no estudo.....	59
6.	DISCUSSÃO.....	62
7.	PERSPECTIVAS.....	70
8.	CONCLUSÕES.....	70
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
10.	ANEXOS.....	83
	Anexo A – Ficha epidemiológica.....	89
	Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o adulto.....	90
	Anexo C – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para o adolescente.....	93
	Anexo D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Pais.....	97
	Anexo E – Ficha de notificação e investigação de meningite.....	101
	Anexo F – Parecer Consubstanciado – CONEP.....	103

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Mapa de distribuição de casos notificados de doença meningocócica e indígenas no Brasil, período de 2010 a 2015.....	17
Figura 02	Modelo de organização dos DSEI's no Brasil.....	19
Figura 03	Localização espacial das aldeias selecionadas para o estudo.....	23
Figura 04	Preenchimento da ficha epidemiológica na aldeia São Félix.....	28
Figura 05	Coleta do espécime clínico no centro comunitário na aldeia São Félix.....	28
Figura 06	Coleta do espécime clínico no domicíliõna aldeia São Felix.....	29
Figura 07	Voadeira utilizada entre Nova Olinda do Norte e a aldeia Fronteira.....	30
Figura 08	Preenchimento da ficha epidemiológica na aldeia Fronteira.....	31
Figura 09	Coleta do espécime clínico na escola na aldeia Fronteira.....	32
Figura 10	Coleta do espécime clínico no domicílio na aldeia Fronteira.....	32
Figura 11	Coleta do espécime clínico no barco da equipe de saúde do DSEI/MAO na aldeia Pirahã do Maici:.....	34
Figura 12	Aldeia Pirahã do Maici: coleta do espécime co barco de apoio.....	35
Figura 13	Aldeia Pirahã do Maici: retorno para Manicoré de voadeira	35
Figura 14	Modelo de moradia na aldeia São Félix.....	43
Figura 15	Modelo de moradia na aldeia São Félix.....	43

Figura 16	Modelo de moradia na aldeia Fronteira.....	45
Figura 17	Modelo de moradia na aldeia Fronteira.....	45
Figura 18	Modelo de moradia na aldeia Pirahã do Maici, época da seca, no rio Marmelos na desembocadura do rio Maicí	47
Figura 19	Modelo de moradia nas aldeias Pirahã do Maici, época da seca, no Koatá.	47
Figura 20	Localização espacial das aldeias indígenas selecionadas para o estudo e a frequência de portadores de <i>N. meningitidis</i> e <i>N. lactamica</i>	49

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Aldeias indígenas selecionadas para o estudo.....	22
Quadro 2 - Critérios de interpretação das CIM (($\mu\text{g/ml}$) dos antimicrobianos testados (CLSI 2010).....	37
Tabela 1 - Distribuição por faixa etária dos indígenas residentes na aldeia São Félix.....	41
Tabela 2 - Distribuição por faixa etária dos indígenas residentes na aldeia Fronteira.....	44
Tabela 3 - Distribuição por faixa etária dos indígenas residentes na aldeia Pirahã do Maici.....	46
Tabela 4 - Prevalência dos portadores de <i>Neisseria meningitidis</i> nas três aldeias.....	48
Tabela 5 - Perfil dos portadores de <i>Neisseria meningitidis</i> nas três aldeias.....	49
Tabela 6 - Perfil dos portadores de <i>Neisseria lactamica</i>	50
Tabela 7 - Eliminação do estado de portador de <i>N. meningitidis</i> : avaliação do uso da azitromicina.....	52
Tabela 8 - Resultado dos testes de susceptibilidade (CIM) + $\mu\text{g/ml}$ aos antibióticos de <i>Neisseria meningitidis</i> isolados de portadores das aldeias.....	53
Tabela 9 - Genotipagem pela técnica de MLST de 11 <i>Neisseria Meningitidis</i> isoladas.....	54
Tabela 10 - Associação da infecção assintomática por <i>Neisseria meningitidis</i> e à participação em reunião social ou viagem, por etnia.....	54
Tabela 11 - Associação da infecção assintomática por <i>N. meningitidis</i> e o uso de álcool.....	55

Tabela 12 - Associação da infecção assintomática por <i>Neisseria meningitidis</i> e a frequência escolar por etnia.....	55
Tabela 13 - Associação da infecção por <i>Neisseria meningitidis</i> e à frequência escolar na escola da aldeia e em escolas fora da aldeia.....	56
Tabela 14 Associação da infecção assintomática por <i>Neisseria meningitidis</i> e o trabalho.....	56
Tabela 15 Associação da infecção assintomática por <i>N. meningitidis</i> e a vacina antimeningocócica conjugada C.....	57
Tabela 16 Associação infecção assintomática por <i>N. meningitidis</i> e o tabagismo.....	57
Tabela 17 Resultado sobre o conhecimento acerca da meningite.....	59

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
AIS	Agente Indígena de Saúde
AISAM	Agente Indígena de Saúde Ambiental
CASAI	Casa de Saúde Indígena
bp	Pares de bases
cc	Complexo clonal
CEP	Conselho de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CO ²	Dióxido de carbono
CIMI	Conselho Indigenista Missionário
CIM	Concentração inibitória mínima
CIS	Comissão Intersetorial de Saúde
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standard Institute</i>
CONDISI	Conselho Distrital de Saúde Indígena
COSAI	Coordenação de Saúde do Índio
CO ₂	Dióxido de carbono
Cc	Complexo Clonal
CRNM	Centro de Referência Nacional de Meningite
CTA	<i>Cystine trypticase agar</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dNTP	Desoxirribonucleótidos trifosfato
DM	Doença meningocócica
DSEI	Distrito Sanitário Especial Indígena
DSEI/MAO	Distrito Especial de Saúde Indígena de Manaus
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
ESAI	Equipe da Saúde do Índio
ET	<i>Electrophoretic Type</i>
Fet A	Regulador de ferro
fH	Fator H humano
FUNASA	Fundação Nacional do Índio

FVS	Fundação de Vigilância em Saúde
FUNAI	Fundação Nacional de Saúde Indígena
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ILMD	Instituto Leônidas e Maria Deane
ISA	Instituto Socioambiental
LabGeo	Laboratório de Geoprocessamento
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública do Amazonas
LOAS	Lei Orgânica de Assistência à Saúde
LCE	Líquido cérebro-espinhal
mg	Miligrama
ml	Mililitro
mM	Milimolar
Mm ³	Milimetro cúbico
M	Molar
MgCl ₂	Cloreto de magnésio
MenC	Vacina Meningocócica C conjugada
MLST	<i>Multilocus Sequence Typing</i>
MLEE	Eletroforese de multilocus enzimático
NISI	Núcleo Intersetorial de Saúde Indígena
NT	Não sorotipável
ONPG	O-nitrofenil-beta-D galactopiranosídeo
OMS	Organização Mundial de Saúde
PSFI	Programa de Saúde da Família Indígena
<i>P</i>	Probabilidade de significância
PEG	Polietilenoglicol
PCR	Reação da polimerase em cadeia
RPM	Rotação por minuto
RCF	Força centrífuga relativa
SAS	Secretaria de Assistência à Saúde
ST	Tipo sequenciado
SESAI	Secretaria Especial de Saúde Indígena
SUSAM	Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas
SIASI	Sistema de informação de atenção à saúde indígena
SINAN	Sistemas de informações de agravos de notificação
SIG	Sistemas de informações Geográficas

SUS	Sistema Único de Saúde
SPI	Serviço de Proteção aos Índios
TSB	Caldo triptona de soja
U	Unidade
µg	Micrograma
µL	Microlitro
µM	Micromolar
UFC	Unidade formadora de colônia
UV	Ultravioleta
VR	Regiões variáveis
X ²	Qui-quadrado
.xls	Excel

1. INTRODUÇÃO

A doença meningocócica tem sido alvo das principais atividades de vigilância epidemiológica em todo o país, assim como outras doenças transmissíveis que exigem ações imediatas de controle para os casos e seus contatos. No entanto, *Neisseria meningitidis*, o agente etiológico, tem sido negligenciado como uma importante causa de febre hemorrágica em áreas remotas do estado do Amazonas, apesar dos registros de casos de doença invasiva, na forma de casos esporádicos, endêmicos ou epidemias, na capital Manaus, cidades do interior e aldeias indígenas (Barroso & Silva 2007).

Diferentes populações indígenas estão em risco de adquirir doenças infecciosas em comparação com outras populações. Estudos realizados no Norte de Queensland, Austrália e em Ilheus no Estreito de Torres, no período de 1991 a 2005, apontaram risco três vezes maior de desenvolver doença meningocócica para povos indígenas, do que para não indígenas (Harley et al. 2002, Massey & Durrheim 2008). Outro estudo na Austrália ocidental descreveu uma incidência da doença meningocócica seis vezes maior para os povos aborígenes do que para outros grupos populacionais (Olesch & Knight 1999). No entanto, não há dados publicados que descrevam o risco de doença meningocócica entre povos indígenas no Brasil.

N. meningitidis, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, as três principais causas de meningite bacteriana comunitária, têm sido identificadas como importantes causas de doença bacteriana invasiva em populações indígenas, particularmente, da América do Norte e Oceania (Pearce et al. 1995, Butler et al. 2001, Harley et al. 2002, Biaukula et al. 2012, Gounder et al. 2015).

N. meningitidis é uma bactéria de transmissão respiratória que não consegue sobreviver no meio ambiente, havendo necessidade de contato íntimo e prolongado para a transmissão ser eficiente. Ao colonizar a mucosa da faringe humana, geralmente, o desfecho é a infecção assintomática e o desenvolvimento de doença é a exceção. O equilíbrio entre a colonização assintomática e a doença invasiva varia com a imunidade do hospedeiro e a virulência da cepa colonizadora e, também, pode ser influenciado por fatores ambientais tais como exposição a uma infecção viral concorrente ou a condições climáticas adversas (Trotter et al. 2006, Trivedi et al. 2011).

O portador é o principal elemento na cadeia de transmissão do meningococo e a sua manutenção em natureza, mesmo durante períodos epidêmicos. O doente, do ponto de vista epidemiológico, não tem importância na propagação de *N. meningitidis*, podendo ser o responsável pela sua transmissão apenas em situações consideradas excepcionais.

O desenvolvimento das vacinas conjugadas contra *H. influenzae*, na década de 80, e *N. meningitidis*, na década de 90, fez crescer o interesse pelos estudos de portadores (Greenberg et al. 2006, Trotter et al. 2006, Christensen et al. 2010). Parece provável que o sucesso das vacinas conjugadas na prevenção da doença invasiva por essas bactérias, em diferentes lugares, possa ser atribuído em grande medida à sua capacidade de prevenir a colonização da faringe e, deste modo, interromper a transmissão da infecção (Kelly et al. 2004, Maiden et al. 2008, Stephens 2008). À medida que as vacinas conjugadas meningocócicas forem introduzidas mais amplamente em diferentes lugares, o estudo do seu impacto na colonização da farínge será um componente essencial da sua avaliação.

A prevenção imediata da doença meningocócica depende do tratamento, com antibióticos, dos familiares e outros contactos próximos do paciente. A quimioprofilaxia visa eliminar o estado de portador de um indivíduo, convivendo em contato íntimo com um caso detectado e, assim, diminuir a chance de exposição de um susceptível. A redução do número de casos secundários nesse contexto é consequência da interrupção da transmissão da bactéria em um grupo definido como contactos íntimos (Barroso et al. 1998, Caugant & Maiden 2009).

Casos de doença meningocócica têm sido diagnosticados em populações indígenas no Amazonas (SUSAM, 2013), assim como em profissionais de saúde envolvidos no atendimento desses pacientes (fonte: Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas). O diagnóstico e o tratamento são desafios de difícil resolução, devido ao isolamento das populações indígenas que vivem no Amazonas e enfrentam dificuldade de acesso aos serviços de saúde, o que acarreta uma alta chance de falecer por emergências infecciosas.

Neste contexto a prevenção dessa doença por vacinas é a principal e, também, a única medida de controle com maior impacto sobre a morbidade e a mortalidade. Portanto, a necessidade de acumular dados sobre a bactéria e a sua disseminação tem grande importância, para a compreensão da dinâmica de transmissão e o conhecimento das cepas circulantes. A investigação de *N. meningitidis*, isolada da faringe, ambiente normal desta bactéria, é essencial para melhorar o conhecimento da epidemiologia da doença meningocócica.

Estudos usando métodos moleculares demonstraram a extensa diversidade genética de meningococos isolados de portadores, em contraste com um número limitado de tipos genéticos, conhecidos como linhagens hiperinvasivas, associados à doença invasiva (Stollenwerk et al. 2004, Claus et al. 2005; Caugant 2009, Stephens 2009). De modo que é possível saber, através do estudo do estado de portador, quais os tipos genéticos circulantes numa determinada comunidade. No Brasil não existem estudos sobre a infecção assintomática em populações indígenas, portanto não se conhece a prevalência e os tipos genéticos de *N. meningitidis* nestas populações.

Neste sentido, propomos um estudo para avaliar a prevalência e as características da infecção assintomática por *N. meningitidis* em algumas populações indígenas no Amazonas, selecionadas de acordo com a proximidade e o contato com indivíduos de áreas urbanas, além da ocorrência de casos de meningite, de modo que o problema, através de uma observação científica, possa ser avaliado e as medidas de prevenção propostas.

1.1 *Neisseria meningitidis* e doença meningocócica

A família *Neisseriaceae* (Prévot, 1933), tradicionalmente, envolvia quatro gêneros de bactérias (I. *Neisseria*, II. *Moraxella*, III. *Acinetobacter* e IV. *Kingella*). No entanto, diversas alterações têm sido feitas na taxonomia e classificação desta família, com base nas análises moleculares desenvolvidas desde os anos 1980. A exclusão dos gêneros *Moraxella* e *Acinetobacter* foram propostas pela análise do sequenciamento genético de 16S rRNA. Atualmente, a família *Neisseriaceae* é a única dentro da ordem *Neisseriales* que contém os gêneros *Neisseria*, *Kingella* e outros 32 gêneros (Elias et al. 2015, Tønjum 2015).

O gênero *Neisseria* (Trevisan, 1885), de acordo com a List of Prokaryote Names with Standing in Nomenclature (LPSN) de Jean P. Euzéby (<http://bacterio.net/neisseria.html>), consiste de 30 espécies e 3 subespécies. *Neisseria spp.* são comensais das membranas mucosas de humanos e animais endotérmicos ou ectotérmicos. Existe pelo menos uma espécie isolada de réptil: *N. iguanae*. As espécies do gênero *Neisseria*, na sua maioria, são cocos que se apresentam individualmente ou, frequentemente, aos pares com os lados adjacentes achatados. A exceção são as espécies *N. elongata*, *N. weaveri*, *N. bacilliformis* e *N. shayegani*, as quais possuem a forma de bastonetes. *N. meningitidis* é a única espécie que expressa uma cápsula de polissacarídeos, a qual reveste a sua superfície externa.

A presença de fimbrias (*pili*) pode estar presente em *N. meningitidis* e *N. gonorrhoeae*, mas flagelos não são formados e não ocorre mobilidade. As células bacterianas são Gram negativas, com tendência de resistirem à descoloração. Endósporos não são encontrados e exotoxinas não são produzidas. As bactérias deste gênero crescem de forma satisfatória em condições de aerobiose e em temperaturas entre 35-37°C. Todas as espécies são oxidase e catalase positivas, exceto *N. elongata* e alguns isolados de *N. bacilliformis*. Os membros deste gênero produzem ácidos a partir de carboidratos por oxidação, nunca por fermentação (Elias et al. 2015).

Neisseria spp. são naturalmente competentes em adquirir informações genéticas de outras bactérias, pela absorção de DNA do meio ambiente (transformação) e gerarem novas variantes, além de exibirem uma alta frequência de transferência horizontal de genes

(conjugação). Enquanto, *N. meningitidis* e *N. gonorrhoeae* são bactérias amplamente estudadas, menor atenção tem sido dada a outras espécies do gênero *Neisseria*. A análise do microbioma revelou que *Neisseriaspp.* é um grupo amplamente presente na flora orofaríngea e cavidade oral humana (Liu et al. 2015).

Até recentemente, *N. lactamica* era considerada a espécie comensal do gênero *Neisseria* geneticamente mais próxima da espécie patogênica *N. meningitidis*. No entanto, estudos recentes empregando a tipagem pela sequência completa do genoma (WGS, *whole genome sequence*) mostraram que as espécies *N. polysaccharea* e *N. bergeri* estão mais intimamente relacionadas com *N. meningitidis* do que *N. lactamica* (Bennett et al. 2012). Consequentemente, essas bactérias também podem influenciar a epidemiologia da colonização e da invasão da corrente sanguínea do hospedeiro por *N. meningitidis*.

N. meningitidis e *N. gonorrhoeae* são patógenos primários de humanos. *N. meningitidis* é uma bactéria de transmissão respiratória e a causa da doença meningocócica – uma denominação para um amplo espectro clínico –, enquanto *N. gonorrhoeae* é transmitida pelo contato sexual e ocasiona a gonorreia. *N. meningitidis* é a principal causa de meningite bacteriana aguda e septicemia comunitária, o qual pode ocasionar casos esporádicos, surtos e epidemias. Contudo, mesmo essas espécies são encontradas em pessoas assintomáticas, sem causarem nenhum transtorno, especialmente *N. meningitidis* (Elias et al. 2015).

Vulgarmente chamado de meningococo, *N. meningitidis* comporta-se como um parasita estenoxeno, com uma exigência específica para *Homo sapiens*, seu único hospedeiro natural. Conhecido como um parasita estrito das mucosas do trato respiratório superior, raramente, pode ser encontrado em outros locais não habituais, como o colo do útero, a uretra, a mucosa anal e as conjuntivas (Lourenço et al. 2006). *N. meningitidis* é uma bactéria Gram negativa, com o formato de cocos, usualmente dispostos aos pares (diplococos), em forma de feijão ou rim, com 0,6-0,8 micra de diâmetro. É a única espécie do gênero *Neisseria* que apresenta uma cápsula de polissacarídeos, o que permite especular que a aquisição do material genético, necessário para a expressão de uma cápsula, foi um passo importante na evolução do meningococo de outras espécies de *Neisseria* (Claus et al. 2002).

A superfície externa é revestida por uma cápsula em virtualmente todas as amostras isoladas de pacientes; cepas não capsuladas, raramente, causam doença invasiva. A cápsula é vista como um importante fator de virulência, por ser capaz de proteger a bactéria contra a opsonofagocitose durante a disseminação na corrente sanguínea. No entanto, uma proporção significativa de isolados de portadores não apresenta cápsula, como resultado de eventos genéticos reversíveis e irreversíveis (Claus et al. 2002, Trivedi et al. 2011).

As diferenças imunológicas entre os polissacarídeos capsulares definem o sorogrupo da bactéria. Apenas 5 dos 12 sorogrupos conhecidos – os sorogrupos A, B, C, W e Y – podem ser considerados como determinantes de virulência, visto que, praticamente, todos os casos de doença meningocócica no mundo são causados por organismos que expressam um desses antígenos capsulares (Harrison et al. 2015). Apesar da maioria das bactérias isoladas de pacientes com doença meningocócica serem capsuladas, *N. meningitidis* não grupáveis ou não capsuladas podem causar doença invasiva (Xu et al. 2015).

N. meningitidis é altamente susceptível a condições ambientais adversas, de maneira que não apresentam resistência à dessecação, aos raios solares e amplas variações de temperatura. Temperaturas abaixo de 30°C inibem o crescimento da bactéria e acima de 40°C acarretam a morte dos isolados em 90 minutos. A temperatura ideal da estufa bacteriológica para o crescimento bacteriano varia de 35 a 37°C. Uma atmosfera com 3-5% de CO₂, obtida em jarra com vela, favorece o crescimento e é vista como uma condição importante para a incubação das culturas. A presença de umidade também é de fundamental importância para o cultivo em laboratório. A umidade na jarra deve permanecer em torno de 50%, podendo ser obtida com um chumaço de algodão umedecido ou um recipiente cheio d'água (CEREBROSPINAL meningitis in África 1970, Tønjum 2015).

As colônias são redondas e convexas, com aspecto mucoide, superfície lisa e cintilante. Em meio com sangue não produzem hemólise. Usualmente não apresentam pigmento, mas podem ser levemente acinzentadas quando o cultivo é feito sobre ágar sangue de carneiro. O tamanho das colônias com 24 horas de cultivo fica em torno de 1 a 3mm, os bordos são regulares e podem ser transparentes ou opacos. As colônias suspeitas são submetidas à coloração pelo método de Gram e ao teste da oxidase, que servem para uma identificação presuntiva (Tønjum 2015).

O exame microscópico de espécimes clínicos colhidos de locais estéreis permanece como ferramenta fundamental para o rápido diagnóstico laboratorial, uma vez que a especificidade da detecção de diplococos Gram negativos no líquido cérebro-espinhal, secreção da conjuntiva, líquido sinovial, biópsia (*punch*) ou fluido aspirado de lesões purpúricas é alta para a confirmação da etiologia meningocócica. Alternativamente, a bacterioscopia de material colhido de local não estéril, isto é, faringe ou traqueia é de difícil interpretação e acrescenta pouco ao diagnóstico da infecção meningocócica, devido à possibilidade da presença de cocos Gram negativos de outras espécies bacterianas.

A cultura continua a ser a abordagem padrão para a identificação de *Neisseria* spp. em espécimes clínicos, seja de local estéril ou com flora indígena. No entanto, ensaios moleculares, i.e., os testes de amplificação de ácidos nucleicos, são frequentemente usados para o

diagnóstico da doença meningocócica e, em menor frequência, da infecção assintomática (Roberts et al. 2009, Elias et al. 2015).

A presença de cocos Gram negativos, que apresentem o teste da oxidase positivo, autoriza o encaminhamento para a identificação confirmatória. O estudo da degradação dos carboidratos, em meio de CTA (*cystine trypticase agar*) a 1% ou 2%, tem valor na diferenciação bioquímica das espécies do gênero *Neisseria*. *N. meningitidis* oxida a glicose e a maltose com a produção de ácido, sem a formação de gás, modificando a coloração rosa original do meio para o amarelo. Provas adicionais incluem o teste de desdobramento do o-nitrofenil-beta-D galactopiranosídeo (ONPG), a pesquisa da atividade da enzima gama-glutamiltransferase (Y-GT), a prova da DNase e o teste de redução do nitrato. Alternativamente, existem no mercado sistemas de identificação bacteriana, manuais ou automatizados, contendo painel com provas bioquímicas que determinam com segurança as espécies do gênero *Neisseria* (Elias et al. 2015).

A colonização do trato respiratório superior por *N. meningitidis* – um fenômeno conhecido como estado de portador – representa uma relação comensal bem sucedida entre o hospedeiro e a bactéria, a qual não acarreta nenhum sinal ou sintoma clinicamente detectável no hospedeiro. Por outro lado, a doença representa uma falha ou disfunção na relação parasito:hospedeiro (Trotter et al. (2006). Algumas linhagens genéticas de *N. meningitidis* possuem um claro potencial patogênico. Pouco depois da colonização da mucosa da faringe – e.g., menos de 10 dias após a aquisição da infecção – a bactéria pode passar pelas células epiteliais e entrar na corrente sanguínea, na qual, ocasionalmente, sobrevive e se multiplica por via intravascular.

Os fatores mais importantes, que predis põem os indivíduos à doença meningocócica invasiva, são a falta de anticorpos bactericidas protetores na circulação e defeitos no sistema do complemento. No indivíduo susceptível, a bactéria é disseminada pela corrente sanguínea para vários órgãos, e mais da metade dos pacientes que desenvolvem infecção invasiva apresentarão sintomas clínicos de meningite e, frequentemente, de septicemia (Brandtzaeg 2006).

A progressão para doença meningocócica grave pode ocorrer muito rapidamente, assim como para um desfecho fatal. Portanto, a doença meningocócica, cujo espectro clínico inclui patologias focal e invasiva, deve ser sempre vista como uma emergência médica, cujo tratamento com antibiótico precisa ser iniciado o mais rápido possível. Mesmo quando a doença é diagnosticada precocemente e o tratamento adequado é iniciado, cerca de 10% dos pacientes morrem, tipicamente dentro de 24 a 48 horas após o início dos sintomas (Barroso et al. 2010).

1.2 Epidemiologia da doença meningocócica

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) não há estimativas precisas do impacto global da doença meningocócica (DM), uma situação que se deve à vigilância inadequada em muitos países. A DM é encontrada em todo o mundo, com as maiores incidências registrada no “cinturão de meningite”, na África subsaariana. Naquela região, as principais epidemias ocorrem no intervalo de 5 a 12 anos, com taxa de morbidade que chega a atingir 1.000 casos por 100.000 habitantes (OMS 2015).

Em outras regiões do mundo as taxas de incidência da doença são menores, variando de 0,3 a 10 casos por 100.000 habitantes, e surtos são ocasionalmente registrados. A letalidade permanece alta mesmo com tratamento com antibiótico adequado, particularmente, para os pacientes que desenvolvem meningococemia (30-50%). Ademais, há considerável desenvolvimento de incapacidade entre os sobreviventes, com efeitos que vão desde amputação de membros até dano neurológico. A surdez neurossensorial é a seqüela neurológica mais comumente observada ao fim do tratamento (Stephens et al. 2007, Harrison et al. 2009, Borrow et al. 2017).

Alguns fatores têm sido associados a uma maior incidência da doença meningocócica, como condições de vida precárias e habitações superlotadas. As viagens e a migração também facilitam a circulação de cepas patogênicas dentro de um país ou de um país para outro. Grandes movimentos populacionais, como peregrinações, podem desempenhar um papel importante na propagação da infecção. Um declínio da imunidade de rebanho ou coletiva (*herd immunity*), i.e., a proporção de indivíduos com imunidade em uma determinada comunidade, a uma determinada cepa patogênica numa população exposta ou a introdução de uma nova variante pode ser necessária para a ocorrência de um surto ou epidemia (John & Samuel 2000).

As epidemias de doença meningocócica têm graves implicações socioeconômicas. O controle e a prevenção de uma epidemia requerem uma quantidade considerável de vacinas, medicamentos e suporte logístico das autoridades de saúde dos países afetados. Os estoques de vacina, quando existentes, nem sempre são suficientes para imunizar toda a população em risco. A maioria dos países enfrenta grande dificuldade em responder adequadamente a essas necessidades. Além disso, os serviços de saúde de rotina e outras atividades importantes precisam ser interrompidos (Harrison et al. 2009).

No Brasil a doença meningocócica é registrada em toda a sua extensão geográfica, onde foram reportados ao Ministério da Saúde, entre 2010 e 2015, 12.939 casos. Naquele período, a letalidade foi de 24% (2.878/11.981; 958 casos sem informação), e os sobreviventes com

sequelas permanentes são desconhecidos. A forma clínica dos casos notificados foi de meningite (39%), meningite com septicemia (31%) e septicemia (30%); 61% apresentavam púrpura. Do total, 51% (6.571/12.939) tinham o sorogrupo da bactéria identificado: A (0,5%), B (17%), C (74,2%), E (0,1%), W (6,1%) e Y (2,1%) (Ministério da Saúde do Brasil 2017).

A maioria das notificações de casos de doença meningocócica, entre 2010 e 2015, foram das regiões sul e sudeste (75%; 9.763/12.939). A região norte notificou 430 (3,3%; 430/12.939) casos de doença meningocócica, sendo que 179 (42%; 179/430) foram do estado do Amazonas (Ministério da Saúde do Brasil 2017).

A doença meningocócica, causada pelo sorogrupo C, reemergiu nos anos 2000, como causa de casos esporádicos e surtos, o que motivou a introdução da vacina C conjugada (< 2anos) em 2010, no Programa Nacional de Imunização (Barroso et al. 2013). Em 2017, a vacinação passou a ser oferecida para adolescentes com idades entre 12 e 13 anos. Embora, estudos apontem a redução da incidência da doença meningocócica na faixa etária alvo (Sáfadi et al. 2014), a doença pelo sorogrupo C, continua a predominar em todo o país (Ministério da Saúde do Brasil 2017).

1.3 *Neisseria meningitidis*: o estado de portador

O conhecimento do “estado de portador”, no contexto das infecções bacterianas, data do século XIX, de acordo com Rake (1934), quando ficou visível a existência de infecção assintomática por bactérias com poder patogênico como *N. meningitidis* (Kiefer 1896, Albrecht & Ghon 1901), *Corynebacterium diphtheriae* (Escherich 1890) e *Vibrio cholerae* (Koch 1893), assim como, a sua importância na disseminação entre a população. Anteriormente, Pasteur (1881) e Sternberg (1881) haviam demonstrado a presença de *Streptococcus pneumoniae* na saliva de indivíduos sadios e doentes (White 1938).

Os pesquisadores Kiefer (1896) e, posteriormente, Albrecht & Ghon (1901) são citados como os primeiros a demonstrarem a existência da colonização da faringe por *N. meningitidis*, em doentes e em seus contatos íntimos saudáveis. A infecção assintomática, em pessoas sem contato com casos da doença, foi identificada em 1906, por Kutscher. Logo se difundiu a ideia de que a propagação da bactéria na comunidade acontecia através de uma cadeia invisível de portadores saudáveis, o que permitiu a compreensão sobre a progressão lenta e de difícil mapeamento da doença, a qual afeta apenas uma pequena parcela dos infectados (Vieira, 1916).

O indivíduo que é colonizado por *N. meningitidis* e desenvolve doença invasiva, não tem importância para a disseminação da bactéria. Estima-se que o período de incubação seja curto, variando de 2 a 10 dias, de forma que o paciente é internado e posto em isolamento

respiratório, logo após a aquisição da infecção (Edwards et al. 1977). Ademais, a maioria dos pacientes, que desenvolvem doença meningocócica, não esteve em contato com outro paciente. A bactéria é transmitida entre indivíduos, quando as gotículas respiratórias de uma pessoa infectada, mas sem sintomas (portador), são dispersas para outros indivíduos, através de contato próximo (DeVoe 1982).

A maioria dos indivíduos, em algum momento da vida, será infectada pela bactéria, *N. Meningitidis*, e a abrigará de forma assintomática, por períodos variáveis de tempo. Portanto, a doença invasiva é um resultado raro da colonização da farínge e ocorre logo após a aquisição da bactéria, por um hospedeiro suscetível. Os portadores são considerados um grupo que, provavelmente, não desenvolverá doença invasiva. Por outro lado, no grupo daqueles indivíduos, sem infecção assintomática, podem estar incluídos os susceptíveis, um grupo com alto risco de desenvolver doença meningocócica. Por isto, a identificação da ausência de colonização da farínge por *N. Meningitidis*, não permite prever o desenlace da infecção (Griffiss 1995).

Normalmente, a pesquisa de portadores de *N. Meningitidis*, é realizada em uma população-alvo, em estudos do tipo transversal, ou seja, são estudos pontuais. Nesses casos, uma amostra positiva não identificará quando o indivíduo adquiriu o meningococo e, alternativamente, uma amostra negativa pode ser devido à baixa sensibilidade da metodologia empregada. No entanto, alguns pesquisadores realizando estudos longitudinais conseguiram estimar a duração do estado de portador, seguindo os indivíduos com coleta de amostras repetidas ao longo do tempo. Esses estudos mostraram que o estado portador de meningocócico pode ser crônico, com duração de vários meses, intermitente ou transitório.

A classificação da infecção assintomática por *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* baseada no exame bacteriológico repetido de indivíduos saudáveis, estendido por um ano ou mais, foi desenhado, de forma independente, por Rake (1934) e por Bliss et al. (1934), respectivamente. Através dessas observações, estabeleceram-se os conceitos de “portador” crônico, intermitente e transitório, os quais permanecem válidos até hoje (Caugant et al. 1994, Garcia-Rodriguez et al. 2002, Caugant & Maiden 2009). Contudo, para que se possa compreender a dinâmica de transmissão de *N. meningitidis* em uma população, a caracterização molecular dos organismos é essencial (Alamro et al. 2014).

Ressalta-se, porém, que a colonização da faringe, mesmo que desacompanhada de sintomas, impõe uma reação inflamatória local (Rake 1934, Ólçen et al. 1981, Trivedi et al. 2011). O termo portador não deve transmitir a ideia de que não há interação entre o hospedeiro e o parasita, e que o espectro clínico da infecção é uma simples consequência do poder invasivo da bactéria (Phair & Schoenbach 1944, Hava et al. 2003, Trivedi et al. 2011). Assim, a

expressão infecção assintomática ou subclínica, aplica-se também na descrição da interação dessas bactérias com o homem, o seu único reservatório em natureza (Hava et al. 2003, Trotter et al. 2006).

A aquisição da infecção por *N. meningitidis* exige a transmissão de pessoa a pessoa via contato direto ou através da dispersão de gotículas respiratórias de um indivíduo infectado para outro sem infecção. Anote-se, porém, que existe a possibilidade, embora remota, de um indivíduo estar infectado por meningococos distintos (infecção mista), o que sugere a aquisição das infecções em momentos diferentes (Phair & Schoenbach 1944, Broome 1986). Embora, frequentemente, protegidos por uma cápsula de polissacarídeos, os meningococos são particularmente sensíveis à dessecação, de modo que a disseminação de um indivíduo para outro requer um contato próximo ou íntimo.

Os estudos entre militares enfatizaram a importância do contato íntimo para a aquisição da infecção e, conseqüentemente, do estado de portador. Os estudos entre familiares de pacientes com doença meningocócica demonstraram uma maior prevalência nestes grupos do que na população em geral. Uma rápida aquisição da infecção meningocócica foi relatada, entre jovens, logo após o ingresso no ensino superior e foi associada ao tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas e beijo íntimo (Christensen et al. 2010).

O agente etiológico da doença meningocócica é primariamente uma bactéria comensal da faringe humana, o seu único nicho ecológico, a qual pode ser isolada em cultura de cerca de 10% da população em geral. No entanto, o índice de portadores pode ultrapassar 40% dependendo do ambiente, da faixa etária, do número e da proximidade dos contatos sociais (Greenfield et al. 1971, Blakebrough et al. 1982, Broome 1986, Greenwood 1999, MacLennan et al. 2006). Assim, o entendimento da dinâmica de transmissão e dos fatores de risco, associados com a aquisição da infecção na comunidade é crucial.

A idade é uma variável importante que influencia as taxas de portadores de *N. meningitidis* (Claus et al. 2005). Os índices de infecções assintomáticas são muito baixos nos primeiros anos de vida. Estes índices aumentam, acentuadamente, nos adolescentes atingindo um máximo naqueles com idade entre 20 e 24 anos. No entanto, estudos realizados em diferentes áreas geográficas mostraram distribuições de idade muito variáveis quando comparados (Barroso 1994, Trotter & Greenwood 2007).

Estudos identificaram outros fatores que aumentam o risco de uma pessoa ser portadora, tais como: sexo masculino (Cartwright et al. 1987, Caugant et al. 1994, Neal et al. 2000); infecções coincidentes do tracto respiratório de origem viral ou bacteriana (Plikaytis & Broome 1990); fumo ativo (Stuart et al. 1989) ou passivo (Riordan et al. 1998); beijos na boca (Neal et al. 2000); frequentar casas noturnas (Conyn-van Spaendonck 1999); uso de drogas

antimicrobianas (Conyn-van Spaendonck 1999); baixo status socioeconômico (Stuart et al. 2002); e aglomeração (Glover 1918, Barroso 1994). No entanto, um dos fatores mais importante é o número e a proximidade dos contatos sociais, particularmente, para os adolescentes (MacLennan et al. 2006). Anote-se, porém, que muitas dessas variáveis também são fatores de risco para a doença meningocócica (Scheld 1990, Stephens et al. 2007).

A bactéria *N. meningitidis* é um comensal bem adaptado à mucosada farínge humana, uma vez que a frequência da progressão para doença invasiva é um evento relativamente raro, comparado com o número total de indivíduos colonizados na população. Do ponto de vista adaptativo, o sucesso das infecções resulta da colonização (pavimentação e adesão celular), multiplicação e, finalmente, a transmissão para um novo hospedeiro.

Estratégias de quimioprofilaxia, para a infecção assintomática e tratamento da doença, irão atingir os fatores que desempenham um papel importante em alguma etapa desse processo. Bactérias que não possuem vida livre e que causam doença em uma única espécie de hospedeiro (extenoxeno), o qual é, também, o seu único reservatório em natureza, está sujeita a uma pressão evolucionária única, como é o caso de *N. meningitidis*. Para tal grupo de parasitos, o adoecimento do hospedeiro e a sua subsequente morte é um desfecho indesejado, visto que, representa o fim da sua sobrevivência.

Assim, fatores necessários para o crescimento e a sobrevivência *in vivo* são essenciais para o microrganismo, enquanto os fatores necessários para o desenvolvimento de doença deveriam ser a exceção. Entretanto, é provável que uma grande parte dos genes seja necessário para as condições de portador e doente, posto que muitos deles apresentam papéis similares no estabelecimento, na manutenção da infecção assintomática e em certos estágios da doença invasiva (Hava et al. 2003). No entanto, estudar somente os isolados de casos clínicos não permite verificar a diversidade na população bacteriana, visto que, somente, alguns clones estão associados com doença invasiva (Caugant & Maiden 2009).

A farínge humana pode ainda ser colonizada por espécies não patogênicas ou comensais de *Neisseria*, principalmente, *Neisseria lactamica*, que é uma típica bactéria comensal que tem os seres humanos, assim como *N. meningitidis*, como único hospedeiro natural. *N. lactamica* foi descrita pela primeira vez em 1969, como uma bactéria que se assemelhava com *N. meningitidis* (Hollis et al. 1969). Essa nova espécie foi identificada dentre um grupo previamente caracterizado como *N. meningitidis* não grupável (NG) – não aglutinável, autoaglutinável, poliaglutinável – pela técnica de aglutinação em lâmina. Esta espécie ainda não tinha sido descrita, porque a produção de ácido, a partir da lactose, não era utilizada como um teste diferencial para a identificação de espécies do gênero *Neisseria*. Subsequentemente, com a ampliação da bateria de testes diferenciais, outra espécie nova, *N.*

Polysaccharea, também foi identificada dentre bactérias isoladas de portadores, previamente caracterizadas como *N. meningitidis* NG (Bouquette et al. 1986).

Deste modo, portadores de *N. lactamica* teriam sido erroneamente identificados como de *N. Meningitidis*, antes da descrição desta nova espécie (Hollis et al. 1969). *N. lactamica* cresce em meio seletivo para *Neisseria* patogênicas e são caracterizadas por sua habilidade em produzir ácido a partir de glicose, maltose e lactose, além de produzirem a enzima β -galactosidase. Esta enzima desdobra o substrato orto-nitrofenil- β -D-galactopiranosídeo (ONPG). Dentre as espécies de *Neisseria*, *N. lactamica* é a única que oxida a lactose e produz β -galactosidase, portanto, esta espécie não apresenta dificuldade para ser corretamente identificada (Elias et al. 2015).

Uma parte dos portadores pode estar colonizada por *N. meningitidis* não grupáveis pela técnica de soroaglutinação em lâmina, ou seja, a cápsula não está sendo expressa ou o *locus* capsular sofreu deleção (MenAfriCar 2015, Bårnes et al. 2016, Moura et al. 2017). Essas duas categorias de bactérias não grupáveis podem ser diferenciadas por técnicas moleculares. As amostras de *N. meningitidis* NG, pela desregulação (*down-regulation*) da expressão da cápsula, podem ter o genogrupo definido pela técnica de PCR. As amostras que têm o *locus* capsular nulo podem ser detectadas pela amplificação por PCR e seqüenciamento. Estima-se que de 16% a 20% dos isolados de *N. meningitidis* de portadores não possuem a região dos genes capsulares, a qual contém os genes necessários para a síntese da cápsula de polissacarídeos (Claus et al. 2002).

O papel biológico do polissacarídeo capsular na colonização da faringe e na transmissão não é bem compreendido. De fato, a cápsula não é necessária para um estado de portador eficiente. A vantagem adaptativa da mudança entre a forma com ou sem cápsula parece provável que proporcione uma vantagem útil para a pavimentação e a aderência firme, antes das etapas iniciais de invasão das células da mucosa da faringe. Existem evidências de diferenças na propensão para estabelecer a infecção assintomática, associada com diferentes polissacarídeos capsulares (sorogrupos), isto é, baixas taxas de portadores de *N. meningitidis* do sorogrupo C (Stephens 2009).

A formação de biofilmes por *N. meningitidis* foi recentemente documentada, o que expõe um grande desafio para o entendimento da relação entre a expressão da cápsula de polissacarídeos e a formação de biofilmes, além da sua relevância para a colonização. A visão prevalescente é de que a colonização é facilitada pela desregulação (reversível) ou perda da expressão da cápsula (irreversível), a qual inibe a aderência e a formação de biofilme (Trivedi et al. 2011).

Esse mecanismo talvez explique por que alguns clones ou linhagens genéticas hipervirulentas que são produtoras de grande quantidade de polissacarídeo capsular, p.ex., cepas do complexo clonal ST-11, são raramente encontradas em portadores ou estabelecem um estado de portador de curta duração (Caugant et al. 2007). Os dados sugerem que cepas do complexo clonal ST-11 podem ter uma alta taxa de transmissão para equilibrar a curta duração da colonização da mucosa da faringe humana (Moxon & Jansen 2005). Além disso, há uma forte associação entre este complexo clonal (cc11) e a expressão de polissacarídeo capsular do sorogrupo C, o que pode garantir a adequação deste complexo clonal em termos de transmissão e patogenicidade, em contrapartida a sua incapacidade de colonizar a faringe por longo período de tempo (Claus et al. 2005).

Outras *Neisseria* spp. fazem parte da flora normal do trato respiratório superior dos humanos, porém são isoladas com menor frequência em comparação com *N. lactamica*. As espécies *N. polysaccharea*, *N. bergeri*, *N. subflava*, *N. sicca*, *N. mucosa*, *N. cinerea* e *N. elongata* têm sido encontradas como parte da flora orofaríngea e nasal de humanos. Apesar de serem conhecidas como espécies de *Neisseria* comensais ou não patogênicas, eventualmente, atuam como patógenos oportunistas. Algumas dessas espécies ocasionalmente causam doença focal ou sistêmica em indivíduos imunocomprometidos (Johnson 1983, Bennett et al. 2012, Liu et al. 2015, Diallo et al. 2016).

A evidência até o momento sugere que o estado de portador de *N. meningitidis* deve ser avaliado pela raspagem da parede posterior da orofarínge com *swab* por meio da boca, e que o *swab* deve ser plaqueado em meio de cultura seletivo diretamente no local da coleta, o que confirma a experiência acumulada no passado (Cartwright 2001, Caugant et al. 2007, Roberts et al. 2009).

A coleta adequada do material e a semeadura precoce, idealmente no local da coleta, são de fundamental importância para um bom rendimento das culturas. Um estudo mostrou que amostras pareadas coletadas com *swab* da farínge do mesmo indivíduo, num mesmo dia, por profissionais diferentes, apresentaram 98% de concordância (Cartwright et al. 1987). No entanto, uma única coleta com *swab* pode subestimar a verdadeira prevalência de infecção assintomática por *N. meningitidis* na população, uma vez que a sensibilidade da coleta com *swab* para a semeadura em cultura é estimada em 60 a 83% (Trotter & Gay 2003).

Métodos alternativos para a detecção de portadores de *N. meningitidis*, incluindo imunohistoquímica e ensaios específicos de PCR, foram testados e os resultados publicados (Sim et al. 2000, Jordens & Heckels 2005). A detecção de portadores pelos métodos alternativos parece ser pelo menos tão sensível quanto à cultura de *swab* da farínge. Sim et al. (2000) compararam o *swab* da nasofarínge com a coloração imuno-histoquímica de tecido amigdaliano, a qual tinha

como alvo a proteína de membrana externa PorA, para a detecção de portadores de *N. meningitidis* de 32 pacientes submetidos a amigdalectomia. Os autores concluíram que a técnica de *swab* com cultura detecta apenas um quarto dos portadores. O estado de portador é mais frequente do que se pensava anteriormente.

No entanto, a interpretação dos resultados deste estudo que encontrou um maior rendimento da imuno-histoquímica de material de biópsia da amígdala é difícil de avaliar, uma vez que os métodos de amostragem não foram totalmente descritos (Roberts et al. 2009). Deve-se levar em consideração, também, que o tecido amigdaliano precisava de remoção cirúrgica por estar doente e a sua função é capturar microorganismos. Assim, a detecção de *N. meningitidis* dentro do material da amígdala pode não necessariamente refletir o estado de portador ou indicar o reservatório da bactéria (Jordens et al. 2002).

A identificação de portadores de *N. meningitidis* ou *Neisseria* spp. é feita, preferencialmente, pela coleta de material com *swab* por via transoral, com auxílio de abaixador de língua, da parede posterior da faringe atrás da úvula. Esta técnica de coleta seguida pela semeadura imediata em placa de Petri com meio seletivo é considerada a abordagem mais sensível para a detecção de portadores. O meio seletivo é preparado com Agar Müeller-Hinton suplementado com 5% de sangue de carneiro e VCN (vancomicina 3 µg/ml, colistina 7,5 µg/ml e nistatina 12,5 µg/ml) ou VCNT (vancomicina 3 µg/ml, colistina 7,5 µg/ml, nistatina 12,5 µg/ml e trimetoprim 5 µg/ml) (CEREBROSPINAL meningitis in África 1970, Hoeffler 1974, Riou & Guibourdenche 1977, Olcén et al. 1979, Cartwright & Jones 1989).

A abordagem com *swab* por via transoral pode ser mais difícil de ser executada em lactentes, porém não se justifica a mudança para uma abordagem por via nasal para a pesquisa de portador em crianças pequenas (Roberts et al. 2009). Além do local da coleta, os dados de laboratório sugerem que o material do *swab* também interfere com o isolamento da bactéria em cultura. O espécime clínico deve ser coletado com *swab* de seda artificial (*Dracon* ou *Rayon*), disponível no comércio, devido à ação tóxica que o algodão exerce sobre *N. meningitidis*. O uso de *swab* com haste de madeira também deve ser evitado.

O *swab* após a coleta é levemente esfregado em apenas ¼da área da superfície do meio de cultura, a qual é posteriormente esgotada por estriamento com alça no restante livre, a fim de se obter colônias isoladas. A seguir, as placas precisam ser mantidas em recipiente adequado, de preferência com uma atmosfera de ar com 3 a 5% de CO₂, protegidas da luz solar, até serem entregues ao laboratório num prazo inferior a 5 horas, onde permanecerão a 35°C em estufa bacteriológica por 20 a 24 horas (CEREBROSPINAL meningitis in África 1970, Riou & Guibourdenche 1977, Ross et al. 1982, Cartwright & Jones 1989).

A detecção de portadores de *N. meningitidis*, tradicionalmente, é feita pela raspagem da mucosa faríngea com *swab* e semeadura em meio de cultura seletivo. No entanto, o espécime clínico coletado com *swab* transoral também pode ser processado por PCR, após a extração do DNA bacteriano. A coleta do material também pode ser feita por gargarejo com solução tampão fosfato-salino (tradução do inglês *dephosphate-buffered saline - PBS*) estéril, porém o processamento do fluido do gargarejo se mostrou trabalhoso e demorado. Anote-se, porém, que os resultados obtidos com a técnica de PCR não se mostraram mais sensíveis do que aqueles com a cultura (Jordens et al. 2002).

1.4 Os indígenas no Brasil

No Brasil, a população indígena é de 896.917 pessoas. Dessas, 324.834 vivem em cidades e 572.083 em áreas rurais, o que corresponde, aproximadamente, a 0,47% da população total do país (IBGE 2012). Os aldeados habitam em torno de 714 terras indígenas (TIs), ocupando 11% do território nacional, sendo que 99% dessas terras estão localizadas na Amazônia Legal e Centro Oeste onde residem, aproximadamente, 60% da população indígena brasileira (ISA 2017). No estado do Amazonas vive 168.680 indígenas, a maior população do Brasil, distribuídos em 66 etnias diferentes, falantes de mais 29 línguas (ISA 2017).

Os povos indígenas no Brasil pertencem a 254 etnias com características étnico-culturais diferenciadas entre si¹ e em relação à sociedade nacional, falam mais de 150 línguas, delineando um mosaico complexo e diversificado de povos, identificados pela sociedade nacional como índios.

As populações indígenas diferem da sociedade nacional, principalmente, pelo aspecto cultural e pela existência de uma organização social, econômica e política igualitária, por estabelecerem uma relação com o meio ambiente e de ocupação do território, baseada no acesso coletivo a terra e ao conhecimento, na relação mítica com a natureza e nas relações de parentesco.

A situação dos indígenas seja no aspecto sociocultural, ambiental, geográfico e de saúde, é extremamente heterogênea. Diversos grupos possuem mais de um século de contato e, em decorrência da expansão territorial dos não indígenas, vivem muito próximos dos grandes

¹Para Fredrik Barth (1969) o grupo étnico não se restringe a uma “unidade portadora de cultura” e sim um grupo cujos membros se auto identificam e são identificados pelos outros como pertencentes ao grupo. As características importantes são aquelas que os próprios atores definem como significantes. A atribuição define a diferença entre membros, apesar das alterações culturais e apenas os fatores socialmente relevantes tornam-se importantes para definir o pertencimento.

centros urbanos. Existem pequenos grupos isolados na Amazônia Ocidental, sem qualquer tipo de contato com a sociedade não indígena. Há também grupos contatados há mais de trinta anos, mas que pouco conhecem do modo de vida dos não indígenas, isto por viverem em área de difícil acesso e terem as visitas controladas pela FUNAI. Verifica-se, ainda, a situação dos grupos que vivem na área rural, cercados por grandes áreas de monoculturas agroindustriais e os que migram para as cidades e formam aldeias nas áreas urbanas dos municípios (Confalonieri 1993).

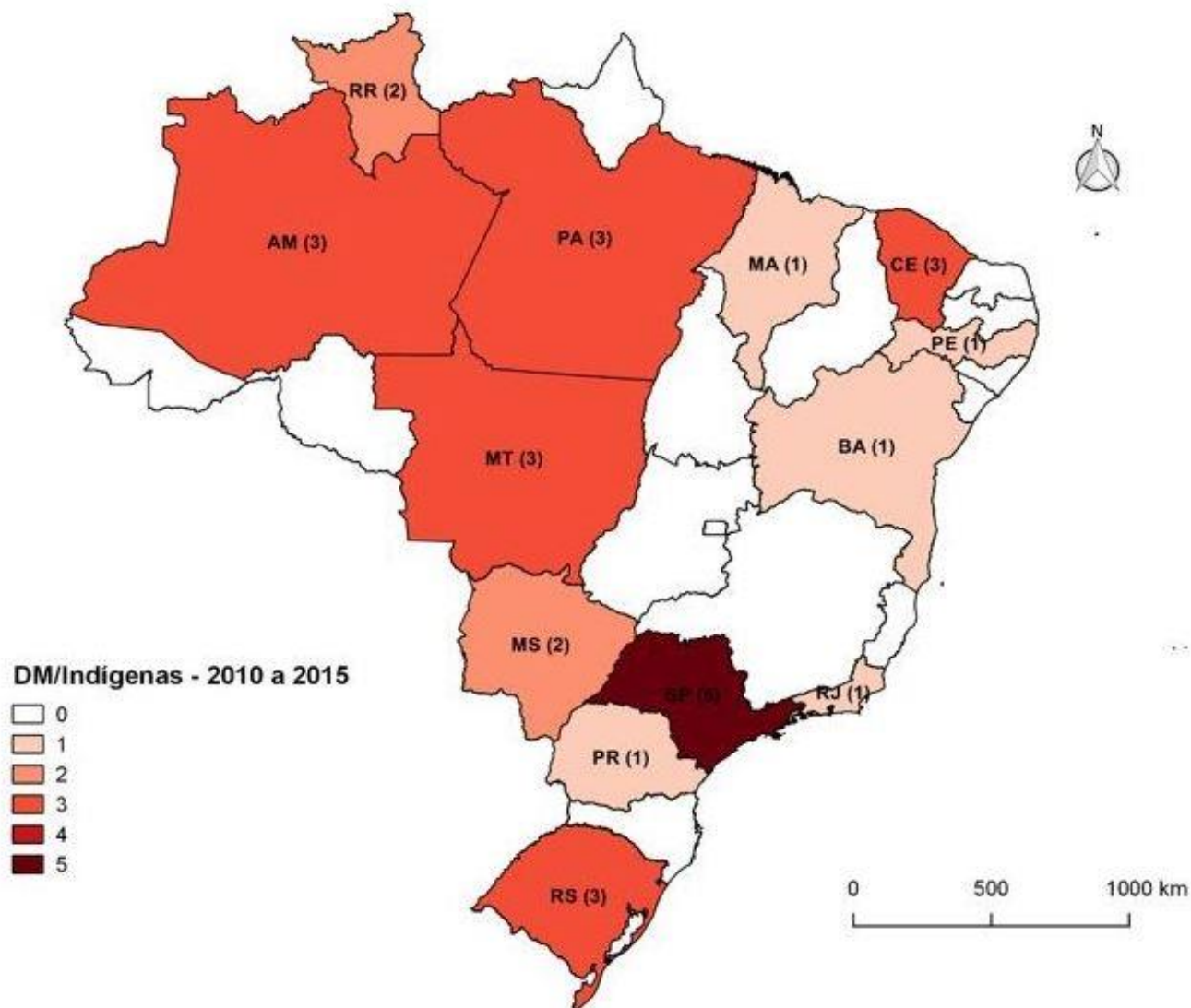
No Brasil, historicamente, o perfil de morbimortalidade dos povos indígenas é de alta prevalência das doenças infecciosas e parasitárias. No entanto, em decorrência do intenso contato com a sociedade não indígena e a assimilação de hábitos culturais e alimentares, outros agravos passaram a compor esse perfil, como por exemplo as doenças crônicas não transmissíveis, como a hipertensão e diabetes, os transtornos mentais e comportamentais como o alcoolismo, a violência e o suicídio (Coimbra e Santos 2000).

Os dados epidemiológicos indígenas existentes, mesmo precários, apresentam taxas de morbidade e mortalidade três a quatro vezes maiores do que aquelas encontradas na população não indígena, indicando que as condições de vida e acesso aos serviços de saúde destas populações são extremamente desfavoráveis. O grande número de óbitos sem registro ou registrados sem a definição da causa da morte, comprovam a baixa cobertura e restrita capacidade de resolução dos serviços de saúde disponíveis (Coimbra e Santos 2010).

A doença meningocócica é uma importante emergência médica de ocorrência em todo o Brasil, onde a notificação desta doença é mandatória e a vigilância é baseada em um sistema passivo de vigilância, o qual inclui casos confirmados e suspeitos. No Brasil, no período de 2010 a 2015, foram notificados 29 casos de doença meningocócica em indígenas (Figura 1); a letalidade foi de 17% (5/29).

No Amazonas, nesse mesmo período, foram notificados três casos de doença meningocócica em indígenas, com registro de um óbito (SINAN, 2018). Ressalta-se a possibilidade de subnotificação e possíveis falhas nos sistemas de notificação da doença meningocócica no estado, considerando que existem relatos de indígenas e profissionais de saúde que apontam a ocorrência da doença em aldeias no estado e que podem estar sendo notificados como munícipe do município de referência da aldeia, aonde o indígena recebeu o primeiro atendimento médico.

Figura 1. Mapa de distribuição de casos notificados de doença meningocócica em indígenas no Brasil, período de 2010 a 2015.



Fonte: Kátia Lima (2017)

1.5 A Política Nacional de Saúde Indígena

A Política Nacional de Saúde dos Povos Indígenas, atualmente em vigor no Brasil, foi regulamentada pela Lei nº. 9.836/99, de 23 de setembro de 1999, conhecida como Lei Arouca, que aprovou o Subsistema de Atenção à Saúde Indígena no âmbito do SUS. O modelo proposto, de responsabilidade federal, tem como objetivo garantir aos povos indígenas o direito universal e integral a saúde, respeitando suas especificidades socioculturais e os sistemas tradicionais de saúde (Lima 2008).

O modelo de saúde indígena em vigor está baseado na organização dos Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEIs) como unidades operacionais e administrativas mínima do sistema de saúde, definidas com critérios geográficos, populacionais, epidemiológicos, administrativos e políticos, onde se localizam recursos de saúde, públicos e privados, que sejam capazes de resolver a maior quantidade possível de problemas de saúde (Athias & Machado 2001).

A gestão do sistema, no momento da sua aprovação, ficou a cargo da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), órgão vinculado ao Ministério da Saúde. No entanto, a partir da necessidade de reformulação da gestão do sistema, reivindicada pelos indígenas, foi criada a Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI), através do decreto 7.336 de 19 de outubro de 2010, vinculada diretamente ao Ministério da Saúde que assumiu a gestão do Subsistema de Atenção à Saúde Indígena (SASISUS), no âmbito do SUS (MS 2010).

Estão organizados no Brasil 34 DSEI's, 07 deles no estado do Amazonas, que contam na sua estrutura com os Polos-Base e os Postos de Saúde (Figura 2). O posto de saúde é a porta de entrada na rede hierarquizada do DSEI. O Polo-Base representa uma unidade de maior complexidade, que abrange um conjunto de aldeias e se constitui na primeira referência de atendimento, devendo servir como base da equipe Multidisciplinar de profissionais de saúde. (Marques 2003).

Para as aldeias são contratados os Agentes Indígena de Saúde (AIS) que tem como função prestar serviços básicos de saúde aos membros da sua comunidade e das localidades da sua área de abrangência. O AIS é escolhido, dentre outros critérios, por residir na área de atuação e ser indicado pela população que reside na localidade. (Bittencourt 2005, Lima 2008).

Os serviços de média e alta complexidade são realizados mediante um sistema de referência e contra referência apoiado pela Casa de Saúde Indígena (CASAI) do DSEI. Compete à CASAI recepcionar, alojar e alimentar os indígenas em tratamento de saúde e seus acompanhantes; prestar assistência de enfermagem aos pacientes que recebem alta dos hospitais; realizar o acompanhamento dos pacientes em todas as fases do tratamento (consultas, exames, etc.); e o retorno ao domicílio na ocasião da alta, realizando a contra- referência com o polo base. Portanto, cabe as CASAI facilitar o acesso da população indígena, independente do DSEI a que pertencem, ao atendimento de média e alta complexidade, servindo de apoio entre as aldeias e a rede de serviços do SUS (Marques 2003).

Como componente da *Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas*, foi criado em 2000 o Sistema de Informação da Atenção à Saúde Indígena (SIASI) que tem como objetivo realizar a coleta, o processamento e a análise de informações para subsidiar o

monitoramento da saúde indígena, englobando nascimentos, morbidade, mortalidade, vacinação, imunização, realização de serviços, recursos humanos e infraestrutura. Antes da implantação do SIASI, até 1999, as informações de saúde indígena eram gerenciadas pela Fundação Nacional do Índio (FUNAI). Nesse período dados essenciais, particularmente nascimentos e óbitos, coletados nas aldeias não foram devidamente consolidados, analisados e divulgados adequadamente.

Originalmente o SIASI foi organizado para funcionamento *on-line*, sendo alimentado a partir dos polos base que faziam a transmissão instantânea dos dados para a sede do sistema, em Brasília. No entanto, os obstáculos operacionais enfrentados, como a falta ou o mau funcionamento dos equipamentos e a precariedade da rede de internet, dificultam o funcionamento.

Figura 2. Modelo de organização dos DSEI's no Brasil.



Fonte: FUNASA – 2007

Obedecendo às diretrizes da lei nº. 8.142 de 28 de dezembro de 1990, que dispõe sobre a participação da sociedade na gestão do SUS, o subsistema de saúde indígena contempla, para fins de controle social, a participação indígena nos órgãos colegiados de formulação, acompanhamento e avaliação das políticas públicas de saúde, que são os conselhos de saúde indígena que estão organizados em Conselhos Distritais de Saúde Indígena e os Conselhos Locais de Saúde Indígena, órgãos colegiados de caráter permanente e deliberativo instituídos no âmbito de cada DSEI(Lima 2008).

A nível nacional foi instituído o Fórum de Presidentes dos Condisi (FP Condisi), que tem caráter consultivo, propositivo e analítico e é a instância máxima de assessoramento das

Políticas de Saúde Indígena, no âmbito do Subsistema de Saúde Indígena, sem prejuízo das competências deliberativas do Conselho Nacional de Saúde (MS 2010).

2 JUSTIFICATIVA

A epidemiologia da doença meningocócica (DM) precisa ser continuamente atualizada, o que permite a revisão das medidas de controle e o planejamento da introdução de novas vacinas. A epidemiologia e a ecologia da doença meningocócica apresentam mudanças temporais, as quais necessitam da ligação da incidência com os dados microbiológicos para a sua compreensão.

A infecção assintomática por *N. meningitidis* é muito mais frequente do que a doença invasiva, portanto, o estudo do estado de portador é essencial para o entendimento da epidemiologia desta bactéria. Os estudos de portadores de *N. meningitidis* são essenciais para entender padrões de infecção em diferentes situações epidemiológicas e para desenvolver estratégias baseadas em evidências para a vacinação.

Estudos de portadores podem identificar fatores de risco sociais e outros para a infecção por *N. meningitidis*, a prevalência geográfica dos fenótipos e genótipos, além das mudanças ao longo do tempo e a dinâmica de transmissão. Por outro lado, a caracterização precisa de *N. meningitidis*, uma bactéria capsulada, é essencial para respostas preventivas da saúde pública, a conduta e o controle da doença na população.

Embora tenham sido registrados casos de meningite em populações indígenas no Brasil, constata-se a ausência de estudos sobre a doença voltados para esta população. Não existem dados de incidência de longo prazo para a doença meningocócica em áreas indígenas. Neste estudo propomos a investigação da infecção assintomática por *N. meningitidis* em populações indígenas no estado do Amazonas, a qual permanece desconhecida por ainda não ter sido descrita em nosso meio.

Ademais, com tal investigação é possível identificar as cepas circulantes e os seus perfis antigênicos para o melhor entendimento da epidemiologia e da ecologia da infecção meningocócica, de modo que medidas de controle possam ser estabelecidas com base em evidências para as populações indígenas no estado Amazonas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estudar a infecção assintomática por *Neisseria meningitidis* em populações indígenas no estado do Amazonas.

3.2 Objetivos Específicos

- ✓ Estimar a prevalência da infecção assintomática por *N. meningitidis* em três populações indígenas, selecionadas de acordo com a proximidade com áreas urbanas.
- ✓ Avaliar fatores de risco associados com a infecção assintomática nas populações indígenas do estudo;
- ✓ Identificar e caracterizar amostras de *N. meningitidis* isoladas de portadores, utilizando marcadores fenotípicos e genotípicos.
- ✓ Analisar a percepção dos indígenas acerca da meningite.

Material e Métodos

4.1 Modelo de Estudo

Estudo epidemiológico de campo do tipo transversal para estimar a ocorrência de infecção assintomática por *N. meningitidis* através da coleta com *swab* de material da parede posterior da farínge. Elegemos como critério de inclusão, os indígenas que moram na aldeia e que aceitaram participar do estudo e como critério de exclusão os indígenas residentes de outra aldeia e indígenas com deficiência mental.

Uma ficha epidemiológica (anexo A), planeada para este estudo, foi preenchida para cada indígena residente nas aldeias selecionadas, incluído ou não no estudo, com questões de interesse para o estudo.

Todos os indivíduos incluídos no estudo, residentes nas aldeias (adultos, adolescentes e crianças) após consentimento (anexo B), foram examinados com *swab* da farínge.

4.2 Local e população do estudo

O estudo foi realizado em três aldeias indígenas localizadas no estado do Amazonas (Quadro 1): Aldeia São Félix (etnia Mura), Aldeia Fronteira (etnia Munduruku) e Aldeia Pirahã do Maici (etnia Mura-Pirahã).

Quadro 1. Aldeias indígenas selecionadas para o estudo.

Aldeia	Etnia	População	Família Linguística	Comunicação e português	Vias de acesso	Nível de Contato
São Félix	Mura	240	Mura	Sim	Fluvial/ Terrestre	Bastante contato
Fronteira	Munduruku	256	Munduruku	Sim	Fluvial	Contato frequente
Pirahã do Maici	Mura-Pirahã	190	Mura	Não	Fluvial	Pouco contato

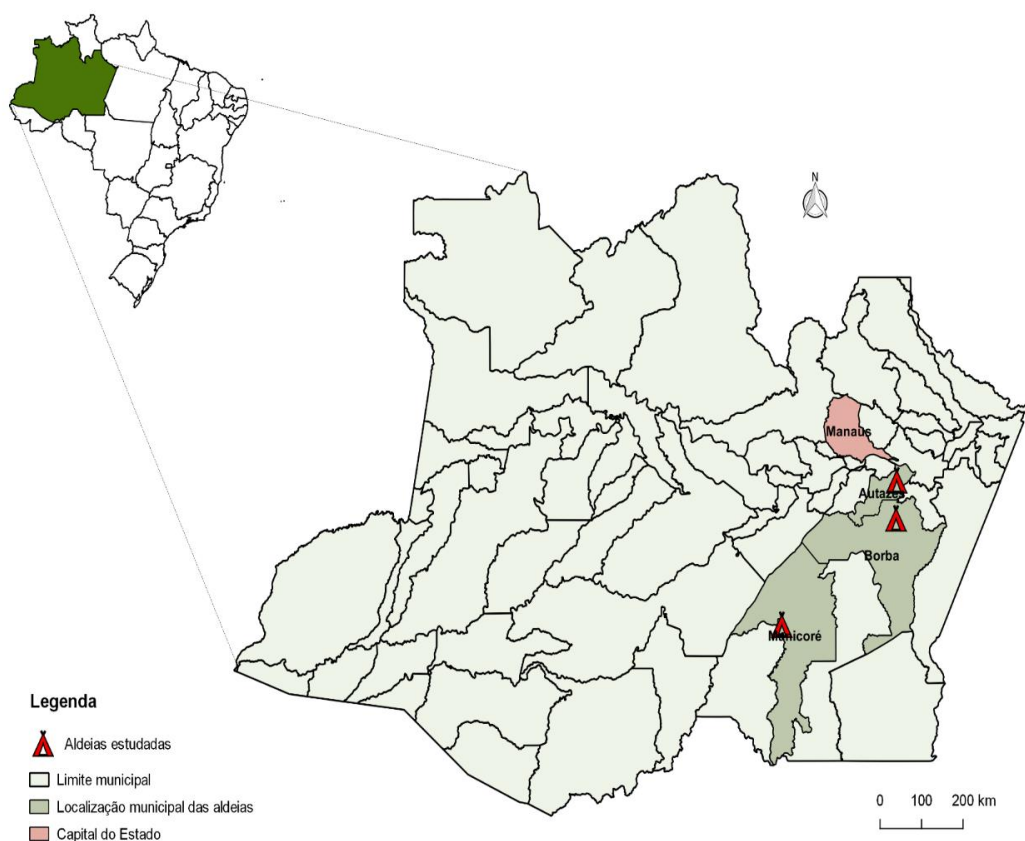
Fonte: Kátia Lima (2013)

As três aldeias estão localizadas próximas ao curso do rio Madeira (Figura 3), e pertencem ao Distrito Sanitário Especial Indígena de Manaus (DSEI/MAO). Esta localização foi estratégica para o deslocamento de Manaus até as aldeias, sem que comprometesse o processamento e a viabilidade das amostras de interesse. Considerando que nessa região é

possível o deslocamento por via terrestre, fluvial e aérea. Outro critério de seleção das aldeias era a possibilidade e a frequência de contato com indivíduos de áreas urbanas.

Definimos como aldeia de “muito contato”, aquela localizada a menos de 50 km do município mais próximo, com deslocamento diário de indígenas para fora da aldeia e deslocamento diário de outros indígenas e de não indígenas para dentro da aldeia. Aldeia de “pouco contato”, aquela distante a mais de 100 km do município mais próximo, com deslocamento esporádico dos indígenas para fora da aldeia, onde todos indígenas estudam e trabalham na própria aldeia e a entrada na aldeia de outros indígenas e não indígenas é restrita. Aldeia de “contato restrito”, aquela distante a mais de 200 km do município mais próximo, cujo acesso de não indígenas é controlado pela FUNAI e o contato com outros indígenas é esporádico e ocorre, geralmente, fora da aldeia.

Figura 3. Localização espacial das aldeias indígenas selecionadas para o estudo



Fonte: Kátia Lima (2017)

4.3 Aspectos culturais das etnias envolvidas no estudo

O povo indígena Mura se autodeterminava “Buharaem” ou “Buxwarahy e pertenciam a uma família linguística menor do sul do estado do Amazonas. Habitavam, primitivamente, as terras da margem direita do médio Madeira e, posteriormente, expandiram-se por um extenso território do rio, atingindo os rios Amazonas e Purus, porém, concentraram-se, principalmente, no município de Autazes (Santos 2006)

No início do século XVIII estabeleceram um intenso e violento contato com as frentes de expansão dos colonizadores portugueses da Amazônia, impondo guerra e uma tenaz resistência até meados do século XIX, ficando conhecidos pela reação imposta ao processo de colonização e pela ferocidade com que atingiam os inimigos. Devido a esses conflitos e o desastroso direcionamento dado à questão indígena pelo Estado brasileiro no século XX, os Mura foram forçados a trabalhar como mão de obra semi-escravizada, abandonando muitos aspectos do modo de vida tradicional. Esta característica histórica gerou um vazio etnográfico sobre a etnia Mura. A pressão integracionista foi tão forte que boa parte da cultura material se perdeu, a língua mura é uma língua extinta, não existe nenhum registro (Santos 2006, Lima 2008)

Entretanto, a partir do final da década de 1980 os Mura, juntamente com outros povos indígenas, protagonizaram uma luta pela demarcação das terras que estavam sendo ocupadas por não indígenas², o que redundou em um processo de revitalização político e cultural desta etnia. Em 1990 foi criado o Conselho Indígena Mura (CIM) com sede em Autazes, que passou a definir estratégias para o fortalecimento e autodeterminação da etnia mura. A partir desse processo de revitalização ocorreu, nas últimas décadas, um expressivo crescimento demográfico do povo Mura, resultante dos nascimentos e migrações e, principalmente, do auto-reconhecimento da identidade étnica de moradores locais, que não se identificavam mais como Mura, principalmente, os mais jovens (Lima 2008).

O povo Munduruku, de língua tupi, foi identificado pela primeira vez em meados do século XVIII. O território tradicional destes indígenas, atualmente, é constituído por uma vasta porção de terras desde o Leste do alto rio Tapajós até o rio Madeira. Em 1795 tinham uma relação pacífica com os colonizadores, sendo muitas vezes recrutados para enfrentar as tribos consideradas hostis. Tiveram várias de suas aldeias comandadas por missionários religiosos.

² A criação de terras indígenas foi garantida formalmente pelo Estatuto do Índio de 1973. A Constituição Federal de 1988 garantiu o direito dos índios a uma terra determinada independente de reconhecimento, sendo ela aquela “por eles habitada em caráter permanente, as utilizadas para as suas atividades produtivas, as imprescindíveis à preservação dos recursos necessários ao seu bem-estar e as necessárias à sua reprodução física e cultural, segundo seus costumes e tradições” (art. 31). No Art. 20 a Constituição estabelece que essas terras são bens da união, sendo reconhecido aos índios a posse permanente e o usufruto exclusivo das riquezas do solo nelas existentes.

Atualmente, os Munduruku vivem em diversas aldeias ao longo dos rios Tapajós e Canumã, afluentes do rio Madeira (Muephy 1960 & Arnaud 1980).

A situação sociolinguística atual dos Munduruku é bastante diversificada, em virtude dos diferentes momentos da história de contato com as frentes de colonização, e pela dispersão nos diferentes espaços geográficos ocupados por eles. Nesse sentido, existem aldeias aonde a população é bilíngue, em outras aldeias as crianças, mulheres e idosos só falam a língua materna e ocorrem também casos em que a língua passa por um processo de desuso, com domínio quase que exclusivo do português (ISA,2017).

O povo Mura-Pirahã, são descendentes diretos dos Mura. A língua, a cultura material, a organização social e a semelhança física confirmam a vinculação que tiveram no passado. O nome Pirahã é como os regionais os denominam e como eles se auto identificam, diante de outras etnias indígenas e a população envolvente. No entanto, hiaitsihi é a autodenominação do grupo, significando um dos seres ibiisi (corpos) que habitam uma das muitas camadas que compõem o cosmo.

Os Mura-Pirahã falam a língua pirahã que pertence ao tronco linguístico mura. As mulheres entendem mal o português e não utilizam esta língua como forma de comunicação. Poucos homens entendem o português, mas não se expressam bem nessa língua. Os homens desenvolveram uma "língua" de contato para se comunicarem com os regionais, misturando palavras em pirahã, português e língua geral amazônica, mais conhecida como nheengatu (ISA 2017).

Habitam um trecho da terra cortada pelo rio Marmelos e por quase toda extensão do rio Maici, formador do rio Marmelos, braço esquerdo do rio Madeira, nos municípios de Humaitá e parte de Manicoré no estado do Amazonas. Os Pirahã são seminômades, na época da seca, habitam as margens do rio, onde despontam praias de areia branca. No período de chuva (inverno), quando a água invade a floresta, eles se deslocam para a terra alta ou firme. No verão, comercializam algumas frutas, mel de abelha e cipó. No inverno, costumam comercializar a castanha coletada nos inúmeros castanhais da região do rio Sapoti, braço do rio Marmelos (ISA 2017).

São nômades e constroem pequenos tapiris nas praias, ao longo dos rios Marmelo e Maicí, para se proteger da chuva e dormirem. Alguns grupos, quando não está chovendo, chegam a dormir fora de abrigo, no chão próximo às praias, seguindo os costumes de seus antepassados. O comércio com regatões locais tem contribuído para a dependência do álcool e violência que levam a dissolução do grupo e a formação de novas aldeias. (ISA 2017, Lima 2008).

4.4 Fontes de dados secundários de doença meningocócica, 2010 a 2015:

- ✓ Dados da vigilância epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde do Amazonas (SUSAM).
- ✓ Dados da vigilância epidemiológica do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).
- ✓ Dados da vigilância epidemiológica da Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI).

4.5 Realização das entrevistas e coleta do espécime clínico

O trabalho de coleta do espécime clínico foi precedido da realização de um censo da população do estudo, feito através de entrevistas com os moradores para preenchimento de uma ficha epidemiológica. As entrevistas foram realizadas uma semana antes do exame com swab, nas residências. Foram incluídos no censo todos os moradores.

As coletas foram realizadas nas três aldeias no período de junho a dezembro de 2016. Foi coletada secreção da parede posterior da faringe (orofaringe) dos indígenas, com *swab* de seda artificial (*Rayon*), por via transoral, o qual foi imediatamente inoculado em placa de Petri com Agar Müller-Hinton (Oxoid CM0337) contendo sangue a 5% e suplemento seletivo VCNT (vancomicina, colistina, nistatina e trimetoprim). Toda a superfície do *swab* foi levemente esfregada em $\frac{1}{4}$ da superfície do meio de cultura e, em seguida, o inóculo foi esgotado no restante livre com alça descartável a fim de obter crescimento de colônias isoladas.

Nas aldeias São Félix (etnia Mura) e Fronteira (etnia Munduruku), foram feitas as identificações e registros dos indivíduos da pesquisa por moradia, na qual constituía um núcleo familiar (F) que foi identificado por um número (F1). Os indivíduos de cada núcleo familiar também foram identificados por um número (F1/1). Nas aldeias Pirahã do Maicí não havia moradias e os núcleos familiares são difíceis de serem definidos, de modo que cada indivíduo foi identificado e registrado por um número (MP1). Esses registros alfanuméricos foram utilizados na planilha, com as variáveis de interesse dos participantes do estudo e nos espécimes clínicos no momento da coleta.

Os exames com *swab* foram coletados por um único investigador, em todas as aldeias visitadas. As placas semeadas com o material coletado foram mantidas em recipiente com atmosfera de 5% de CO₂, obtida com chama de vela e incubadas em estufa bacteriológica, o mais breve possível.

As placas foram mantidas em recipiente fechado, com atmosfera de 5% de CO₂, em temperatura ambiente (média de 33-35°C), até que pudessem ser entregues ao laboratório para serem incubadas em estufa bacteriológica. Trazidas ao laboratório, as placas foram incubadas por até 72 horas após a coleta, quando aquelas sem crescimento de colônias suspeitas foram descartadas.

A coleta de material da orofarínge com *swab*, por via oral, combinado com a semeadura imediata, como usado neste estudo, melhora a detecção de portadores de *N. meningitidis* (Caugant & Maiden 2009, Roberts et al. 2009). Por isso, acreditamos que a coleta do espécime clínico e o seu processamento foi adequado, apesar das difíceis condições de campo.

4.6.1 Entrevistas e coleta do espécime clínico na aldeia São Félix

A primeira etapa do estudo foi realizada em junho de 2016, na Aldeia São Félix, que tem acesso por via fluvial e terrestre, a qual é habitada por indígenas da etnia Mura que se comunicam apenas em português. A aldeia está localizada as margens do rio Autaz-Açú, no município de Autazes da microrregião de Manaus no Amazonas (Figura 3). O município ocupa uma área de 7.652 km² e sua população foi estimada em 38.454 habitantes. A densidade demográfica é de 4,23 habitantes por km² no território do município (IBGE 2010).

O trajeto de Manaus até a aldeia São Félix foi feito de carro, no começo pela rodovia BR-319 (Rodovia Álvaro Maia) e, posteriormente, pela rodovia AM-254, seguindo ao município de Autazes. A rodovia AM-254 é uma rodovia secundária estadual que se conecta à BR-319 no km 26; a aldeia fica no km 83 da rodovia AM-254. O tempo de viagem até a aldeia foi em torno de 90 minutos.

O preenchimento da ficha epidemiológica foi realizado nas casas dos moradores uma semana antes do exame dos indígenas com *swab* (Figura 4). Neste momento foi explicado a cada chefe de família os objetivos da pesquisa e lido o termo de consentimento livre e esclarecido. Os que concordaram com a participação da família assinaram o referido termo.

Os exames com *swab* foram realizados no final de semana no Centro Comunitário (Figura 5). As pessoas que tinham dificuldade de locomoção foram examinadas em casa.

Figura 4. Preenchimento da ficha epidemiológica na aldeia São Félix



Foto: David Barroso (2016)

Figura 5. Coleta do espécime clínico no centro comunitário na aldeia São Félix



Foto: Kátia Lima (2016)

No segundo dia foram realizadas as coletas no domicílio daqueles que faltaram ou não puderam se locomover até o centro comunitário (Figura 6). Diariamente, as placas foram transportadas para o laboratório em Manaus para serem incubadas em estufa bacteriológica.

Figura 6. Coleta do espécime clínico no domicílio na aldeia São Félix



Foto: Kátia Lima (2016)

4.6.2 Entrevistas e coleta do espécime clínico na Aldeia Fronteira.

A segunda etapa do estudo foi realizada, em julho de 2016, na Aldeia Fronteira. A aldeia é habitada por indígenas da etnia Munduruku e está localizada no município de Borba, que fica a cerca de 200 km de Manaus e pertence à microrregião do Madeira (Figura 3). Sua população foi estimada em 39.292 habitantes e a área territorial é de 44.251 km². A densidade demográfica é de 0,8 habitantes por km² no território do município (IBGE 2010).

Apesar de pertencer ao município de Borba, a aldeia Fronteira está mais próxima da cidade de Nova Olinda do Norte, a qual está localizada as margens do rio Madeira. A cidade de Nova Olinda do Norte fica a cerca de 120 km de Manaus e a 35 km ao sul-leste de Autazes. Este município pertence à microrregião de Itacoatiara, tem uma população de 35.156 habitantes e uma área territorial de 5.608 km². A densidade demográfica é de 5,5 habitantes por km² no território do município (IBGE 2010).

O trajeto de Manaus até a aldeia Fronteira (Borba) foi feito de carro e balsa (AM-254) passando por Autazes até o município de Nova Olinda do Norte, o qual fica a cerca de 120 km da capital. De Nova Olinda do Norte até a aldeia Fronteira o trajeto foi por via fluvial de voadeira (Figura 7). A viagem de Manaus para Nova Olinda do Norte, pelo trajeto mais rápido, foi feita por via terrestre e fluvial, com tempo de viagem em torno de 3 a 4 horas. O acesso à aldeia é somente por via fluvial e foi feito de voadeira, motor 40, a partir de Nova Olinda do Norte, com tempo de viagem em torno de 90 minutos.

Figura 7. Voadeira utilizada entre Nova Olinda do Norte e a aldeia Fronteira.



Foto: David Barroso (2016)

A aldeia Fronteira é habitada por índios Munduruku, que se comunicam em português. Porém alguns anciãos são bilíngues, aqueles que mantêm viva a língua materna. A aldeia fica localizada as margens do rio Canutama, próxima a sua foz.

Os habitantes desta aldeia costumam se deslocar para Nova Olinda do Norte, para fazer compras ou visitar parentes. As crianças, raramente, se deslocam para fora da aldeia. Normalmente, o deslocamento ocorre quando há necessidade de buscar assistência médica.

O acesso a assistência médica, primeiramente, é feito na sede do Polo Base, localizado na aldeia Kwatá, que fica na outra margem do rio. Nos casos mais graves os pacientes são deslocados para Nova Olinda do Norte ou Manaus, dependendo da gravidade do caso

Assim como na primeira etapa, uma semana antes do exame com *swab* foi realizado um censo da população com o preenchimento da ficha epidemiológica durante visita domiciliar (Figura 8).

Figura 8 - Preenchimento da ficha epidemiológica na aldeia Fronteira



Foto: David Barroso (2016)

O exame da faringe com *swab* foi realizado na escola (Figura 9) e, com menor frequência, no domicílio (Figura 10). As coletas foram realizadas no final de semana, quando a maioria dos habitantes está presente na aldeia.

No primeiro dia o *swab* foi realizado na escola. No segundo dia foram realizadas as coletas nos domicílios, a fim de contemplar aqueles indígenas que não compareceram à escola por problemas de locomoção ou de saúde.

As placas foram, diariamente, transportadas para o laboratório em Nova Olinda do Norte, onde foram incubadas em estufa bacteriológica, e, posteriormente, foram levadas para Manaus.

Figura 9. Trabalho de campo na aldeia Fronteira: coleta do espécime clínico na escola



Foto: Kleuton Munduruku (2016)

Figura 10. Trabalho de campo na aldeia Fronteira: coleta do espécime clínico no domicílio



Foto: Kátia Lima (2016)

4.6.3 Preenchimento da ficha epidemiológica e coleta do espécime clínico na aldeia Pirahã do Maici

A última etapa do estudo ocorreu na aldeia Pirahã do Maici, de etnia mura-pirahã, em dezembro de 2016 (Figura 3). Os Pirahã vivem em grupos distribuídos no curso do rio Maici, no município de Humaitá, próximo ao limite com o município de Manicoré ao norte. Esses dois municípios pertencem à microrregião do Madeira (Figura 3).

O município de Humaitá tem uma população de 52.354 habitantes e uma área territorial de 33.071 km². Humaitá fica a cerca de 600 km de Manaus. A densidade demográfica é de 1,3 habitantes por km² no território do município (IBGE 2010). O município de Manicoré, localizado nas margens do rio Madeira, tem uma população estimada de 53.053 habitantes e a densidade demográfica é de 1 habitante por km². A área territorial do município é de 48.282 km² (IBGE 2010).

Os Mura-Pirahã não falam português, com exceção de alguns homens, os quais conseguem com dificuldade se comunicar em português, a exemplo do agente de saúde. Os pirahã são assistidos pela equipe de saúde indígena de Manicoré, a qual visita as suas aldeias algumas vezes ao longo do ano. Eles não se deslocam para buscar assistência médica. Quando há necessidade de tratamento de saúde fora da aldeia o indivíduo enfermo é levado ao município de Manicoré pela equipe de saúde. Apenas o agente de saúde local, que é um pirahã, se desloca com frequência para Manicoré ou Humaitá, por diferentes motivos, p.ex., receber a aposentadoria para aqueles que têm direito a este benefício, solicitar assistência médica.

Trajetos para chegar às aldeias Pirahã do Maici é feito a partir do município de Manicoré, o qual fica a cerca de 600 km da capital Manaus. O município pode ser acessado a partir de Manaus pela rodovia BR-230 (Transamazônica), cujo tempo de viagem fica em torno de 9 horas, através de barco ou de avião.

As fichas epidemiológicas dos habitantes da região visitada foram preenchidas a partir dos dados da planilha da equipe de saúde. Esse trabalho foi realizado antes da viagem para o encontro com os pirahã, e complementado no retorno.

O trabalho de campo no rio Maici ocorreu no final do período de seca, quando os Pirahã ainda se encontravam nas praias que se formam nas margens do Maici, as quais servem de locais para habitação. Nessas praias eles vivem ao ar livre em moradias que se resumem a um teto de palha sustentado por paus.

No rio Maici, foram visitados os grupos que ocupavam as margens do rio Marmelos, na embocadura do rio Maici, e nas margens do rio Maici até um ponto conhecido como Koatá. O trajeto de Manaus até as aldeias Pirahã do Maici foi feito por via terrestre e fluvial.

Inicialmente, seguimos até o município de Manicoré pela rodovia BR-319. De Manicoré saímos de barco pelo rio Madeira até alcançar o rio Marmelos (Figura 11), o qual seguimos até a embocadura do rio Maici com a equipe de saúde que auxiliou no trabalho de campo. O tempo de viagem de Manicoré até a embocadura do rio Maici no barco de apoio foi de 36 horas. Nesse percurso estão às aldeias Kacaia (n = 67), Santa Cruz (n = 45) e Koatá (n = 60), as quais abrigam 172 indígenas de acordo com os dados da equipe de saúde de Manicoré. Na primeira aldeia, Kacaia, vive o agente de saúde, quem nos auxiliou na comunicação oral. Koatá, a última aldeia visitada, fica a 2 horas de voadeira da embocadura do rio, ou seja, da última aldeia visitada até Manicoré são cerca de 6 horas de viagem em voadeira.

As coletas de material da faringe com *swab* foi realizado no barco de apoio (Figura 13), em um único dia e as placas foram mantidas em temperatura ambiente até serem transportadas para a cidade de Manicoré, onde ficaram incubadas em estufa bacteriológica. No dia seguinte o material foi transportado para a cidade de Manaus.

Figura 11. Barco da equipe de saúde do DSEI/MAO



Foto: Kátia Lima (2016)

O retorno para Manicoré foi feito de voadeira pelo mesmo percurso fluvial (Figura 12) e de Manicoré até Manaus foi feito de avião.

Figura 12 - Coleta do espécime clínico no barco de apoio da equipe de saúde do DSEI/MAO



Foto: Kátia Lima (2016)

Figura 13 - Retorno, de voadeira, da aldeia Pirahã do Maicí para Manicoré.



Foto: David Barroso (2016)

4.7 Identificação bacteriana e determinação do sorogrupo

As colônias suspeitas com os testes da catalase e da oxidase positivos e com diplococos Gram negativos, observados pela microscopia óptica, foram identificadas pelo sistema apiNH (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France), o qual possui um teste para a produção de β -lactamase.

Os sorogrupos foram determinados pelo método de aglutinação em lâmina com soro antimeningocócico específico para o grupo (BD Difco, Maryland, USA).

As bactérias identificadas como *N. meningitidis* ou outras espécies de *Neisseria* foram conservadas em caldo TSB com glicerol a 20% em freezer -70°C.

4.8 Perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos

Com a introdução dos antimicrobianos a partir da década de 1940 na terapia humana, a resistência bacteriana se tornou evidente e surgiu a necessidade de desenvolvimento de técnicas que pudessem ser aplicadas ao estudo da susceptibilidade bacteriana, para avaliação de risco e eficácia da antibioticoterapia. A antibiose observada no antibiograma estabelece “in vitro” o perfil de susceptibilidade dos microrganismos frente aos diferentes antibióticos de uso comercial. O resultado expressa uma indicação para se conseguir a terapêutica racional em diferentes processos patológicos causados por microrganismos.

Neste estudo as concentrações inibitórias mínimas (CIM) da penicilina, ampicilina, azitromicina, rifampicina, cloranfenicol, ciprofloxacina e ceftriaxona foram determinadas pelo método de E-test[®](bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France), de acordo com as recomendações do fabricante. Todos os testes foram realizados em placa com Agar Müeller-Hinton (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, UK) suplementado com 5% de sangue de carneiro desfibrinado. Cada placa (90 mm Ø) foi semeada por inundação com 2 ml de uma suspensão bacteriana preparada em salina fisiológica estéril e ajustada em espectrofotômetro a uma $A_{625nm} = 0,10$ (absorbância), o que equivale a 10^8 unidades formadoras de colônias por mililitro (ufc/ml). Esta suspensão bacteriana corresponde ao tubo 0,5 da escala de McFarland.

Depois de retirado todo o excesso da suspensão e a superfície da placa ter secado foram colocadas duas fitas em sentido inverso. As placas foram em seguida acomodadas em jarra com atmosfera de 5% de CO₂/95% de ar atmosférico obtida com vela, a qual foi incubada a 35°C em estufa bacteriológica por um período de 20 a 24 horas.

Os critérios usados para interpretação das CIM para *N. meningitidis* foram publicados no documento M100-S20 do *Clinical and Laboratory Standards Institute*(Quadro 2).

A cepa de referência *Streptococcus pneumoniae* ATCC® 49619 foi incluída no controle de qualidade (CLSI 2010).

Quadro 2. Critérios de interpretação das CIM ($\mu\text{g/ml}$) dos antimicrobianos testados (CLSI 2010).

Categoria	PG	AP	AZ	RI	CL	CI	TX
Sensível	<0,12	<0,2	≤ 2	$\leq 0,5$	≤ 2	$\leq 0,03$	$\leq 0,12$
Intermediário	0,12-0,25	0,2-1	-	1	4	0,06	-
Resistente	>0,25	>1	-	>1	≥ 8	$\geq 0,12$	-

PG = penicilina; AP = ampicilina; AZ = azitromicina; RI = rifampicina; CL = cloranfenicol; CI = ciprofloxacina; TX = ceftriaxona.

4.9 Extração do DNA bacteriano

O DNA genômico das bactérias identificadas como *N. meningitidis* foi extraído de colônia única, obtida de placa de ágar sangue, utilizando o protocolo para bactérias Gram negativas do QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany), conforme orientações do fabricante. O DNA extraído foi mantido a -20°C até o momento da sua utilização.

4.10 Genotipagem por *Multilocus Sequence Typing* (MLST)

A amplificação dos genes de interesse foi realizada na plataforma de sequenciamento do Instituto Oswaldo Cruz e do Instituto Leônidas e Maria Deane.

A técnica de MLST foi realizada através da amplificação e do sequenciamento dos 7 genes constitutivos (*housekeeping genes*) de interesse: *abcZ* (transportador ABC), *adh* (adenilatoquinase), *aroE* (chiquimatodesidrogenase), *fumC* (fumarato hidratase), *gdh* (glicose-6-fosfato desidrogenase), *pdhC* (piruvato desidrogenase) e *pgm* (fosfoglicomutase). Os protocolos de trabalho estão disponíveis na internet na plataforma MLST: <http://www.mlst.net>.

As seqüências obtidas foram salvas em arquivo formato FASTA, para serem analisadas utilizando o software Genious 6.0, ferramenta de bioinformática que permite alinhamento e montagem das sequências, comparando entre si e agrupando de modo que se obtenha uma seqüência consenso ou *contig*, com base na sobreposição das mesmas. Após obtenção dos consensos, os mesmos foram submetidos à consulta no banco de dados da plataforma do MLST *N. meningitidis* (disponível em <http://pubmlst.org/neisseria/>), para obter uma identificação numérica dos alelos.

Para cada conjunto dos genes sequenciados foi designado um tipo (ST). Os dados

gerados pelo MLST foram analisados contra todos STs encontrados no banco de dados *online*, a fim de organizar a população bacteriana em complexos clonais, os quais são definidos como um grupo de STs em uma população que divide de 5 a 7 alelos, com pelo menos um outro ST no grupo e denominado de acordo com a nomenclatura proposta.

4.11 Análise das variáveis do estudo

As variáveis do estudo foram coletadas através de uma ficha epidemiológica própria (anexo B). Posteriormente, as informações obtidas foram digitadas para uma planilha (.xls) preservando a privacidade e a confidencialidade de todos aqueles incluídos no estudo. As variáveis foram codificadas, quando possível, como a seguir: 0 = não realizado, 1 = sim ou positivo, 2 = não ou negativo e 3 = não se aplica. As variáveis de interesse foram:

1. Etnia
2. Idade
3. Sexo
4. Número de pessoas e cômodos por residência
5. Estuda: na aldeia ou fora da aldeia
6. Trabalha: na aldeia ou fora da aldeia
7. Tabagismo; alcoolismo
8. Reunião social ou viagem nos últimos 10 dias
9. Vacina antimeningocócicas C conjugada
10. Resultado do exame com *Swab*

4.12 Tratamento estatístico

Foi realizada análise bivariada utilizando o programa Epi Info™ (versão 3.5.4, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA). As taxas de positividade para infecção assintomática por *N. meningitidis* em diferentes grupos foram comparadas através do teste exato de Fisher.

As médias dos números de moradores nas casas das pessoas positivas e negativas foram comparadas pelo teste t de Student, com significância estatística estabelecida em $P < 0,05$. Para esta análise, considerou-se a infecção por *N. meningitidis* a variável dependente. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4.13 Entrevista com os Indígenas – Abordagem qualitativa

Nessa etapa da pesquisa foram coletadas informações de moradores sobre a meningite e a ocorrência de casos da doença nas aldeias. A coleta de dados ocorreu no período de julho a dezembro de 2016, por meio de entrevistas abertas. Foram gravadas as entrevistas, exclusivamente, com indígenas adultos que responderam, na ficha epidemiológica (ficha anexo 3), que sabiam o que era meningite.

No total foram entrevistados doze indígenas, sendo oito indígenas da etnia Mura (aldeia São Félix) e quatro indígenas da etnia Munduruku (aldeia Fronteira), considerando que 100% dos Pirahãs responderam que desconheciam a doença.

A definição do número máximo de participantes ocorreu pelo critério de saturação, atendendo as seguintes exigências: (1) morar na aldeia; (2) ser maior de 18 anos (3) aceitar participar da entrevista e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; (4) responder que sabia o que era meningite na ficha (anexo 4); (5) desejar fazer relato de caso de meningite, ocorrido na aldeia.

Trata-se de uma abordagem qualitativa, aonde se utilizou a História Oral (HO) como método-fonte para coleta de dados. Este tipo de estudo baseia-se na coleta sistemática de dados, que se associam com acontecimentos passados e tem o objetivo de compreender estes acontecimentos a luz destes relatos. A escolha da HO para coleta de dados se deu em virtude de ser uma metodologia que privilegia a realização de entrevistas com pessoas que se envolveram diretamente ou presenciaram um acontecimento em um determinado contexto social (Padilha 2005).

As entrevistas foram gravadas, transcritas e analisadas pela técnica de análise de discurso (Ander Egg 1978), segundo as categorias de análise emergentes do diálogo. Foram obedecidas as etapas de pré-análise com leitura flutuante, exploração do material transcrito, seguido do tratamento dos resultados. Em seguida foi feita a interpretação dos resultados catalogados, analisando a percepção dos indígenas sobre os temas acima elencados.

As categorias de análises foram estruturadas em dois blocos, o primeiro relativo ao depoimento dos entrevistados sobre o que é Meningite e às palavras chaves, identificadas nos discursos.

O segundo bloco foi referente ao relato dos entrevistados sobre a ocorrência de casos de meningite nas aldeias, e às palavras chaves identificadas nos discursos gravados dos indígenas sobre estas ocorrências. (Bardin 1977 & Ander Egg 1978).

4.14 Geoprocessamento

Os dados foram georreferenciados no Laboratório de Geoprocessamento (LabGeo) do Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (ICICT/Fiocruz), utilizando o programa Google Earth e ArcGIS 10.

Os mapas do estado do Amazonas utilizados neste trabalho, foram obtidos no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

4.15 Aspectos éticos

O estudo foi inicialmente aprovado pelo Conselho Distrital de Saúde Indígena de Manaus e pelos Conselhos Locais de referência das aldeias inseridas no estudo. O projeto foi aprovado pelo CONEP, com o número de parecer 1.351.186. A FUNAI autorizou a entrada nas aldeias.

5. Resultados

5.1 Dados sociodemográficos da aldeia São Félix

Na aldeia São Félix residia, no momento do censo, 260 indivíduos distribuídos em 54 domicílios. O indivíduo mais jovem tinha 1 mês de vida e o mais velho 83 anos de idade. A distribuição por sexo mostrou que 49% (127/260) eram do sexo masculino e 51% (133/260) do sexo feminino. Do total, 6 (2,3%) mulheres eram gestantes (Tabela 1)

Tabela 1. Distribuição por faixa etária dos indígenas residentes na Aldeia São Félix.

Idade em anos	Frequência	Percentual (%)
< 1	10	4%
1 – 10	68	27%
11 – 20	65	25%
21 – 30	37	14%
31 – 40	35	13%
41 – 50	21	8%
51 – 60	13	5%
61 – 83	11	4%
Total	260	100%

Dos 260 indígenas cadastrados, 257 (99%) apresentaram carteira de vacinação e 16 (9%) haviam recebido a vacina antimeningocócica C conjugada. Destes 13 (81%) eram menores de 13 anos e 3 (19%) tinham entre 19 e 29 anos.

Na aldeia, 31% informaram (80/260) que trabalham para o sustento da casa, destes 94% (75/80) trabalham na própria aldeia, nas atividades descritas acima e apenas 6% (5/80) trabalham fora da aldeia, na sede do município de Autazes. Alguns indígenas desenvolvem funções assalariadas, tais como: professor, agente indígena de Saúde e agente Indígena de Saneamento.

As casas são de madeira com portas e janelas, O número de cômodos variou de 2 a 6 por domicílio, sendo que 50% (27/54) dos domicílios tinham 2 ou 3 cômodos. O número de pessoas por domicílio variou de 1 a 10 residentes, e o percentual de domicílios com 5 ou mais residentes foi de 50% (27/54). As casas possuem água encanada na cozinha e no banheiro (Figuras 4 e 5). A fonte de água é um poço artesiano comunitário, construído pelo DSEI/MAO. A aldeia conta com o fornecimento de energia elétrica.

A aldeia possui uma escola para as crianças, a qual é também frequentada por algumas crianças de aldeias vizinhas. Uma parte das crianças com ≤ 12 anos (73%) estuda fora da aldeia. Enquanto isso, algumas crianças que residem em outras localidades próximas, as quais não foram incluídas nesta investigação, estudam na escola da aldeia.

Em relação aos meios de subsistência eles vivem basicamente da agricultura, do cultivo da mandioca para produção da farinha, da caça, pesca, da extração de frutos silvestres da região como o cupuaçu, tucumã, etc. A produção vai para o consumo interno da aldeia e apenas um pequeno excedente é comercializado nos municípios de Manaus e Autazes.

A aldeia está localizada em uma área geográfica bem próxima a outras aldeias e a sede do município de Autazes, o que permite um intenso deslocamento da população para fora da aldeia. Os habitantes desta aldeia costumam se deslocar para a cidade de Autazes, cujo acesso é feito através de balsa, com tempo de viagem de 60 minutos, ou voadeira (pequena embarcação movida a motor de popa com estrutura e casco de metal), que leva em torno de 30 minutos. Com frequência também se deslocam para a cidade de Manaus através de transporte terrestre, com tempo de viagem em torno de 2 horas.

Na sede do município de Autazes, os indígenas buscam acesso aos serviços de saúde que não são oferecidos na aldeia pelo DSEI/MAO (SESAI). Para atendimento nos serviços de saúde de média e alta complexidade, os pacientes são encaminhados para o município de Manaus, onde ficam hospedados na CASAI (Casa de Saúde Indígena de Manaus), localizada no km 22 da BR 174, aguardando a realização dos atendimentos que são agendados através do SISREG (sistema de regulação) do estado.

No tocante a organização social existe na Aldeia São Félix a figura do Cacique, que desenvolve o papel de presidente da comunidade. Trata-se de uma liderança que não detém o poder de coerção sobre as atitudes dos demais. O posto de liderança e o respeito dos seus pares são assegurados pelo poder de convencimento e não pelo uso da força.

O poder não coercitivo das lideranças indígenas é um traço comum destas sociedades, onde o bom líder é aquele que atende aos desejos da comunidade e que articula o consenso geral (Ramos 1986). Essa organização social também foi identificada na aldeia Fronteira e aldeia Pirahã do Maicí.

Figura 14 - Modelo de moradia na aldeia São Félix



Foto: Kátia Lima (2016)

Figura 15 - Modelo de moradia na aldeia São Félix



Foto: Kátia Lima (2016)

5.1.2 Dados sociodemográficos da aldeia Fronteira

No momento do censo residiam na aldeia 270 indivíduos, distribuídos em 45 domicílios. O indivíduo mais jovem tinha 1 mês de vida e o mais velho 96 anos de idade (Tabela 2). A distribuição por sexo mostrou que 50% (135/270) eram do sexo masculino e 50% (135/270) do sexo feminino. Do total, 5 (1,9%) mulheres eram gestantes.

Somente 01 indígena não apresentou a carteira de vacinação, destes apenas uma criança de 03 anos (0,4%) havia recebido a vacina antimeningocócica C conjugada.

Tabela 2. Distribuição por faixa etária dos indígenas residentes na aldeia Fronteira

Idade em anos	Frequência	Percentual (%)
< 1	3	1%
1 – 10	93	35%
11 – 20	77	29%
21 – 30	36	13%
31 – 40	24	9%
41 – 50	17	6%
51 – 60	9	3%
61 – 96	11	4%
Total	270	100%

As casas eram de madeira, com água encanada apenas na cozinha (Figuras 7 e 8), sendo a fonte de água um poço artesiano comunitário, construído pelo DSEI/MAO. Não existe fornecimento de energia elétrica na aldeia. O número de cômodos variou de 2 a 6 por domicílio, sendo que 49% (22/45) dos domicílios tinham 2 ou 3 cômodos. O número de pessoas por domicílio variou de 1 a 11 residentes, e o percentual de domicílios com 5 ou mais residentes foi de 67% (30/45).

Em termos de subsistência vivem basicamente da agricultura, do cultivo da mandioca, caça, pesca e da extração de frutos silvestres da região como o cupuaçu, tucumã, etc. Toda a produção vai para o consumo interno da aldeia. Na aldeia, 27% (74/270) informaram que trabalham para o sustento da casa, destes 86% (64/74) trabalham na própria aldeia e 14% (10/74) trabalham na sede do Polo-base (aldeia Kwatá) ou na sede do município de Nova Olinda do Norte. Foram introduzidas na aldeia algumas funções assalariadas, tais como: a figura do professor, do agente indígena de saúde (AIS) e agente indígena de saneamento (AISAN).

Figura 16 - Modelo de moradia na aldeia Fronteira



Fonte: Kátia Lima (2016)

Figura 17 - Modelo de moradia na aldeia Fronteira



Foto: Kátia Lima (2016)

5.1.3 Dados sociodemográficos da aldeia Pirahã do Maicí

No momento de censo foram registrados 172 (cento e setenta e dois) Mura-Pirahã, 54% (93/172) eram do sexo masculino e 46% eram do sexo feminino (79/172). Dentre as mulheres 4 (quatro) indígenas (2,3%) estavam grávidas.

O indivíduo mais jovem tinha 15 (quinze) dias de vida e o mais velho 77 (setenta e sete) anos de idade. A distribuição por faixa etária é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição por faixa etária dos indígenas residentes na aldeia Pirahã do Maicí

Idade em anos	Frequência	Percentual (%)
< 1	9	5%
1 – 10	73	42%
11 – 20	27	16%
21 – 30	25	15%
31 – 40	17	10%
41 – 50	7	4%
51 – 60	6	3%
61 – 96	8	5%
Total	172	100%

A informação sobre o estado vacinal dos indígenas foi coletada no prontuário, considerando que os cartões de vacina dos Mura-Pirahãs ficam guardados com a equipe de saúde, pois suas casas são taperas improvisadas e provisórias, construídas ao longo das praias que não oferecem condições para a guarda desses cartões.

A aplicação da vacina antimeningocócicas C conjugada constava no prontuário de 55 indígenas (32%; 55/172), todos eram crianças com menos de 8 anos.

Embora, esta etnia seja a de menor contato, constatou-se uma maior cobertura vacinal.

Figura 18 - Modelo de moradia na aldeia Pirahã do Maici, na época da seca, na Santa Cruz



Foto: Kátia Lima (2016)

Figura 19. Modelo de moradia na aldeia Pirahã do Maici, na época da seca, na localidade do Koatá



Fonte: Kátia Lima (2016)

5.2 Prevalência de infecção assintomática por *Neisseria meningitidis* e *Neisseria lactamica* na população do estudo

A prevalência global de portadores de *N. meningitidis* foi de 1,9% (Tabela 5). A prevalência de portadores variou de 1,5% a 2,4% de acordo com a aldeia estudada. O estudo identificou casos de infecção assintomática por *N. meningitidis* nas três etnias indígenas (Mura, Munduruku e Mura-Pirahã) avaliadas neste estudo. Foi, ainda, diagnosticada a infecção assintomática por *N. lactamica* na aldeia São Félix (etnia Mura), classificada neste estudo como aldeia de “bastante contato”, localizada a menos de 50 km do município de Autazes.

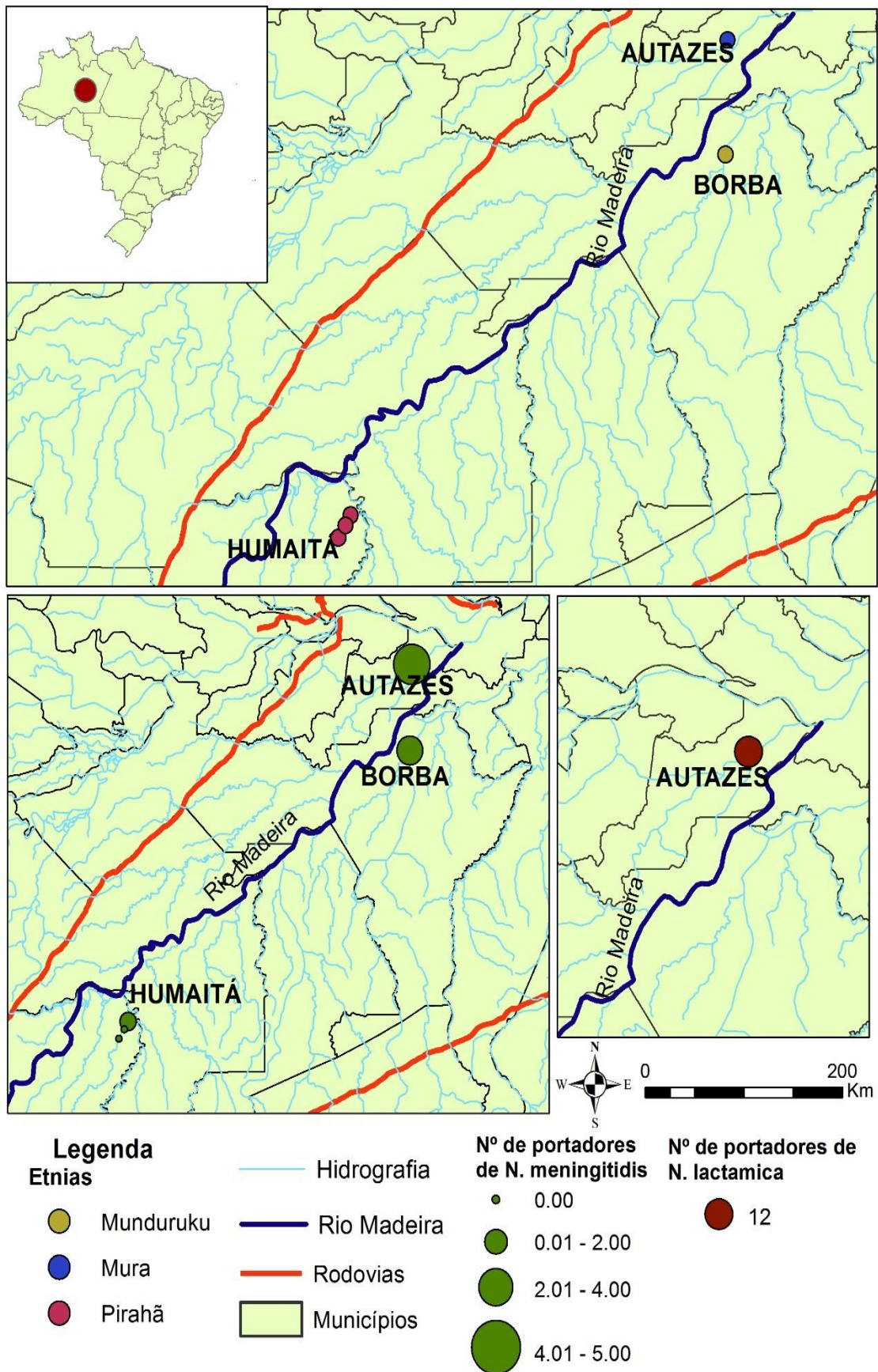
Na aldeia São Félix o deslocamento de indígenas para fora da aldeia de indígenas e não indígenas para dentro da aldeia é diário. Na escola existente estudam alunos moradores de outras aldeias próximas. Com frequência os indígenas desta aldeia também se deslocam para a cidade de Manaus, através de transporte terrestre, com tempo de viagem em torno de 2 horas.

Tabela 4 - Prevalência de portadores de *Neisseria meningitidis* nas três aldeias

Etnia	Total avaliado	Portadores	Índice de infecção (%)	Proximidade com aglomerado urbano
Mura	210	5	2,4%	Próximo: 20-30 minutos* Acesso terrestre e fluvial
Munduruku	268	4	1,5%	Distante: 90 minutos* Acesso fluvial
Mura-Pirahã	108	2	1,8%	Muito distante: 4 horas* Acesso fluvial
Total	586	11	1,9%	-

*Tempo de viagem estimado em voadeira.

Figura 20. Localização espacial das aldeias indígenas selecionadas para o estudo e a frequência de portadores de *N. meningitidis* e *N. lactamica*



Em relação a idade dos portadores de *N. meningitidis*, constatou-se que 73% (8/11) tinham entre 10 e 19 anos; 27% (3/11) tinham 25 e 33 anos (27%; 3/11) (Tabela 7). A prevalência em indivíduos entre 10 e 20 anos foi de 5%, e naqueles entre 21 e 40 anos foi de 2% ($P = 0,1$). Não houve diferença significativa quando a prevalência nesses grupos etários foi calculada para cada etnia.

Do total de portadores de *N. meningitidis*, 55% (6/11) eram do sexo masculino e 45% (5/11) do sexo feminino (Tabela 7). A prevalência de portadores no sexo masculino foi de 2% (6/293) e no sexo feminino foi de 1,7% (5/293) ($P = 0,5$). Não houve diferença significativa quando a prevalência por sexo foi calculada para cada etnia. Dentre as crianças portadoras ($n = 9$), seis se deslocavam diariamente para estudar fora da aldeia e três não tinham idade escolar. Entre os adultos portadores ($n = 3$) somente 1 trabalhava fora da aldeia.

Todas as amostras de *N. meningitidis* isoladas foram caracterizadas como sorogrupo B (Tabela 7). A infecção assintomática por *N. lactamica* foi identificada apenas na aldeia São Félix de etnia mura. As características demográficas e a prevalência dos portadores de *N. meningitidis* são apresentadas nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 5 - Perfil dos portadores de *Neisseria meningitidis* e o sorogrupo

Portadores	Idade (4 meses - 56 anos)	Sexo	<i>N. meningitidis</i>
Mura (M)* (n = 5)	Média - 18 anos	Homem/Mulher	Sorogrupo
M16/7	33 anos	Feminino	B
M17/6	13 anos	Masculino	B
M29/4	10 anos	Masculino	B
M50/3	18 anos	Masculino	B
M50/4	16 anos	Feminino	B
Munduruku (MK)* (n = 4)	Média - 19 anos	Homem/Mulher	Sorogrupo
MK2/3	15 anos	Feminino	B
MK4/5	19 anos	Masculino	B
MK10/5	17 anos	Feminino	B
MK13/10	25 anos	Feminino	B
Mura-Pirahã (MP)+ (n = 2)	Média 21 anos	Homem/Mulher 2:0	Sorogrupo
MP13	29 anos	Masculino	B
MP70	14 anos	Masculino	B
Total	Média	Homem/Mulher	Sorogrupo predominante
11	19 anos	6:5	B

*M família/familiar; MK família/familiar. +MP indivíduo.

A prevalência dos portadores de *N. lactamica* e as suas características demográficas são apresentadas na Tabela 9. Os portadores de *N. lactamica* na maioria eram crianças ≤ 12 anos (75%; 9/12); 25% (3/12) eram adultos entre 23 e 56 anos. A prevalência de portadores em crianças ≤ 12 anos foi de 11% (9/82), enquanto naqueles entre 20 e 60 anos foi de 2,5% (3/118). A maioria dos portadores era do sexo masculino (67%; 8/12). A prevalência de portadores no sexo masculino foi de 8% (8/99), enquanto no sexo feminino foi de 3,6% (4/111).

Tabela 6 - Perfil dos portadores de *N. lactamica*

Mura (M) Família/Familiar	Idade Média 16 anos	Sexo Homem/Mulher=8:4
M6/1	48 anos	feminino
M14/1	56 anos	masculino
M14/3	5 anos	feminino
M15/3	12 anos	masculino
M15/4	11 anos	masculino
M16/4	9 anos	masculino
M16/6	2 anos	masculino
M22/2	10 anos	masculino
M23/1	23 anos	masculino
M31/2	12 anos	feminino
M40/3	4 anos	masculino
M43/3	4 meses	feminino

5.3 Avaliação do tratamento com azitromicina do portador de *Neisseria meningitidis*

Todos os indivíduos identificados com infecção subclínica por *N. meningitidis* nas aldeias São Félix (etnia mura) e Fronteira (etnia Munduruku) receberam tratamento com azitromicina, em dose única supervisionada, administrada com 1 comprimido de 500 mg para adultos ou 12 mg/kg/dose de suspensão oral para crianças.

O tratamento dos portadores foi realizado no intervalo de 7 a 10 dias após o primeiro exame com *swab*.

A avaliação da eficácia do tratamento com azitromicina foi feita 10 dias após a administração da medicação, através da realização de um outro swab. Somente foi possível realizar a avaliação com *swab*, após a administração do antibiótico, nas aldeias de etnia mura e Munduruku. O resultado da avaliação dos portadores com *swab* pós-tratamento encontra-se na Tabela 7.

Tabela 7 - Eliminação do estado de portador de *Neisseria meningitidis*: avaliação do uso de azitromicina.

Portadores	Swab 1 Antes AZ	Swab 2 Depois AZ	Eficácia
Mura (M)			
M16/7	Positivo	Negativo	100%
M17/6	Positivo	Negativo	100%
M29/4	Positivo	Negativo	100%
M50/3	Positivo	Negativo	100%
M50/4	Positivo	Negativo	100%
Munduruku (MK)			
MK2/3	Positivo	Negativo	(-)
MK4/5	Positivo	Negativo	1136
MK10/5	Positivo	Negativo	(-)
MK13/10	Positivo	Negativo	(-)
Mura-Pirahã (MP)			
MP13	Positivo	Não realizado	-
MP70	Positivo	Não realizado	-

AZ= Azitromicina

5.4 Perfil de Susceptibilidade aos antimicrobianos

Todas as amostras de *N. meningitidis* isoladas neste estudo foram sensíveis aos antimicrobianos testados (Tabela 11).

Tabela 8 - Resultados dos testes de susceptibilidade (CIM = µg/ml) aos antimicrobianos de *Neisseria meningitidis* isolados de portadores das aldeias

Registro	PG <0,12*	AP <0,2*	AZ ≤2*	RI ≤0,5*	CL ≤2*	CI ≤0,03*	TX ≤0,12*
M16/7	0,012	0,016	0,19	0,006	0,25	0,002	<0,002
M17/6	0,094	0,125	0,25	0,006	0,50	0,002	<0,002
M29/4	0,094	0,125	0,25	0,006	0,50	0,002	<0,002
M50/3	0,094	0,125	0,25	0,006	0,50	0,002	<0,002
M50/4	0,094	0,125	0,25	0,006	0,50	0,002	<0,002
MK2/3	0,094	0,125	0,25	0,008	0,50	0,002	<0,002
MK4/5	0,094	0,094	0,25	0,006	0,50	0,002	<0,002
MK10/5	0,064	0,094	0,38	0,008	0,25	0,002	<0,002
MK13/10	0,094	0,125	0,38	0,006	0,50	0,002	<0,002
MP13	0,094	0,125	0,25	0,006	0,50	0,002	<0,002
MP70	0,094	0,125	0,25	0,006	0,50	0,002	<0,002

PG = penicilina; AP = ampicilina; AZ = azitromicina; RI = rifampicina; CL = cloranfenicol;
CI = ciprofloxacina; TX = ceftriaxona. * Categoria sensível do critério de interpretação (µg/ml).

5.5 Genotipagem de *Neisseria meningitidis* isoladas

A tipagem pela técnica de MLST das amostras de *N. meningitidis* isoladas de portadores identificou três STs (Tabela 12), sendo que dois STs eram novos: ST-13110 e ST-13111.

O ST-13110 ainda não teve o complexo clonal (cc) definido. O ST-13111 varia em um único locus (*fumC*) do ST-1136, o qual é o protótipo do cc1136.

Tabela 9 - Genotipagem pela técnica de MLST de 11 *Neisseria meningitidis* isoladas

Portadores	Anos	Sorogrupo	Sequence type	Complexo clona
Mura (M)				
M16/7	33 anos	B	11406	Ainda não definido
M17/6	13 anos	B	13111	1136
M29/4	10 anos	B	13111	1136
M50/3	18 anos	B	13111	1136
M50/4	16 anos	B	13111	1136
Munduruku (MK)				
MK2/3	15 anos	B	13110	Ainda não definido
MK4/5	19 anos	B	13111	1136
MK10/5	17 anos	B	13110	Ainda não definido
MK13/10	25 anos	B	13110	Ainda não definido
Mura-Pirahã (MP)				
MP13	29 anos	B	13111	1136
MP70	14 anos	B	13111	1136

5.6 Fatores de riscos associados à infecção assintomática por *Neisseria meningitidis*

A Tabela 13 apresenta os dados encontrados na relação entre os grupos infectados e não infectados e a participação destes grupos em reunião social. Não foi encontrada associação entre essas variáveis.

Tabela 10 - Associação entre a infecção assintomática por *Neisseria meningitidis* e a participação em reunião social ou viagem, por etnia

Reunião social ou viagem			
Etnia	Sim	Não	<i>P</i>
Munduruku	2/181 (1,1%)	2/86 (2,3%)	0,596
Mura	3/127 (2,4%)	2/80 (2,5%)	1,000
Mura-Pirahã	2/7 (100%)	0/101 (0%)	0,006
Total	7/416 (1,6%)	4/166 (2,4%)	0,518

A Tabela 11 apresenta os dados encontrados na relação entre os grupos infectados e não infectados e o grupo de indígenas que faz uso contínuo de álcool. Outra vez não foi encontrada associação entre essas variáveis.

Tabela 11 - Associação entre a infecção assintomática por *Neisseria meningitidis* e o uso de álcool, por etnia

Uso de álcool				
Etnia	Sim	Não	Não se aplica	P
Munduruku	2/53 (3,8%)	2/92 (2,2%)	0/117 (0%)	0,146
Mura	1/32 (3,1%)	2/87 (2,3%)	2/83 (2,4%)	0,966
Mura-Pirahã	1/11 (9,1%)	0/12 (0%)	0/31 (0%)	0,136
Total	4/96 (1,6%)	4/191 (2,4%)	2/231 (0,9%)	0,139

A Tabela 12 demonstra os dados encontrados na associação entre os grupos infectados e não infectados e o grupo de indígenas que estuda, portanto, exposto a aglomerações. Também não foi encontrada associação entre estas variáveis. Identificando-se uma frequência igual de positividade para quem estuda e para quem não estuda.

Tabela 12 - Associação da infecção assintomática por *Neisseria meningitidis* e à frequência escolar

Frequenta a escola				
Etnia	Sim	Não	Não se aplica	P
Munduruku	3/131 (2,3%)	1/82 (1,2%)	0/42 (0%)	0,555
Mura	2/82 (2,4%)	3/95 (3,2%)	0/31 (0%)	0,608
Mura-Pirahã	-	-	-	-
Total	5/213 (2,4%)	4/177 (2,2%)	0/73 (0%)	0,358

A Tabela 13 demonstra os dados encontrados na relação entre os grupos infectados e não infectados e o grupo de indígenas que frequenta a escola na aldeia e os que frequentam a escola fora da aldeia e que entram diretamente em contato com outros grupos sociais não indígenas. Também não foi encontrada associação entre estas variáveis. Identificando-se uma frequência igual de positividade para quem estuda na aldeia e fora dela.

Tabela 13 - Associação entre a infecção assintomática por *Neisseria meningitidis* e a frequência escolar na escola da aldeia e fora da aldeia

Etnia	Estuda	Estuda	Não se aplica	P
	Aldeia	Fora da aldeia		
Munduruku	1/129 (0,7%)	2/2 (100%)	0/42 (0%)	<0,01
Mura	0/18 (0%)	2/84 (2,3%)	0/2 (0%)	0,650
Mura-Pirahã	-	-	-	-
Total	3/195 (2,6%)	0/18 (0%)	0/3 (0%)	0,759

A Tabela 14 apresenta os dados encontrados na associação entre os grupos infectados e não infectados e o grupo de indígenas que trabalha, estando, portanto, exposto ao contato com outros grupos sociais. Também não foi encontrada associação entre estas variáveis. Identificando-se uma frequência igual de positividade para quem trabalha e para quem não trabalha.

Tabela 14 - Associação entre a infecção assintomática por *Neisseria meningitidis* e trabalho

Etnia	Trabalha			P
	Sim	Não	Não se aplica	
Munduruku	2/67 (3%)	1/54 (0%)	1/132 (0,8%)	0,484
Mura	2/53 (3,8%)	2/68 (0%)	1/85 (1,2%)	0,593
Mura-Pirahã	2/68 (2,9%)	0/4 (0%)	0/36 (0%)	0,594
Total	6/188 (3,2%)	3/126 (2,4%)	2/253 (0,8%)	0,179

A Tabela 15 demonstra os dados encontrados na associação entre os grupos infectados e não infectados e o grupo de indígenas que receberam a vacina meningocócica C conjugada. Aqui, embora não se tenha encontrado, estatisticamente, associação entre estas variáveis. Identificou-se que todos os positivos não haviam sido vacinados.

Tabela 15 - Associação entre a infecção assintomática por *Neisseria meningitidis* e a vacina antimeningocócica conjugada C

Vacina C conjugada			
Etnia	Sim	Não	P
Munduruku	0/1 (0%)	4/258 (1,5%)	1,000
Mura	0/16 (0%)	5/169 (3%)	1,000
Mura-Pirahã	0/36 (0%)	2/70 (2,9%)	0,547
Total	0/53 (0%)	11/543 (2%)	0,611

A Tabela 16 representa os dados encontrados na relação entre os grupos infectados e não infectados e o grupo de indígenas Mura e Munduruku que são tabagistas. Os mura-pirahã não fazem uso de cigarro. Também não foi encontrada positividade entre essas variáveis.

Tabela 16 - Associação entre a infecção assintomática por *Neisseria meningitidis* e o tabagismo

Tabagismo				
Etnia	Sim	Não	Não se aplica	P
Munduruku	1/34 (2,9%)	3/166 (1,8%)	0/26 (0%)	0,528
Mura	0/8 (0%)	4/154 (2,6%)	1/22 (4,5%)	0,774
Mura-Pirahã	-	-	-	-
Total	1/42 (1,8%)	7/320 (2,3%)	1/48 (1,7%)	0,937

As pessoas positivas para a infecção meningocócica (portadores), nas aldeias Mura e Munduruku, residiam em domicílios com, em média, $7,7 \pm 1,7$ moradores, ao passo que as pessoas negativas residiam em casas com, em média, $6,4 \pm 2,4$ moradores ($P > 0,05$).

Mesmo tendo poucos indivíduos imunizados com a vacina C conjugada, todos os portadores não tinham recebido esta vacina.

Nenhuma das variáveis do estudo foi associada à infecção assintomática por *N. meningitidis* (valor- $P > 0,05$), com a exceção das variáveis “reunião social” para os Mura-Pirahã (Tabela 13) e “estudar fora da aldeia” para os Munduruku (Tabela 16).

Entre os portadores de *N. meningitidis*, independentemente da etnia, há um dado em comum: o deslocamento frequente ou diário para fora da aldeia.

Na aldeia São Félix foram identificados 5 portadores de *N. meningitidis* (Tabela 12), dos quais 4 estudavam ou trabalhavam fora, o que os obrigava a se deslocar para fora da aldeia diariamente. Um único portador (M50/4) sem história de deslocamento frequente para fora da aldeia – não estudava ou trabalhava – morava na mesma residência de outro portador (M50/3).

Nos Munduruku foram identificados 4 portadores (Tabela 12), dos quais 2 estudavam fora e retornavam somente nos finais de semana. Um portador (MK13/10) trabalhava na aldeia, porém costumava se deslocar para fora.

Nos Mura-Pirahã os dois portadores tinham histórico de deslocamento para fora da aldeia (Tabela 12), principalmente o agente de saúde (MP13) que viajava para o município de Humaitá ou Manicoré todo mês. O outro portador (MP70) havia se deslocado para tratamento médico e fazia parte do grupo do agente de saúde.

5.7 Doença meningocócica em populações indígenas

No período de 2011 a 2015, segundo dados da Secretaria de Estado da Saúde do Amazonas (SUSAM), foram registrados apenas três casos de doença meningocócica com indicação de ser indígena pela palavra aldeia, escrita no campo logradouro, na ficha de notificação.

No mesmo período no Sistema de Informação da Atenção à Saúde Indígena (SIASI), que é composto de dados primários vindos da atenção primária à saúde prestada pelas Equipes Multidisciplinares de Saúde Indígena (EMSI), há registro de um único caso de doença meningocócica, em criança do sexo masculino, com evolução para óbito.

Destaca-se, porém, que os casos suspeitos da doença meningocócica, ocorridos nas aldeias e notificados pelo município de referência para a vigilância epidemiológica, nem sempre

os pacientes são identificados como indígenas. Embora exista no campo “raça/cor” a opção para identificação do paciente como indígena, nem sempre este campo é preenchido corretamente.

5.8 Conhecimento dos indígenas sobre a meningite

A tabela 17 apresenta o resultado encontrado em relação ao conhecimento dos moradores das aldeias sobre a meningite.

Tabela 17 - Resultado por sexo sobre o conhecimento acerca da meningite

Indígenas que Responderam por etnia			Conhecimento sobre meningite			
			SIM		NÃO	
	Masc	Fem	Masc	Fem	<i>Masc</i>	<i>Fem</i>
Munduruku	56	62	3	1	53	61
Mura	43	74	6	2	37	72
Mura-Pirahã	-	-	-	-	-	-
Total	99	136	9	3	90	133

5.9 Relatos orais sobre a ocorrência de meningite nas aldeias inseridas no estudo

A percepção da doença é conceituada como a maneira que os indivíduos compreendem os diferentes aspectos relacionados à saúde e a doença, tendo como parâmetro as suas experiências individuais e coletivas (Reis 2002). A percepção da doença também inclui a informação que o indivíduo possui sobre a doença, assim como, as possíveis causas e sintomas, a duração e evolução no tempo e potenciais consequências. Quando o indivíduo vivencia algum sintoma, inicia-se um processo de cognição no qual este indivíduo estabelece uma relação com o sintoma e o modelo que possui sobre a doença (Villarinho et al. 2015).

Utilizando este conceito de “percepção” e com base na análise de conteúdo da fala dos indígenas entrevistados, foi possível identificar e categorizar as entrevistas de acordo com os aspectos abordados em relação à meningite e o relato sobre os casos da doença, ocorridos nas

aldeias, segundo a percepção deles. O conteúdo abordado nas falas dos sujeitos foi categorizado em “transmissão da doença”; “sintomas da doença” e “gravidade atribuída à doença”.

No tocante a forma de transmissão, os entrevistados demonstraram total desconhecimento. Na aldeia São Félix, alguns adultos afirmaram que conheciam a doença meningite e relataram a ocorrência de um caso em uma criança de sete anos, em 2014, com evolução fatal, que frequentava a escola, mas não residia na aldeia. O relato sugeria o diagnóstico de doença meningocócica: início abrupto, desenvolvimento de púrpura e desfecho fatal em menos de 24 horas. No entanto, os Mura desconheciam a história natural da doença meningocócica, alguns acreditavam que a doença fosse transmitida por morcegos.

Algumas falas servem para exemplificar essa questão, o indígena Francisco (nome fictício) fez o seguinte relato acerca do ocorrido na escola:

“(…) eu sei que é uma doença muito ruim, que mata mesmo (...) teve aquele caso de uma criança que estudava aqui na escola e era de outra aldeia, disseram que ela teve essa doença, levaram ela pra Manaus e ela morreu, pararam a aula na escola, deram remédio pros alunos, foi uma confusão, toda a aldeia ficou muito assustada (...). Aqui na escola tem muito morcego, dizem que pode ser transmitida por eles (...)

Os indígenas entrevistados não conseguiram descrever todos os sintomas da doença. O cacique e os agentes comunitários de saúde (mura) sabiam, superficialmente, sobre a doença e conseguiram relatar, com mais precisão, que os demais entrevistados, os principais sintomas. Porém, apresentavam muitas dúvidas sobre a forma de transmissão e tratamento. Em comum, todos eles descreveram como sintomas da doença a **“febre alta”, “dor de cabeça e fraqueza”**.

“(…) eu sei que é uma doença muito ruim, que deixa o índio com febre, dor de cabeça, jogado na rede e que mata mesmo (...) aquele menino aqui da escola, teve essa doença, teve muita febre, dor de cabeça forte, ficou fraco, piorou de um dia pro outro, foi pra Manaus e morreu (...)

Os discursos também demonstraram que os entrevistados só tiveram conhecimento da doença na época que ocorreu o caso na escola, antes disso nunca tinham recebido informações sobre meningite. O agente de saúde fez o seguinte relato:

“Eu nunca tinha ouvido falar nesta doença, não sabia o que era meningite, mas teve esse caso da escola, da criança que teve essa doença e morreu, vieram aqui dá remédio para os alunos, pro professor e aí explicaram alguma coisa sobre a doença, mas, não sei como pega não (...).

Os Mundurucus entrevistados também desconheciam a história natural da doença. Os Agentes comunitários de saúde afirmaram desconhecer a forma de transmissão e apenas identificaram dois sintomas relacionados com a doença: febre alta e dor de cabeça.

Nesta aldeia apenas o cacique e sua esposa afirmaram que sabiam o que era meningite. Dona Maria (nome fictício) relatou que muitos anos atrás, sua cunhada adoeceu e morreu, rapidamente, em Manaus de uma doença febril e que se descobriu depois ser meningite.

“(...) eu sei sim o que é essa doença, minha cunhada morreu disso, ela teve uma febre grande, doía à cabeça, o corpo dela todo, em dois dias ficou mal, só ficava deitada, de noite ela ficou ruim, ruim, e não tinha como levar de noite para Nova Olinda, levaram noutro dia, bem cedo (...) não deu jeito, levaram para Manaus, até de avião, e não deu jeito ela morreu (...). Passou uns dias e veio uns enfermeiros de Nova Olinda e deram remédios para as pessoas da casa dela (...).

Identificou-se em todas as falas o reconhecimento de que a meningite é uma doença grave e que pode levar, rapidamente, a morte e que, portanto, todos os entrevistados afirmaram sentirem medo da doença ocorrer na aldeia. No depoimento do agente indígena de saúde Mário (nome fictício), essa questão foi assim explicitada:

“A meningite é uma doença perigosa que pode ter a cura, mas também pode levar a morte e para obter essa cura tem que levar para algum médico pra ver se tem ou não a doença... tenho medo porque aqui na aldeia a gente não tem enfermeiro, nem médico tem que levar pra Autazes e quando é doença feia, grave, tem que mandar pra Manaus, até chegar lá o índio já morreu (...).”

Observa-se que os depoimentos acima comprovam a ocorrência de casos da DM nas aldeias São Félix e Fronteira. O conhecimento da doença está ligado a uma situação trágica vivenciada por familiar ou membro da aldeia. Nenhum entrevistado relatou ter obtido conhecimento sobre a meningite através de campanhas educativas ou de treinamentos sobre o tema. No entanto, o relato desses casos demonstra que caso de meningite, inclusive com óbito, vem ocorrendo nestas aldeias sem o devido registro no SIASI (sistemas de informação da saúde indígena).

Na aldeia Pirahã do Maicí os indígenas desconheciam completamente a doença e não houve nenhum relato de caso.

6. DISCUSSÃO

Neste estudo encontramos uma prevalência de portadores de *N. meningitidis* em torno de 2% (1,5% - 2,4%), a qual pode ser considerada baixa. Esse resultado se compara com a taxa de portadores descrita (3%; 2/79) para indivíduos sem contato com caso de doença meningocócica, em uma comunidade do Lago de Coari, zona rural do município de Coari, no estado do Amazonas (Barroso & Silva 2007).

A prevalência de portadores varia de 5% a 15% na população em geral (Greenfield *et al.*, 1971, Bóia 1987, Barroso 1994, Caugant *et al.*, 1988). Contudo, a taxa de infecção assintomática apresenta grande variação quando grupos específicos são estudados. Nos contatos íntimos de pacientes, populações confinadas e ao final de períodos epidêmicos a taxa de portadores pode alcançar de 30% a 90% (Glover, 1918, Andrade *et al.* 1986^a, Greenwood, 1991, Caugant *et al.*, 1992, Barroso 1994).

A prevalência de portadores de *N. meningitidis* nas etnias indígenas investigadas pode ter sido menor do que a verdadeira prevalência. Isto pode ter sido resultado das perdas, ou seja, da proporção dos indivíduos que se recusaram a participar da avaliação. Na aldeia de etnia mura houve uma perda de 19% e na de etnia Pirahã de 37%. Nas duas etnias as maiores perdas foram no grupo de adolescentes, onde se espera encontrar as maiores taxas de portadores. Na aldeia de etnia mura as perdas ocorreram, principalmente, pela ausência do participante no momento da avaliação. Na de etnia pirahã foi por recusa em participar da avaliação. No entanto, pelas dificuldades de comunicação e das diferenças culturais, achamos que o número de participantes de etnia pirahã foi maior do que esperávamos.

Devido ao modo de vida e a frequência de deslocamento da aldeia para aglomerados urbanos, é possível imaginar que a prevalência de portadores de *N. meningitidis* entre os mura seja maior do que a estimada. Alternativamente, um aumento do número de participantes no grupo dos pirahã poderia acarretar em maior número de indivíduos não colonizados e, conseqüentemente, uma menor prevalência de portadores.

Anote-se, porém, que a prevalência de portadores na aldeia de etnia Munduruku deve estar próxima da real prevalência de *N. meningitidis*, onde apenas dois habitantes não foram examinados com *swab*. Entretanto, isto não significa que o índice de infecção assintomática possa ser extrapolado para outras populações indígenas.

A prevalência de portadores de *N. meningitidis* apresenta variações em um país e entre países, e entre grupos étnicos. Igualmente, a distribuição dos sorogrupos dos isolados de portadores varia de acordo com a região geográfica, além de mudar ao longo do tempo. Estudos recentes envolvendo, principalmente, estudantes adolescentes têm reportado taxas de infecção

assintomática de *N. meningitidis* entre 1,6% e 10% na América Latina (Espinosa de los Monteros et al. 2009, Rodriguez et al. 2014, Cássio de Moraes et al. 2015, Moreno et al. 2015, Nunes et al. 2016, Weckx et al. 2017), 3% e 7% na América do Norte (Kellerman et al. 2002, Harrison et al. 2015), 6% e 35% na Europa (MacLennan et al. 2006, Ala'aldeen et al. 2011, Ibarz-Pavón et al. 2011, Jounio et al. 2012, Delbos et al. 2013, Cleary et al. 2016) e 3% e 6% na África (MenAfriCar 2015, Bårnes et al. 2016).

Apesar da importância da doença meningocócica em populações de indígenas poucos estudos de portadores de *N. meningitidis* foram desenvolvidos, por exemplo, durante surtos da doença (Pearce et al. 1995, Mulhall et al. 2016). A prevalência de portadores em indígenas da região de Queensland, Austrália, durante um surto de doença meningocócica causada por *N. meningitidis* do sorogrupo C, foi de 8,4% (22/261). Do total de portadores, apenas 3% (8/261) estavam infectados por bactérias expressando a cápsula de polissacarídeos do sorogrupo C e, destes, 2% (6/261) pela cepa epidêmica (Pearce et al. 1995).

Mais recentemente, durante um surto de doença meningocócica pelo sorogrupo B em uma minoria étnica da Irlanda – conhecida como ciganos ou famílias de viajantes irlandeses – a prevalência de portadores foi investigada (Mulhall et al. 2016). Naquela população a investigação com *swab* faríngeos resultou num índice de portadores de 13,4% (15/112), sendo que 11,6% (13/112) estavam colonizados por *N. meningitidis* do sorogrupo B.

A relação de comensalismo entre *Neisseria* e humanos parece existir em diferentes regiões geográficas, grupos étnicos e estilos de vida. No entanto, a maioria dos estudos sobre microbiomas orais foram realizados em população de caucasianos ou asiáticos (Liu et al. 2015). Enquanto isso, um estudo interessante, utilizando a técnica de piro-sequenciamento, investigou a microbiota da cavidade oral de indígenas, da etnia Guahibo, de áreas remotas da região amazônica da Venezuela (Contreras et al. 2010). Dos quatro filos predominantes encontrados se destacava o *Proteobacteria*. Embora os gêneros detectados nos ameríndios fossem substancialmente menos diversos do que em não ameríndios, *Neisseria* foi o gênero predominante entre o filo *Proteobacteria*.

Todos os portadores identificados neste estudo eram adolescentes ou adultos, com idades entre 13 e 33 anos. Igualmente, um estudo de portador realizado em uma comunidade do Lago de Coari, no estado do Amazonas, identificou a maioria dos portadores entre adolescentes e adultos (Barroso & Silva 2007).

Os estudos transversais de portadores de *N. meningitidis* na África mostraram que o índice de infecção foi consistentemente mais elevado em crianças de 5 a 14 anos, com taxas de portadores aumentadas entre contatos íntimos de pessoas com a doença, sugerindo que a transmissão dentro do grupo familiar é importante. As crianças menores de 5 anos foram o

grupo etário que mais frequentemente adquiriu a infecção assintomática de outros membros da família (MenAfriCar 2016).

Estudos realizados na Europa e Américas mostraram que as taxas de portadores são muito baixas nos primeiros anos de vida, depois aumentam acentuadamente nos adolescentes e atingem um pico entre 20 e 24 anos de idade. As taxas de portadores diminuem para menos de 10% nos adultos acima de 30 anos (Barroso 1994, Caugnat et al. 2007, Delbos et al. 2013).

A baixa prevalência em crianças neste estudo não se deve a uma “reação cruzada” da vacina conjugada C, pois a população avaliada apresentou uma baixa cobertura vacinal. A maior cobertura vacinal foi encontrada na aldeia Pirahã do Maici, e mesmo assim foi de apenas 32%.

A vacina antimeningocócica conjugada C consta do calendário do Programa Nacional de Imunização (PNI) desde 2010, no entanto, a maioria dos indígenas na idade vacinal, nas três aldeias investigadas, não recebeu nenhuma dose desta vacina. É preciso atentar para esta realidade, a qual indica a vulnerabilidade daquelas pessoas para a doença meningocócica, uma emergência médica com um alto potencial fatal.

A investigação do estado de portador de *N. meningitidis* durante a introdução da vacina C conjugada, juntamente com a vigilância contínua da doença em países onde as vacinas foram introduzidas, demonstrou a indução de imunidade de rebanho. Além de induzir forte proteção individual, a vacina C conjugada protege a população, incluindo indivíduos não vacinados, por interferir no estado de portador e, conseqüentemente, interromper a transmissão do sorogrupo alvo. A magnitude desse efeito pode ser atribuída à inclusão de adolescentes, entre os quais ocorre a maioria da transmissão de *N. meningitidis*, na campanha de imunização. Portanto, estudos de portadores fornecem uma maneira adicional de monitorar a eficácia dos programas de imunização, além de indicar as estratégias de imunização mais eficientes (Caugant & Maiden 2009).

O número de portadores de *N. meningitidis* do sexo masculino foi maior nas aldeias de etnia mura e pirahã. Porém, na aldeia de etnia munduruku havia mais portadores do sexo feminino. Normalmente, um número maior de portadores é descrito em pessoas do sexo masculino (Barroso 1994, Kellerman et al. 2002, Caugnat et al. 2007, Delbos et al. 2013, Moreno et al. 2015). Porém, o inverso também já foi observado, com um número maior de portadores em mulheres do que em homens (Nunes et al. 2016)

Todas as amostras de *N. meningitidis* isoladas dos portadores deste estudo expressavam o polissacarídeo capsular do sorogrupo B. Uma investigação de portadores na zona rural de Coari, no estado do Amazonas, identificou apenas portadores de *N. meningitidis* do sorogrupo B (Barroso & Silva 2007).

Os estudos que investigaram a infecção assintomática por *N. meningitidis* mostraram que há variações geográficas tanto na prevalência como na distribuição dos sorogrupos, mesmo dentro de uma área pequena (Bårnes et al. 2016). De modo que é possível encontrar uma baixa prevalência de *N. meningitidis* e uma maior proporção de bactérias encapsuladas. Alternativamente, pode haver uma alta prevalência de portadores de *N. meningitidis* não grupáveis, um indicativo de que a cápsula bacteriana não é um requisito para a transmissão da bactéria de pessoa para pessoa (Claus et al. 2002).

Dentre os isolados de portadores, *N. meningitidis* expressando o sorogrupo capsular B é o mais freqüente em vários estudos na Europa e nas Américas (Bóia 1987, Barroso 1994, Tzanakaki et al. 2006, Ibarz-Pavón et al. 2011, Jounio et al. 2012, Delbos et al. 2013, Harrison et al. 2015, Mulhall et al. 2016, Nunes et al. 2016, Moura et al. 2017). Como mencionado anteriormente, a distribuição dos sorogrupos pode variar entre países e dentro do país. Dois estudos nas Américas mostrou a prevalência do sorogrupo Y entre portadores de *N. meningitidis* nos Estados Unidos e Colômbia (Kellerman et al. 2002, Moreno et al. 2015). No Continente Africano, mais recentemente, tem se demonstrado uma maior proporção de portadores dos sorogrupos W e X (MenAfriCar 2015, Bårnes et al. 2016).

Apesar dessa conhecida diversidade na distribuição geográfica dos sorogrupos, o sorogrupo C é isolado com pouca freqüência de portadores em diferentes regiões geográficas (Boia 1987, Caugant et al. 2007, Caugant & Maiden 2009, Nunes et al. 2016), mesmo durante surtos de doença meningocócica por este sorogrupo (Ronne et al. 1993, Pearce et al. 1995).

O tratamento dos portadores, com o antimicrobiano azitromicina, não foi realizado para avaliar a eficácia desta droga, o que já era conhecido (CDC 2008). Mas, devido à demora que teríamos para identificar as linhagens genéticas dos isolados, apesar de que a maior probabilidade fosse de se identificar cepas com pouco poder de causar doença invasiva. Os povos indígenas são considerados de alto risco para o desenvolvimento de doença invasiva por bactérias capsuladas, tais como as que já citamos acima.

Apesar de indivíduos portadores não serem considerados em risco para desenvolverem doença invasiva por *N. meningitidis*, não era possível excluir a possibilidade de pessoas susceptíveis dentre os indivíduos com o exame com *swab* negativo. Portanto, achamos que não seria prudente permitir a disseminação de uma bactéria com poder de causar doença, potencialmente fatal, em pessoas residindo em áreas remotas e com difícil acesso a serviço de saúde. Assim todos os portadores foram tratados com azitromicina, uma droga prescrita em dose única, por via oral, e considerada segura para o uso em gestantes e crianças pequenas (CDC 2008). E neste estudo, o uso da medicação e se mostrou eficaz para a eliminação do estado de portador.

Todas as cepas de portadores das três etnias foram sensíveis aos antibióticos testados, um resultado semelhante ao descrito em outro estudo do Amazonas envolvendo amostras isoladas de portadores (Barroso & Silva 2007). *N. meningitidis* é sensível ou apresenta baixa frequência de resistência aos antimicrobianos usados para o tratamento da doença meningocócica ou a quimioprofilaxia de casos secundários. A resistência à penicilina, utilizada para o tratamento da doença invasiva, descrita em nosso meio fica abaixo de 10%. A resistência à rifampicina, utilizada para a quimioprofilaxia, raramente é descrita (Barroso & Silva 2007, Silva 2016).

Anote-se, porém, que nenhum dos estudos de portadores recentes apresentados aqui realizou testes de sensibilidade aos antimicrobianos. Os trabalhos mais antigos, normalmente, também não traziam esta informação, provavelmente devido à falta de critérios de resistência aos antimicrobianos de interesse e de padronização do método de testagem (Barroso 1994).

O resultado da genotipagem das amostras de *N. meningitidis*, sorogrupo B, isoladas dos portadores, revelou a presença de três STs, sendo que dois eram novos. O ST-11406, sem complexo clonal definido (-), foi identificado pela primeira vez dentre isolados de casos de doença meningocócica no Amazonas; há um único isolado descrito (Silva 2016). O ST-13110 (-) é um novo ST, também, sem um complexo clonal definido. Já o ST-13111 é um novo ST pertencente ao complexo clonal 1136 (cc1136).

As cepas isoladas dos indígenas não estão relacionadas a um complexo clonal de cepas virulentas, previamente descritas (Caugant & Maiden 2009). De fato, mais de um terço das cepas isoladas de portadores não pode ser designado a um complexo clonal conhecido. Ademais, as cepas de portadores estão, normalmente, relacionadas a linhagens genéticas distintas daquelas associadas à doença invasiva (Caugant et al. 2007). A colonização e a duração do estado de portador dependem das propriedades da cepa adquirida, mais, nem todas as cepas de *N. meningitidis* possuem a mesma propensão para estabelecer uma relação comensal com um determinado hospedeiro.

O cc1136 inclui vários STs na maioria isolados de portadores, segundo uma pesquisa na plataforma MLST (<http://www.mlst.net/>). As cepas depositadas na plataforma na maioria eram não grupáveis, ou expressavam os sorogrupos B, W ou X. Cepas do cc1136 já foram identificadas em estudos de portadores na Grécia, Inglaterra, França, Colômbia e Brasil (Tzanakaki et al. 2006, Ibarz-Pavón et al. 2011, Delbos et al. 2013, Moraes et al 2015, Moreno et al. 2015, Moura et al. 2017).

O ST-13111 foi encontrado em todas as áreas do estudo, enquanto o ST-13110 foi identificado apenas na aldeia Fronteira, de etnia Munduruku. Essas observações sugerem que esses novos STs podem ter emergido naquelas regiões. Contudo, a falta de estudos de

portadores na região amazônica indica que devemos ter prudência ao considerar esta possibilidade. Resultado semelhante foi encontrado ao se estudar o estado de portador de *N. meningitidis* em quatro localidades de um distrito ao sul da Etiópia. Os STs mais frequentes foram encontrados em todas as áreas de estudo, enquanto a maioria dos novos STs descobertos foi encontrada apenas em uma localidade. Alguns poucos novos STs foram descobertos em uma segunda localidade (Bârnès et al. 2016).

A comparação das taxas de positividade para *N. meningitidis* de acordo com algumas exposições relacionadas a comportamentos sociais não demonstrou diferenças estatisticamente significativas. Desta forma, foram comparadas as taxas de positividade entre pessoas que frequentam e não frequentam reuniões sociais, ou seja, ambientes com aglomeração humana, não se observando diferenças significativas. Da mesma forma, o fato de trabalhar ou estudar não se correlacionou à positividade para infecção assintomática por *N. meningitidis*. Porém, na aldeia Munduruku e pirahã “estudar” ou se “deslocar” para fora da aldeia esteve associado à positividade, ou seja, estar colonizado por *N. meningitidis*. De fato, a maioria dos portadores de *N. meningitidis* tinha um histórico de sair da aldeia com frequência.

Observou-se que as pessoas positivas residiam em domicílios com maior número de habitantes, mas este resultado não foi estatisticamente significativo. O uso de álcool ou tabaco, também, não se correlacionou à positividade. É importante observar que a prevalência geral da infecção assintomática por *N. meningitidis* foi baixa na população estudada, o que dificultou a análise bivariada para avaliação de fatores associados à infecção, nas três etnias, reduzindo o poder estatístico para as comparações.

A colonização da nasofaringe por *N. lactamica* foi encontrada em cerca de 6% dos indígenas examinados com *swab* na aldeia de etnia mura, sendo que a maioria eram crianças (75%); 67% eram do sexo masculino. No citado estudo de portadores na região do Lago de Coaria, a colonização por *N. lactamica* foi encontrada 9% (7/79) dos indivíduos investigados na vila; 71% (5/7) tinham entre 1 e 10 anos de idade (Barroso & Silva 2007). A prevalência de portadores de *N. lactamica* de acordo com o sexo é variável, mas há uma tendência de ser mais frequente o isolamento desta bactéria em homens do que em mulheres (Barroso 1994, Bennett et al. 2005, Kristiansen et al. 2012, Bârnès et al. 2016).

A prevalência de portadores de *N. lactamica*, em diferentes estudos, varia de 5% a 30%. Apesar da variação no índice de infecção os estudos descrevem uma maior prevalência em crianças menores de dois anos. A colonização do trato respiratório superior é identificada em lactentes, logo após o nascimento. A taxa de portadores atinge seu pico entre 1 e 2 anos após o nascimento e, a partir daí, declina com a idade para um nível de menor que 5% na adolescência. (Blakebrough et al. 1982, Cartwright et al. 1987, Barroso 1994, Bennett et al. 2005, Barroso

&Silva 2007, Kristiansen et al. 2012, MenAfriCar 2015, Bårnes et al. 2016, Diallo et al. 2016, Mulhall et al. 2016). A alta prevalência de portadores de *N. lactamica* em crianças menores de dois anos, relatada nos estudos, pode ser uma consequência do alto consumo de leite pelas crianças e a capacidade de *N. lactamica* para fermentar a lactose (Griffiss et al. 1987).

Estudo longitudinal forneceu algumas informações interessantes sobre a transmissão dentro da família, sugerindo que os lactentes são mais propensos a adquirir *N. lactamica* dos irmãos e de outras crianças do que dos seus pais. Nenhuma das cepas de *N. lactamica*, caracterizadas por MLST, isoladas dos pais foi identificada nos filhos. Algumas crianças compartilharam cepas idênticas com os irmãos, mas nenhuma delas compartilhou cepas idênticas com seus pais (Bennett et al. 2005).

A infecção por *N. lactamica* tem sido investigada em diferentes regiões do mundo e, invariavelmente, os resultados descrevem uma alta taxa de portadores em lactentes e crianças pequenas do que em adultos, ou seja, é mais frequente em grupos etários com baixa prevalência de portadores assintomáticos de *N. meningitidis* e vice-versa. À medida que a infância avança o índice de portador de *N. lactamica* se torna menos frequente, enquanto o de *N. meningitidis* se torna mais frequente (Bóia 1987, Cartwright et al. 1987, Barroso 1994, Bennett et al. 2005, Kristiansen et al. 2012).

A colonização da nasofaringe por *N. lactamica* tem sido implicada com o desenvolvimento de imunidade natural relacionado com a idade contra *N. meningitidis* (Gold et al. 1978). A infecção por essa bactéria comensal pode ser responsável pelo aumento da imunidade à doença meningocócica, a qual ocorre com maior frequência durante a infância, quando as taxas de portadores de *N. meningitidis* são baixas. Ademais, crianças anteriormente colonizadas por *N. lactamica*, raramente, desenvolvem doença invasiva por *N. meningitidis* durante epidemias de doença meningocócica (Griffiss et al. 1987).

N. lactamica não expressa uma cápsula, porém vários componentes da membrana externa, como as proteínas, são semelhantes àqueles presentes em *N. meningitidis*. Essa observação levou à sugestão de que a célula ou componentes da membrana externa da bactéria podem ser constituintes potenciais de novas vacinas meningocócicas (Oliver et al. 2002). Apesar do interesse no estudo dessa bactéria para o desenvolvimento de vacinas meningocócicas, os mecanismos responsáveis pela variação da infecção por *N. lactamica* e *N. meningitidis* relacionada com a idade não são bem compreendidos.

As evidências indicam que a infecção da nasofaringe por *N. lactamica* pode inibir a infecção por *N. meningitidis*, mais, um estudo recente mostrou que a inoculação de *N. lactamica* na orofaringe pode tanto interromper ou inibir a colonização como proteger contra uma nova aquisição de *N. meningitidis* (Deasy et al. 2015). Essa competição pela aderência às células da

faringe entre essas duas bactérias já havia sido anteriormente sugerida em experimento com células oroepiteliais humanas “*in vitro*” (Andrade et al. 1986^b).

A maior prevalência de portadores *N. meningitidis* e *N. lactamica* em indígenas da aldeia São Félix, de etnia mura, sugere que a frequência do deslocamento da aldeia para áreas urbanas é um importante fator para a aquisição do estado de portador para ambas as espécies. No entanto, estudos longitudinais se fazem necessários para melhor entendimento da epidemiologia e ecologia da infecção por *N. meningitidis* e *N. lactamica* naquelas populações, a fim de investigar a dinâmica de transmissão e a duração do estado de portador.

No Amazonas, assim como em outras partes do Brasil, a doença meningocócica é um grave problema de saúde pública. No entanto, foram notificados apenas 03 casos da doença em populações indígenas no Estado no período de 2010 a 2015 (SINAM, 2017) o que pode indicar uma subnotificação da doença, considerando que os casos suspeitos são, imediatamente, transferidos da aldeia para os municípios de referência e para Manaus e não são identificados como indígenas na ficha de notificação. Apesar de existir campo próprio na ficha de notificação (Anexo D) para indicar a ocorrência da doença meningocócica em indígenas, este normalmente não é preenchido, e quando há preenchimento não é digitalizado devido à falta deste campo no banco de dados da vigilância. Assim, alguns casos registrados como zona rural devem corresponder à população indígena.

Os indígenas das etnias Mura e Munduruku relataram a ocorrência de casos de meningite na aldeia, identificando alguns sintomas da doença, reforçando a hipótese de que casos da doença estão ocorrendo sem a devida notificação.

O Sistema de informação da saúde indígena também apresenta limitações. A falta de informatização nas aldeias e Polos-Base, a descontinuidade da assistência à saúde nas aldeias, a não permanência das equipes de saúde e a rotatividade de profissionais, são problemas que afetam a implementação do sistema que não está interligado aos demais sistemas de informações do SUS.

Esperamos que este tudo desperte o interesse daqueles envolvidos com a assistência à saúde, vigilância epidemiológica, pesquisa científica, para a importância da doença meningocócica, assim como outras doenças por bactérias capsuladas e de transmissão respiratória, nas populações indígenas do Amazonas.

7 PERSPECTIVAS

Esperamos que estes resultados sirvam para abrir um debate sobre a importância de se estudar a infecção por *N. meningitidis* em povos indígenas, assim como outras doenças infecciosas causadas por bactérias capsuladas, como *H. influenzae* e *S. pneumoniae*.

A partir deste estudo é possível fazer uma análise crítica sobre as falhas do sistema de vigilância epidemiológica e da estratégia de imunização contra a doença meningocócica, uma emergência médica que expõe a dificuldade e o desafio para o seu controle em áreas remotas.

No sentido de contribuir com a melhoria do sistema de vigilância epidemiológica, estamos discutindo com o DSEI/MAO a inclusão do tema da meningite nos cursos voltados para os agentes indígenas de saúde e demais profissionais de saúde, assim como, a elaboração de uma cartilha sobre o tema.

8 CONCLUSÕES

A infecção assintomática por *N. meningitidis* foi identificada, apresentando baixa prevalência na população indígena avaliada neste estudo. Todos os isolados de *N. meningitidis* de portadores eram capsulados: sorogrupo B.

A genotipagem de *N. meningitidis* identificou novos tipos sequenciados (STs), os quais não se incluem dentre as cepas hiperinvasivas.

A infecção por *N. lactamica* foi identificada somente na aldeia de etnia mura, onde as crianças se deslocam com frequência para fora da aldeia.

As amostras se mostraram sensíveis aos antimicrobianos usados na prática clínica tanto para o tratamento da doença invasiva como do estado de portador.

Foi encontrada uma maior prevalência de portadores *N. meningitidis* e *N. lactamica* em indígenas da aldeia São Félix, de etnia mura. O constante deslocamento dos indígenas para áreas urbanas contribuiu para o estado de portador para ambas as espécies.

Os indígenas desconhecem a doença meningocócica ou a meningite, seu mecanismo de transmissão e tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albert B. Associações Indígenas e desenvolvimento sustentável na Amazônia Brasileira. In: Instituto Sócio ambiental. Povos Indígenas no Brasil. 1996-2000. São Paulo. 2000.

Arnaud E. O índio e a expansão nacional. Belém: Edições CEJUP. 1989.

Athias R, Machado M. A saúde indígena no processo de implantação dos Distritos Sanitários: temas críticos e propostas para um diálogo interdisciplinar. Cadernos de Saúde Pública. P. 425-431. 2001.

Albrecht H, Ghon A. 1901. Ueber die Aetiologie und pathologische Anatomie der meningitis cerebrospinalis epidêmica. Wien. Klin. Wochschr. 14, 984-996.

Andrade JG, Cavalcante MAM, Oliveira AM, Zanini LA, Calil F. 1986^a. Prevalência de portador de *Neisseria meningitidis* em uma comunidade fechada. **Rev. Goiana Med** 32:67-72.

Andrade JRC, Marques MC, de Santa Rosa MR. 1986^b. Nasal secretions of *Neisseria lactamica* carriers have an inhibitory effect on *Neisseria meningitidis* attachment to human oroepithelial cells. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 81:453-458.

Ander-Egg E. 1978. Introducción a las técnicas de investigación social: para trabajadores sociales. 7.ed. Buenos Aires: Humanitas.

Arnaud E. Os índios Munduruku e o Serviço de Proteção aos Índios. In: -----. O índio e a expansão nacional. Belém: Cejup, 1989. p. 203-62. Publicado originalmente no Boletim do MPEG, Antropologia, Belém, n.s., n. 54, dez. 1974.

Ala'aldeen DA, Oldfield NJ, Bidmos FA, Abouseada NM, Ahmed NW, Turner DP, Neal KR, Bayliss CD. 2011. Carriage of meningococci by university students, United Kingdom. **Emerg Infect Dis** 17:1762-3.

Alamro M, Bidmos FA, Chan H, Oldfield NJ, Newton E, Bai X, Aidley J, Care R, Mattick C, Turner DP, Neal KR, Ala'aldeen DA, Feavers I, Borrow R, Bayliss CD. 2014. Phase variation mediates reductions in expression of surface proteins during persistent meningococcal carriage. **Infect Immun** 82: 2472-2484.

Barth F. Os grupos étnicos e suas fronteiras. Do original "Introduction". Ethnic groups and boundaries. Bergen-Oslo/Boston: Universitets Forlaget/Little Brown, 1969.

Bittencourt M, Toledo M, Argentino S, Oliveira L. Acre, Rio Negro e Xingu. A formação indígena para o trabalho em saúde. Associação Saúde Sem Limites, 2005.

BRASIL, 1988. Constituição (1988). Constituição (da) República Federativa do Brasil: promulgada em 05 de outubro de 1988, DF: Senado Federal.

BRASIL/PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA, 1990. Lei 8.142 de 28 de dezembro de 1990. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências.

BRASIL/Presidência da República. Lei número 9.836 de 23 de setembro de 1999. Dispõe sobre a aprovação da Política de Saúde Indígena.

Broyne P, Herman J, Schoutheete M. Dinâmica da Pesquisa em Ciências Sociais. Editora Francisco Alves: 2ª edição, tradução de Ruth Joffily, prefácio de Jean Ladièri. 1977.

Barroso DE. 1994. Epidemiologia e controle da infecção por *Neisseria meningitidis* em famílias de pacientes com doença meningocócica internados no Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião. Orientadores: Claude A. Solari & Susie A Nogueira. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz. 168 p. Dissertação. (Mestrado em Medicina Tropical).

Barroso DE, de Carvalho DM, Nogueira SA, Solari CA. 1998. Doença meningocócica: epidemiologia e controle dos casos secundários. *Rev Saúde Pública* 32:89-97.

Barroso DE, Silva LA. 2007. *Neisseria meningitidis*: A neglected cause of infectious haemorrhagic fever in the amazona rain forest. *Braz J Infect Dis* 11:598-602.

Barroso DE, Carvalho DM, Casagrande ST, Rebelo MC, Soares V, Zahner V, Solari CA, Nogueira AS. 2010. Microbiological epidemiological history of meningococcal disease in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis* 4: 238-247.

Barroso DE, Castiñeiras TMPP, Freitas F, Marsh JW, Krauland MG, Tulenko MM. 2013. Three Outbreak-causing *Neisseria meningitidis* Serogroup C Clones, Brazil. *Emerg Infect Dis* 19: 1847-1850.

Barth F. 1969. Ethnic Groups and Boundaries: The Social Organization of Culture Difference edited by Fredrik Barth, London: Allen & Unwin.

Bardin L. 1977. Análise de Conteúdo. Lisboa: Edições 70.

Barnes GK, Kristiansen PA, Beyene D, Workalemahu B, Fissiha P, Merdekios B, Bohin J, Prèziosi Marie-Pierre, Aselfa A, Caugant DA. 2016. Prevalence and epidemiology of meningococcal carriage in southern Ethiopia prior to implementation of MenAfriVac, a conjugate vaccine. *BMC Infectious Diseases* 16:639

Bastien, R., Lewis, T. B.; Hawkes, J. E; Quackenbush, J. F.; Robbins, T. C; Palazzo, J.; Perou, C. M.; Bernard, P. S. 2008. High-throughput amplicon scanning of the TP53 gene in

Bennett JS, Griffiths DT, McCarthy ND, Sleeman KL, Jolley KA, Crook DW, Maiden MC. 2005. Genetic diversity and carriage dynamics of *Neisseria lactamica* in infants. *Infect Immun* 73: 2424-2432.

Bennett JS, Jolley KA, Earle SG, Corton C, Bentley SD, Parkhill J, Maiden MC. 2012. A genomic approach to bacterial taxonomy: an examination and proposed reclassification of species within the genus *Neisseria*. *Microbiology* 158:1570-1580.

Biaukula VL, Tikoduadua L, Azzopardi K, Seduadua A, Temple B, Richmond P, et al. Meningitis in children in Fiji: etiology, epidemiology, and neurological sequelae. 2012. *J Infect Dis* 16:289-295.

- Bittencourt M, Toledo ME, Argentino S, Oliveira LSS. 2005 Acre, Rio Negro e Xingu: a formação indígena para o trabalho em saúde. SP: Associação Saúde Sem Limites.
- Blakebrough IS, Greenwood BM, Whittle HC, Bradley AK, Gilles HM. 1982. The epidemiology of infections due to *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in a Northern Nigerian community. *J Infect Dis* 146: 626-637.
- Bliss EA, McClaskey WD, Long PH. 1934. A study of pneumococcus carriers. *J Immunol* 27: 95.
- Bóia MN. 1987. Estudo da prevalência de portadores de *Neisseria meningitidis* e *Neisseria lactamica* em crianças faveladas atendidas em Unidade Sanitária na Cidade do Rio de Janeiro. Orientador: Léa Camillo Coura. Rio de Janeiro: UFRJ/ Faculdade de Medicina. 150 p. Dissertação. (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias).
- Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, De Wals P, Echániz-Aviles G, Findlow J, Head C, Holt D, Kamiya H, Saha SK, Sidorenko S, Taha M-K, Trotter C, Vázquez Moreno JA, von Gottberg A, Sáfiadi MAP; behalf of the Global Meningococcal Initiative. 2017. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection, *Expert Review of Vaccines*, 16:4, 313-328.
- Bouquette MT, Marcos C, Saez-Nieto JA. 1986. Characterization of *Neisseria polysaccharea* sp. nov. (Riou, 1983) in previously identified noncapsular strains of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol* 23: 973-975.
- Brasil. Ministério da Saúde. Estrutura Regimental do Ministério da Saúde. Decreto nº 7.336 de 19 de outubro de 2010. Brasília/DF. 2011.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). Conheça a Secretaria – Sesai [internet]. Brasília (DF). [acesso em 2016 out 22]. Disponível em <<http://u.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/secretaria-sesai>>.
- Braz RM, Duarte EC, Tauil PL. Caracterização das epidemias de malária nos municípios da Amazônia Brasileira em 2010. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 29(5):935-944, mai, 2013
- Broome CV. 1986. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 18 (suppl. A):S25-34.
- Butler J.E.F. Kadonaga J.T. (2001) Enhancer–promoter specificity mediated by DPE or TATA core promoter motifs. *Genes & Dev.* 15:2515–2519.
- Brandtzaeg, P. 2006. Pathogenesis and pathophysiology of invasive meningococcal disease. In: Frosch M, Maiden CJ (eds) Handbook of meningococcal disease. Wiley-VCH, Weinheim, pp 427–480.
- Cardoso de Oliveira RA. Sociologia do Brasil Indígena. Rio de Janeiro e Brasília: Tempo Brasileiro: Editora UNB. 1978 [1968].
- Cardoso de Oliveira RA. O Trabalho do Antropólogo: Olhar, Ouvir, Escrever. In: *O Trabalho do Antropólogo*. Brasília: Paralelo 15, pp. 168-88. 1998.

Cardoso de Oliveira RA. Ação Indigenista, etnicidade e diálogo interétnico. Estudos Avançados, São Paulo, v. 14, n. 40. 2000.

Cagliardi JM. O Índigena e a República. São Paulo: Hucitec, 1989.

Cunha MC. *Os direitos do Índio (Ensaios e Documentos)*. São Paulo: Editora Brasiliense. 1987

Coimbra Jr., CEA, Santos RV. Cenários e Tendências da Saúde e da Epidemiologia dos Povos Indígenas no Brasil. In: Epidemiologia e Saúde dos Povos Indígenas no Brasil. Coimbra Jr. CEA, Santos RV, Escobar AL. (Orgs.). Editora FIOCRUZ/ABRASCO. 2003.

CIMI/Conselho Indigenista Missionário. Saúde indígena: documento final do Encontro Nacional de Saúde do Cimi. 2001.

CHAVES, M. B. G.; CARDOSO, A. M.; ALMEIDA. C. Implementação da Política de Saúde Indígena no Pólo Base de Angra dos Reis – Rio de Janeiro – Brasil: Entraves e perspectivas. Cadernos de Saúde Pública, V. 22 (02): 295-305. Rio de Janeiro. 2006

CONFALONIERI, U. & MARINHO, D. P. As Populações Indígenas no Brasil. In: CONFALONIERI, U. E. C.; VERAÍ, C. B. L.; MARINHO, D. P.; REGIONATTO, D. *Saúde de Populações Indígenas: Uma Introdução para profissionais de saúde*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ENSP, 1993.

CRUZ, A. K. S. Relatório Técnico do Diagnóstico Sóciodemográfico Participativo da população Sateré-Mawé da comunidade Saterê-Mawé das áreas indígenas Andirá-Marau (municípios de Barreirinha, Parintins e Maués) e Koatá-Laranjal (município de Borba). 2003.

CUNHA, M. Os direitos do Índio: ensaios e documentos. São Paulo: Brasiliense, 1987.

Cartwright KAV, Stuart JM, Jones DM, Noah ND. 1987. The Stonehouse survey: nasofaringeal carriage of meningococci and *N. lactamica*. *Epidemiol Infect* 99: 591-601.

Cartwright KAV, Jones DM. Investigation of meningococcal disease. *Journal of Clinical Pathology*, 42:634-639, 1989.

Cartwright K. 2001. Epidemiology, surveillance and population biology: carriage studies. In: Pollard AJ, Maiden MCJ, *Meningococcal disease: methods and protocols*, **Humana Press**, *Totowa* 293-311.

Cassio de Moraes J, Kemp B, de Lemos AP, Outeiro Gorla MC, Lemes Marques EG, Ferreira Mdo C, Sacchi C, Carvalhanas TR, Ribeiro AF, Ferreira CM, Salgado MM, Fukasawa L, Gonçalves MG, Higa F, Angerami R, Freitas AR, Sato HK, Sáfiadi MA. 2015. Prevalence, risk factors and molecular characteristics of meningococcal carriage among Brazilian adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 34: 1197-1202.

Castiñeiras TM, Barroso DE, Marsh JW, Tulenko MM, Krauland MG, Rebelo MC, Harrison LH. 2012. Capsular Switching in Invasive *Neisseria meningitidis*, Brazil. *Emerg Infect Dis* 18:1336-1338.

- Caugant DA, Kristiansen BE, Froholm LO, Bovre K, Selander RK. 1988. Clonal diversity of *Neisseria meningitidis* from a population of asymptomatic carriers. *Infect Immun* 56: 2060-2068.
- Caugant DA, Hoiby EA, Rosenqvist E, Froholm LO, Selander RK. 1992. Transmission of *Neisseria meningitidis* among asymptomatic military recruits and antibody analysis. *Epidemiol Infect* 109: 241-253.
- Caugant D A, Høiby EA, Magnus P, Scheel O, Hoel T, Bjune G, Wedege E, Eng J, Frøholm LO. 1994. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol* 32:323–330.
- Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. 2007. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev* 31:52-63.
- Caugant DA, Maiden MCJ. 2009. Meningococcal carriage and disease – Population biology and evolution. *J Vaccine* 27S B64–B70.
- CDC. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Neisseria meningitidis* - Minnesota and North Dakota, 2007–2008. 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57: 173-175.
- CEREBROSPINAL meningitis in Africa. *WHO Chronicle*, 23: 54-64, 1970.
- Claus H, Maiden MC, Maag R, Frosch M, Vogel U. 2002. Many carried meningococci lack the genes required for capsule synthesis and transport. *Microbiology* 148: 1813-1819.
- Claus H, Maiden MC, Wilson DJ, McCarthy ND, Jolley KA, Urwin R, Hessler F, Frosch M, Vogel U. 2005. Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis* 191: 1263-1271.
- Cleary PR et al. Variations in *Neisseria meningitidis* carriage by socioeconomic status: A cross-sectional study. *J. Publ. Health*, v. 38, n. 1, p. 61-70, 2016.
- Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). 2010. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 20th informational supplement. CLSI document M100-S20. Wayne, PA: CLSI.
- Conyn-van Spaendonck MAE, Reintjes R, Spanjaard L, Van Kregten E, Kraayeveld AG, Jacobs PHA. 1999. Meningococcal carriage in relation to an outbreak of invasive disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup C in the Netherlands. *J Infect* 39:42-48.
- Confalonieri, UEC, 1993. Perfis Epidemiológicos. In: Saúde de Populações Indígenas - Uma Introdução para Profissionais de Saúde (U. E. C. Confalonieri, C. B. Verani, D. P. Marinho & D. D. L. Rigonato, org.), pp. 15-26. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.
- Contreras M, Costello EK, Hidalgo G, Magris M, Knight R, Dominguez-Bello MG. 2010. The bacterial microbiota in the oral mucosa of rural Amerindians. 2010. *Microbiology* 156: 3282–3287.

- Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. 2010. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 10:853-61.
- Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL 2013. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: an economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine* 31: 2638-2646.
- Davis, S. H. Vitimas do milagre: o desenvolvimento e os índios do Brasil. Rio de Janeiro: Zahar, 1978.
- Dworzack, D. L.; Sanders, C. C.; Horowitz, E. A.; Allais, J. M.; Sookpranee, M.; Sanders, W. E. Jr; Ferraro, F. M. 1988. Evaluation of single-dose ciprofloxacin in the eradication of *Neisseria meningitidis* from nasopharyngeal carriers. *Antimicrob Agents Chemother.* Nov; 32(11): 1740–1741.
- Durhan, E. O lugar do índio. In: Comissão PRÓ-ÍNDIO/SP. O índio e a cidadania. SP: Brasiliense, 1983.
- Davies AL, O’flanagan D, Salmon RL, Coleman TJ. 1996. Risk factors for *Neisseria meningitidis* carriage in a school during a community outbreak of meningococcal infection. *Epidemiol Infect* 117: 259-266.
- Deasy AM, Guccione E, Dale AP, Andrews N, Evans CM, Bennett JS, Bratcher HB, Maiden MC, Gorringer AR, Read. 2015. Nasal Inoculation of the Commensal *Neisseria lactamica* Inhibits Carriage of *Neisseria meningitidis* by Young Adults: A Controlled Human Infection Study. *Clin Infect Dis* 60: 1512-1520.
- Delbos V, Lemée L, Bénichou J, Berthelot G, Taha MK, Caron F; B14 STOP study group. 2013. Meningococcal carriage during a clonal meningococcal B outbreak in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2: 1451-1459.
- DeVoe IW. 1982. The meningococcus and mechanisms of pathogenicity. *Microbiol Rev* 46: 162-190.
- Diallo K, Trotter C, Timbine Y, Tamboura B, Sow SO, Issaka B, Dano ID, Collard JM, Dieng M, Diallo A, et al. 2016. Pharyngeal carriage of *Neisseria* species in the African meningitis belt. *J Infect* 72:667–77.
- Edwards EA, Devine LF, Sengbusch GH, Ward HW. 1977. Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. *Scand J Infect Dis* 9: 105-110.
- Escherichs A. 1890. Die örtliche Behandlung der Rachendiphtherie. Wiener klin. Wochenschr. Nr. 7, 8, 9, 10.
- Espinosa de los Monteros LE, Aguilar-Ituarte F, Jiménez-Rojas LV, Kuri P, Rodríguez-Suárez RS, Gómez-Barreto D. 2009. Prevalence of *Neisseria meningitidis* carriers in children under five years of age and teenagers in certain populations of Mexico City. *Salud Publica Mex* 51: 114-118.
- Elias J, Frosch M, Vogel U. 2015. *Neisseria*. In Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, Funke G, Landry M, Richter S, Warnock D (ed), *Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition*. ASM Press, Washington, DC. p. 635-651.

Feil EJ, Enright MC & Spratt BG, 2000. Estimating the relative contributions of mutation and recombination to clonal diversification: a comparison between *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. *Res Microbiol* 151: 465-469.

Finne J, Leinonen M, Mäkelä PH 1983. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet* 322: 355-357. (originalmente publicado como Volume 2, Número 8346).

GEERTZ, C. A Interpretação das Culturas. Rio de Janeiro: LTC. 1978.

Garcia-Rodriguez JA, Fresnadillo Martinez MJ. 2002. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 50:S59-73.

Girgis, N.; Sultan Y.; Frenck, R. W. Jr.; et al. 1998. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J*. 17:816.

Glover JA. 1918. Observations on the meningococcus carrier-rate in relation to density of population in sleeping quarters. *J Hyg* 17:367-379.

Gold R, Goldschneider I, Lepow ML, Draper TF, Randolph M. 1978. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and children. *J Infect Dis* 137: 112-121.

Gonçalves MA. 1997. O valor da afinidade: Parentesco e casamento entre os Pirahã. *Rev. Antropol* vol.40 n.1 São Paulo.

Greenberg D, Givon-Lavi N, Broides A, Blancovich I, Peled N, Dagan R. 2006. The contribution of smoking and exposure to tobacco smoke to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* carriage in children and their mothers. *Clin Infect Dis* 42:897-903.

Greenfield S, Sheeche PR, Feldman HA. 1971. Meningococcal carriage in a population of "normal" families. *J Infect Dis* 12:67-73.

Greenwood BM. 1991. Meningococcal disease. In GT Strickland, *Hunter's Tropical Medicine*, WB Saunders, Philadelphia, p. 385-392.

Griffiss JM, Brandt B, Jarvis GA. 1987. Natural immunity to *Neisseria meningitidis*. In: Vedros NA, *Evolution of meningococcal disease*, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida. Vol. II. p. 99-119.

Griffis JM, Brandt BL, Broude DD. 1995. Human immune response to various doses of group Y and W-135 meningococcal polysaccharide vaccines. *Infect Immun* 37:205-208.

Gounder PP, Zulz T, Desai S, Stenz F, Rudolph K, Tsang R, et al. 2015. Epidemiology of bacterial meningitis in the North American Arctic, 2000 e 2010. *J Infect* 71:179-187.

Guiver M, Borrow R, Marsh J et al. 2000. Evaluation of the Applied Biosystems automated Taqman polymerase chain reactions system for the detection of meningococcal DNA. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 28, 173-179

Harrison OB, Claus H, Jiang Y, Bennett JS, Bratcher HB, Jolley KA, Corton C, Care R, Poolman JT, Zollinger WD, Frascch CE, Stephens DS, Feavers I, Frosch M, Parkhill J, Vogel U, Quail MA, Bentley SD, Maiden MCJ. 2013. Description and Nomenclature of *Neisseria meningitidis* Capsule Locus. *Emerging Infectious Diseases* 19:566-573

Harley D, Smith HV, Hills SL, Hanna JN, Bates JR. 2002. Epidemiology of invasive meningococcal disease in north Queensland, 1995 to 1999. *J Articles* 26:01 44-50.

Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. 2009. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 27:B51-63.

Harrison LH, Shutt KA, Schmink SE, Marsh JW, Harcourt BH, Wang X, Whitney AM, Stephens DS, Cohn AA, Messonnier NE, Mayer LW. 2010. Population structure and capsular switching of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in the pre-meningococcal conjugate vaccine era - United States, 2000-2005. *J Infect Dis* 201: 1208-1224.

Harrison LH, Shutt KA, Arnold KE, Stern EJ, Pondo T, Kiehlbauch JA, Myers RA, Hollick RA, Schmink S, Vello M, Stephens DS, Messonnier NE, Mayer LW, Clark TA. 2015. Meningococcal carriage among Georgia and Maryland high school students. *J Infect Dis* 211: 1761-1768.

Harrison OB, Claus H, Jiang Y, Bennett JS, Bratcher HB, Jolley KA, Corton C, Care R, Poolman JT, Zollinger WD, Frascch CE, Stephens DS, Feavers I, Frosch M, Parkhill J, Vogel U, Quail MA, Bentley SD, Maiden MCJ. 2013. Description and Nomenclature of *Neisseria meningitidis* Capsule Locus. *Emerg Infect Dis* 19: 566-573.

Hava DL, LeMieux J, Camilli A. 2003. From nose to lung: the regulation behind *Streptococcus pneumoniae* virulence factors. *Molecular Microbiology* 50 (4), 1103–1110.

Hoeffler DF. 1974. Recovery of *N. meningitidis* from the nasopharynx. *Am J Dis Child* 128: 54-56.

Hollis DG Wiggins GL, Weaver RE. 1969. *Neisseria lactamica* sp. Nov., a lactose-fermenting species resembling *Neisseria meningitidis*. *Appl Microbiol* 17: 71-77.

Holten E, Vaage L. 1971. Carriers of meningococci among Norwegian naval recruits. *Scand J Infect Dis* 3: 135-140.

ISA/Instituto Socioambiental. Povos Indígenas no Brasil: 1996-2000. Editor: RICARDO, C. São Paulo, 2000.

ISA/Instituto Socioambiental, Povos Indígenas no Brasil: 2001-2005. Editores gerais Ricardo B, Ricardo F. São Paulo. 2006.

Ibarz-Pavo AB, MacLennan J, Andrews NJ, Gray SJ, Urwin R, Clarke SC, et. Al. Changes in Serogroup and Genotype Prevalence Among Carried Meningococci in the United Kingdom During Vaccine Implementation. *J Infect Dis* 204:1046-1053.

Iser BP, Lima HC, de Moraes C, de Almeida RP, Watanabe LT, Alves SL, Lemos AP, Gorla MC, Gonçalves MG, Dos Santos DA, Sobel J. 2012. Outbreak of *Neisseria meningitidis* C in

workers at a large food-processing plant in Brazil: challenges of controlling disease spread to the larger community. *Epidemiol Infect* 140: 906-915.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2012. Os Indígenas no Censo Demográfico 2010: primeiras considerações com base no quesito cor ou raça. Rio de Janeiro: Autor.

Instituto Socioambiental (ISA). Povos Indígenas no Brasil. Disponível em: <<http://povosindigenas.org.br/pt>>. Acesso em: 22 de outubro de 2017.

Iversson, L.B, Aspectos epidemiológicos da meningite meningocócica no município de São Paulo (Brasil), no período de 1968 a 1974, Rev. Saúde Pública vol.10 no.1 São Paulo Mar. 1976

John TJ, Samuel R. 2000. Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *Eur J Epidemiol* 16:601-606.

Jones DM, Mallard RH 1993. Age incidence of meningococcal infection England and Wales, 1984-1991. *J Infect* 27: 83-88.88. Werneck GL, de Carvalho DM, Barroso DE, Cook EF, Walker AM 1990. Classification trees and logistic regression applied to prognostic studies: a comparison using meningococcal disease as an example. *J Trop Pediatr* 45: 248-251.89.

Johnson AP. 1983. The pathogenic potential of commensal species of *Neisseria*. *J Clin Pathol* 36: 213-223.

Jordens JZ, Williams JN, Jones GR, Heckels JE. 2002. Detection of meningococcal carriage by culture and PCR of throat swabs and mouth gargles. *J Clin Microbiol* 40: 75-79.

Jordens JZ, Heckels JE. 2005. A novel *porA*-based real-time PCR for detection of meningococcal carriage. *J Med Microbiol* 54: 463-466.

José Cassio MD, Kemp BMD, Lemos APS, Outeiro GMC, Lemes M, Eneida G, Ferreira MC, Sacchi C, Marques PC, Ribeiro TRMD, Ferreira AFMD, Marques C, Salgado MM, Fukasawa L, Gonçalves MG, Higa F, Angerami R, Freitas ARMD, Saton HKMD, Palazzi S, Marco Aurélio MD. 2015. Prevalence, Risk Factors and Molecular Characteristics of Meningococcal Carriage Among Brazilian Adolescents. *J. Pediatric Infect Dis* 34:1197-1202.

Jounio U, Saukkoriipi A, Bratcher HB, Bloigu A, Juvonen R, Silvennoinen-Kassinen S, Peitso A, Harju T, Vainio O, Kuusi M, Maiden MC, Leinonen M, Käyhty H, Toropainen M. 2012. Genotypic and phenotypic characterization of carriage and invasive disease isolates of *Neisseria meningitidis* in Finland. *J Clin Microbiol* 50: 264-273.

Kellerman SE, McCombs K, Ray M, Baughman W, Reeves MW, Popovic T, Rosenstein NE, Farley MM, Blake P, Stephens DS. 2002. Genotype-specific carriage of *Neisseria meningitidis* in Georgia counties with hyper- and hyposporadic rates of meningococcal disease. *J Infect Dis* 186: 40-48.

Kelly DF, Moxon R, Pollard AJ. 2004. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Immunology*, 113, 163–174.

Kiefer, F. 1896. Zur differential diagnose des erregers der epidemischen cerebrospinalmeningitis und der gonorrhoea. Berl Klin Wochenschr 33, 628–630.

Koch, R. (1893) Ueber den augenblicklichen stand der bakteriologischen Cholera diagnose. Zeitschrift für Hygiene XIV, 319.

Koneman, E.W. Diagnóstico microbiológico –texto e atlas colorido. 5.ed., Rio de Janeiro: MEDSI, 2001. p.503-50, cap.10.

Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, & Winn WC, 1997. Neisseria species and Moraxella catarrhalis. In: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5.ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers. p.491-537.

Kristiansen BE, Tveten Y, Jenkins A. 1998. Which contacts of patients with meningococcal disease carry the pathogenic strain of Neisseria meningitidis? A population based study. *BMJ* 317:621-625.

Kristiansen PA, Diomandé F, Ouédraogo R, Sanou I, Sangaré L, Ouédraogo AS, Ba AK, Kandolo D, Dolan Thomas J, Clark TA, Préziosi MP, Laforce FM, Caugant DA. 2012. Carriage of Neisseria lactamica in 1- to 29-year-old people in Burkina Faso: epidemiology and molecular characterization. *J Clin Microbiol* 50: 4020–4027.

Leite, MS, Gugelmin, AS, SANTOS, R. V. & COIMBRA, C. E. A. Perfis de saúde indígena, tendências nacionais e contextos locais: reflexões a partir do caso Xavante, Mato Grosso. In: COIMBRA, C. E.; SANTOS, R. V. & ESCOBAR, A. L. (Orgs.). *Epidemiologia e Saúde dos Povos Indígenas no Brasil*. Rio de Janeiro. Editora: FIOCRUZ/ABRASCO, p. 105-125, 2003.

Lima, A. C. S. Um grande cerco de paz. Poder tutelar, indianidade e formação do Estado no Brasil. Petrópolis: vozes, 1995.

Lucidarme J, Hill DM, Bratcher HB, Gray SJ, du Plessis M, Tsang RS, Vázquez JA, Taha MK, Ceyhan M, Efron AM, Gorla MC, Findlow J, Jolley KA, Maiden MC, Borrow R 2015. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J Infect* 15: 1420-1428

Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, Zhang Q, Zhou J, Zurth K, Caugant DA, Feavers IM, Achtman M, Spratt BG 1998. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 3140-3145

Magalhães E. O Estado e a Saúde Indígena. A experiência do Distrito Sanitário Yanomami. Dissertação de Mestrado em Política Social. Universidade de Brasília. 2000.

Magalhães E. Distritos Sanitários: Conceitos-chave. In Mendes Eugênio Vilaça (Org.). Distrito Sanitário. O processo social de mudança das práticas sanitárias do Sistema Único de Saúde. 3ª edição, HUCITEC-ABRASCO, São Paulo/Rio de Janeiro, 1995, p. 195-162.

Masignani V, Comanducci M, Giuliani MM, Bambini S, Adu-Bobie J, Arico B, Brunelli B, Pieri A, Santini L, Savino S, Serruto D, Litt D, Kroll S, Welsch JA, Granoff DM, Rappuoli R, Pizza M 2003. Vaccination against Neisseria meningitidis using three variants of the lipoprotein GNA1870. *J Exp Med* 197: 789-799.

Melatti JC. Índios do Brasil. Sétima Edição, São Paulo-Brasília: HUCITEC, 1993.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. O CNS e a Construção do SUS: Referências Estratégicas para Melhoria do Modelo de Atenção à Saúde; Ed. MS, Brasília. 2003.

Ministério da Saúde/FUNASA. Política de Atenção a Saúde dos Povos Indígenas. 2000.

Ministério da Saúde/FUNASA. Documento de diretrizes básicas. A Saúde Indígena no Amazonas. Modelo de Gestão: Distritos Sanitários Especiais Indígenas. 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/FUNASA. Mapa do Distrito Sanitário Indígena de Manaus. Disponível em <www.funasa.gov.br>. Acesso em 18 de julho de 2007.

MINAYO, M. C. S. O Desafio do Conhecimento. Pesquisa Qualitativa em Saúde. São Paulo – Rio de Janeiro: HUCITEC-ABRASCO, 1994.

Minayo MCS, Sanches, O. Quantitativo-Qualitativo: Oposição ou Complementariedade? Cad. Saúde Publ., RJ, 9 (3): 239-262, jul/set, 1993.

NUNES, S. A. C. Avanços e Desafios na Implantação da Atenção Básica em Saúde Bucal dos Povos Indígenas nos Rios Tiquié e Uapés – Distrito Sanitário Especial Indígena Alto Rio Negro – AM – Análise de uma Experiência. Dissertação de Mestrado. Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Bauru, da Universidade de São Paulo, 2003.

ORTOLAN M. H. Rumos do Movimento Indígena no Brasil Contemporâneo: Experiências Exemplares no Vale do Javari. Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Antropologia do Instituto de Filosofia e Ciências Humanas da Universidade Estadual de Campinas. 2006.

Owusu-Ofori A, Agbenyega T, Ansong D, Scheld WM 2004. Routine lumbar puncture in children with febrile seizures in Ghana: should it continue? Int J Infect Dis 8: 353-361.

PETER, Weigel. O Pensamento social na Amazônia: (re) visões da Ciência. In: SOMANLU – Revista de Estudos Amazônicos do Programa de Pós-Graduação em Natureza e Cultura na Amazônia da Universidade do Amazonas, Manaus: ADUA, v. 1, n. 1, p. 21-33, 2000.

Ramos, AR. Sociedades Indígenas. São Paulo: Atica S. A., 1986.

Ribeiro JM. Conselhos de Saúde: Comissões Intergestores e Grupos de Interesses do Sistema único de Saúde (SUS). In: Cadernos de Saúde Pública v. 13 n. 1, Rio de Janeiro jan/mar. 1997.

Ribeiro D. Os índios e a civilização. A integração das populações indígenas no Brasil moderno. 1ª edição brasileira. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 1970.

Santos RV, Coimbra JC. Saúde e povos indígenas. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1994.

Santos FJ. Além da Conquista. Guerras e rebeliões indígenas na Amazônia Pombalina. 2ª

Edição. Manaus: EDUA. 2002.

Santos FJ. Descimento dos Mura no Solimões. In: Sampaio PM, Erthal RC (Orgs.). Rastros da Memória: histórias e trajetórias das populações indígenas na Amazônia. Manaus: EDUA, 2006.

Teixeira SMF, Cidadania, Direitos Sociais e Estado. In: Anais da 8ª Conferência Nacional de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 1986.

Verai CBLA. A Medicina Indígena. In: Confalonieri, UEC, Verani CBL, Marinho DP, Regionatto, D. *Saúde de Populações Indígenas. Uma Introdução para profissionais de saúde*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ENSP, 1993.

VERANI, C. B. L. A política de saúde do índio e a organização dos serviços no Brasil. Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi 1999; 15:171-92.

Lourenço, M. C., Reis, R. S., Andrade, A. C., Tuyama, M. & Barroso, D. E. 2006. Subclinical infection of the genital tract with *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 10, 154–155.

Lima KMS. 2008. Controle Social e Saúde Indígena: um estudo dos conselhos indígenas do Distrito Sanitário Indígena de Manaus/AM. Orientadora: Heloisa Helena Corrêa da Silva. Manaus. Amazonas: Instituto de Ciências Humanas e Letras. 159 p. Dissertação. (Mestrado em Sociedade Cultura na Amazônia).

Liu G, Tang CM, Exley RM. 2015. Non-pathogenic *Neisseria*: members of an abundant, multi-habitat, diverse genus. *Microbiology* 161: 1297-1312

MacLennan J, Kafatos G, Neal K, Andrews N, Cameron JC. 2006. Roberts R, Evans MR, Cann K, Baxter DN, Maiden MCJ, Stuart JM. 2006; behalf of the United Kingdom Meningococcal Carriage Group. Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis* 12:950-957.

Magalhães ED. 2001. O Estado e a Saúde indígena: a experiência do Distrito Sanitário Yanomami. Dissertação de Mestrado, Brasília: Departamento de Serviço Social da Universidade de Brasília.

Mendes EV. 1994. O processo social de Distritalização da Saúde. In: Distrito Sanitário: O processo social de mudança das práticas sanitárias do Sistema Único de Saúde. 2ª. edição. São Paulo-Rio de Janeiro: HUCITEC-ABRASCO.

Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, Zhang Q, Zhou J, Zurth K, Caugant DA, Feavers IM, Achtman M, Spratt BG. 1998. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 3140-3145.

Maiden MCJ, Begg NT 2001. Overview: epidemiology, surveillance, and population biology. In: Pollard A & Maiden M, Meningococcal Disease: Methods and Protocols. *New Jersey, Humana Press*, p.121-144.

Maiden MC, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC, Walker AM, Evans MR, Kroll JS, Neal KR, Ala'aldeen DA, Crook DW, Cann K, Harrison S, Cunningham R, Baxter D, Kaczmarski E, Maclennan J, Cameron JC, Stuart JM. 2008. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis* 197: 737-743.

Marques IMSF. 2003. A política de atenção à Saúde Indígena: Implementação do Distrito Sanitário Indígena de Cuiabá/MG. Orientadora: Lígia Geovanella. Rio de Janeiro/RJ. Escola Nacional de Saúde Pública. 227 p. Dissertação. (Mestrado em Saúde Pública).

Massey P, Durrheim D, Aboriginal and Torres Strait Islander peoples at higher risk of invasive meningococcal disease in NSW. *NSW Public Health Bulletin* 19(5–6) 2008.

Mello D. A. Malária entre populações indígenas do Brasil. *Cad. Saúde Pública* vol. 1 nº 1 Rio de Janeiro Jan/Mar 1985.

Mendes, EV. (org). 2001. Distrito Sanitário: o processo de mudança das práticas sanitárias do sistema único de saúde. 4. Ed. São Paulo/Rio de Janeiro: Hucitec/ABRASCO.

MenAfriCar. 2015. The diversity of meningococcal carriage across the African meningitis belt and the impact of vaccination with a group A meningococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 212: 1298-1307.

MenAfriCar. 2016. Household transmission of *Neisseria meningitidis* in the African meningitis belt: a longitudinal cohort study. *J Infect Dis* 4: 989-995.

Meyer TF 1999. Pathogenic *Neisseria*: complexity of pathogen-host cell interplay. *Clin Infect Dis* 28: 433-441.

Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br>> Acesso em: 16 de outubro de 2017.

Moreno J, Hidalgo M, Duarte C, Sanabria O, Gabastou JM, Ibarz-Pavon AB. 2015. Characterization of Carriage Isolates of *Neisseria meningitidis* in the Adolescents and Young Adults Population of Bogota (Colombia). *PLoS ONE* 10: e0135497.

Moura ARSS, Kretz CB, Ferreira IE, Nunes AMP, Moraes JC, Reis MG, McBride AJA, Wang X, Campos LC. 2017. Molecular characterization of *Neisseria meningitidis* isolates recovered from 11-19-year-old meningococcal carriers in Salvador, Brazil. *PLoS ONE* 12: e0185038.

Moraes, J. C & BARATA, R,B, A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas, *cad. Saúde pública* v.21 n.5 Rio de Janeiro set./out. 2005.

Moxon ER, Jansen VAA. 2005. Phage variation: understanding the behaviour of an accidental pathogen. *Trends Microbiol* 13: 563–565.

MURPHY, Robert F. *Headhunter's heritage: social and economic change among the Mundurucú Indians* Berkeley: University of California Press, 1960.

Nathan N, Borel T, Djibo A, Evans D, Djibo S, Corty JF, Guillemin M, Alberti KP, Pinoges L, Guerin PJ, Legros D 2005. Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-

- course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *Lancet*. 2005 Jul 23-29;366(9482):308-13.
- Neal KR, Nguyen-Van-Tam J, Jeffrey N, Slack RCB, Madeley RJ, Ait-Tahar K, Job K, Wale MC, Ala'Aldeen DA. 2000. Changing carriage rate of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: cross sectional study. *BMJ* 320:846-849.
- Nunes AM, Ribeiro GS, Ferreira IE, Moura AR, Felzemburgh RD, de Lemos AP, Reis MG, de Moraes JC, Campos LC. 2016. Meningococcal carriage among adolescents after mass meningococcal C conjugate vaccination campaigns in Salvador, Brazil. *PLoS One* 11: e0166475.
- Ólcen P, Kjellander J, Danielsson D, Lindquist BL. 1979. Culture diagnosis of meningococcal carriers. *J Clin Pathol* 32: 1222-1225.
- Ólcen P, Kjellander J, Danielsson D & Lindquist L. 1981. Epidemiology of *Neisseria meningitidis*: prevalence and symptoms from the upper respiratory tract in family members to patients with meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 13:105-109.
- Olesch CA & Knight GJ. 1999. Invasive meningococcal infection in Western Australia. *JPediatric* 35:42-48.
- Oliver KJ, Reddin KM, Bracegirdle P, Hudson MJ, Borrow R, Feavers IM, Robinson A, Cartwright K, Gorringer AR. 2002. *Neisseria lactamica* protects against experimental meningococcal infection. *Infect Immun* 70: 3621-3626.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). [Site na Internet] 2015.[Acessado 2015 abr 5]. Disponível em: <http://www.who.int/es/>
- Pasteur L (1881) Sur les virus-vaccins du choléra des poules et du charbon. C R Trav Congr Int Dir Agronom session de Versailles 151–162.
- Pedro, LGF. Diagnóstico de casos suspeitos de doença meningocócica por meio da reação da polimerase em cadeia. Rio de Janeiro: [s.n], 2008. Dissertação (Mestrado em Medicina – doenças infecciosas e parasitárias), Faculdade de Medicina, 2008.
- Pedro LG, Boente RF, Madureira DJ, Matos JA, Rebelo CM, Igreja RP, Barroso DE 2007. Diagnosis of meningococcal meningitis in Brazil by use of PCR. *Scand J Infect Dis* 39: 28–32.
- Pearce MC, Sheridan J, Jones DM, Lawrence GW, Murphy DM, Masutti B, et al. 1995. Control of group C meningococcal disease In Australian Aboriginal children by mass rifampicin chemoprophylaxis and vaccination. *Lancet* 346:20-23.
- Phair JJ, Schoenbach EB. 1944. The dynamics of meningococcal infection and the effect of chemotherapy. *Am J Hyg* 39/40: 318-344.
- Picoli RN, Carandina L, Ribas DLB. Saúde materno-infantil e nutrição de crianças Kaiowá e Guaraní, Área Indígena de Caarapó, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 22(1):223-227, jan, 2006
- Plikaytis B, Broome CV. 1990. Respiratory viruses and mycoplasma as co-factors for epidemic group a meningococcal meningitis. *JAMA*264: 1271-1275.

- Prevot, A. R. 1933. Etudes de sytématique bactérienne. I. Lois géne'rales. II. Cocci anae'robies. *Ann Sci Nat* 15:23–260
- Rake G. 1934. Studies on meningococcus infection.VI. The carrier problem. *J Exp Med* 59: 553-576.
- Rebello MC, Boente RF, Matos JA, Hofer CB, Barroso DE 2006. Assessment of a two-step nucleic acid amplification assay for detection of *Neisseria meningitidis* followed by capsular genogrouping. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101: 809-813.
- Reis J, Fradique F. Desenvolvimento sociocognitivo de significações leigas em adultos: causas e prevenção das doenças. *Anál. Psicol.* 2002 jan;20(1):5-26
- Requejo, H.I.Z. Doença meningocócica: estudo epidemiológico comparativo em nível mundial –Período 1887 a 1997. São Paulo: [s.n.], 1999. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia), Faculdade de Saúde Pública de São Paulo, 1999.
- Ribas DLB, Philippi ST. Aspectos alimentares e nutricionais de mães e crianças indígenas Teréna, Mato Grosso do Sul. In: Coimbra Jr. CEA, Santos RV, Escobar AL, organizadores. *Epidemiologia e saúde dos povos indígenas no Brasil*. Rio de Janeiro: **Editora Fiocruz/ABRASCO**; 2003. p. 73-88.
- Riordan T, Cartwright K, Andrews N, Stuart J, Burris A, Fox A, Borrow R, Douglas-Riley T, Gabb J, Miller A. 1998. Acquisition and carriage of meningococci in marine commando recruits. *Epidemiol Infect* 121:495-505.
- Riou J-Y, Guibourdenche. 1977. Diagnostic bactériologique des espèces des genres *Neisseria* et *Branhamella*. *Ann Biol Clin*35:73-87.
- Riordan FA, Marzouk O, Thomson AP, Sills JA, Hart CA 1995. The changing presentations of meningococcal disease. *Eur J Pediatr* 154: 472-474. Ramsay M, Kaczmarski E, Rush M, Mallard R, Farrington P, White J 1997. Changing patterns of case ascertainment and trends in meningococcal disease in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Rev* 7: R49-54
- Rodriguez P, Alvarez MTT, Diaz J, Bertoglia MP, Carcamo M, Sesane M, Araya P, Russo M, Santolaya ME. 2014. Meningococcal carriage prevalence in university students, 18-24 years of age in Santiago, Chile. *Vaccine* 32:5677-5680.
- Roberts J, Greenwood B, Stuart J. 2009. Sampling methods to detect carriage of *Neisseria meningitidis*; literature review. *J Infect* 58: 103-107.
- Ronne T, Berthelsen L, Buhl LH, Lind I. 1993. Comparative studies on pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* during a localized outbreak of serogroup C meningococcal disease. *Scand. J Infect Dis* 25: 331-339.
- Ross PW, Cumming CG, Lough H. 1982. Swabs and swab transport media kits in the isolation of upper respiratory bacteria. *J Clin Pathol* 35:223-227.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM 2001. Meningococcal disease. *New England Journal of Medicine*; v. 344, p.1378-1388.

Sacchi CT, Fukasawa LO, Gonçalves MG, Salgado MM, Shutt KA, Carvalhanas TR, Ribeiro AF, Kemp B, Gorla MC, Albernaz RK, Marques EG, Cruciano A, Waldman EA, Brandileone MC, Harrison LH; São Paulo RT-PCR Surveillance Project Team 2011. Incorporation of real time PCR into routine public surveillance of culture negative bacterial meningitis in São Paulo, Brazil. *PLoS ONE* 6:e20675.87.

Sáfadi MA, Berezin EN, Arlant LH. 2014. Meningococcal disease: epidemiology and early effects of immunization programs. *J Pediatric Infect Dis Soc* 3: 91-93.

Santos RV, Escobar A. 2001. Saúde dos Povos Indígenas no Brasil: perspectivas atuais”, *Cadernos de Saúde Pública*, n. 17 (2).

Santos, FJ. 2002. Além da Conquista. Guerras e rebeliões indígenas na Amazônia Pombalina. 2ª Edição. Manaus: EDUA. 2002.

Santos FJ. 2002. Descimento dos Mura no Solimões. In: Sampaio PM, Erthal RC. (Orgs.). Rastros da Memória: histórias e trajetórias das populações indígenas na Amazônia. Manaus: EDUA, 2006.

Sáez-nieto JA, Dominguez JR, Monton JL, Cristobal P, Fenoll A, Vazquez J, Casal J, Taracena B. 1985. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in a school population during an epidemic period in Spain. *J Hyg* 94: 279-288.

Sadarangani M, Pollard AJ 2010. Serogroup B meningococcal vaccines-an unfinished story. *Lancet Infect Dis* 10:112-124.

Scheld WM. 1990. Meningococcal diseases. In KS Warren, AAF Mahmoud, *Tropical and Geographical Medicine*, McGraw-Hill, New York. p. 798-814.

Selander RK, Caugant DA, Ochman H, Musser JM, Gilmour MN, Whittam TS 1986. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematics. *Applied and Environmental Microbiology* 51: 873-884.

Silva LA. 2016. *Tipagem Molecular de Neisseria meningitides e Investigação da doença meningocócica no Amazonas, 2000 a 2010*. Orientadores: David E. Barroso & Filipe Anibal Carvalho-Costa. Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz. 95 p. Tese. (Doutorado em Medicina Tropical).

Silverthorne N. 1936. The Presence of the meningococcus in the nasopharynx of normal individuals, and the bactericidal property of blood against the meningococcus. *J Pediatr* 9: 328-330.

Sim FJ, Zhao C, Penderis J, Franklin RJM. The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation. *J. Neurosci.* 22 (2002), pp. 2451-2459.

Sidikou F, Djibo S, Taha M K et al. 2003. Polymerase chain reaction assay and bacterial meningitis surveillance in remote areas, Niger. *Emerging Infectious Diseases* 9, 1486–1488.

Souza MC, Scatena JH, Santos RV. 2007. O Sistema de Informação da Atenção à Saúde Indígena (SIASI): criação, estrutura e funcionamento. *Cad. Saúde Pública*, RJ.23 (4) 853-861.

Sternberg, G. M. 1881. A fatal form of septicaemia in the rabbit produced by subcutaneous injection of human saliva. An experimental research. National Board of Health Bulletin 2, 781-3.

Stackebrandt E, Murray RG, Truper HG 1988. Proteobacteria classis nov. a name for the phylogenetic taxon that includes the “purple bacteria and their relatives”. *Int J Syst Bacteriol* 38: 321-325

Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. 2007. Epidemic meningitis, meningococemia and *Neisseriameningitidis*. *Lancet* 369: 2196–2210.

Stephens DS. 2008. Vaccines for the unvaccinated: protecting the herd. *J Infect Dis* 197:643-645.

Stephens DS. 2009. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 27 (Suppl 2): B71-77.

Stefanelli, P.; Fazio, C.; Rosa, Giuseppina L; Marianelli, C.; Muscillo M.; Mastrantonio, P. 2001. Rifampicin-resistant meningococci causing invasive disease: detection of point mutations in the *rpoB* gene and molecular characterization of the strains. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 47, 219-222.

Stollenwerk N., Maiden M.C., Jansen V.A. Diversity in pathogenicity can cause outbreaks of meningococcal disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(27):10229–10234

Stuart JM, Cartwright KAV, Robinson PM, Noah ND. 1989. Effect of smoking on meningococcal carriage. *Lancet* 2:723-726.

Stuart JM, Middleton N, Gunnell DJ. 2002. Socioeconomic inequality and meningococcal disease. *Commun Dis Public Health* 5:327-328.

Tappero JW, Reporter R, Wenger JD, Ward BA, Reeves MW, Missbach TS, Plikaytis BD, Mascola L, Schuchat A. 1996. Meningococcal disease in Los Angeles County, California, and among men in the county jails. *N Engl JMed* 335: 833-840.

Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Harnden A, Mant D, Levin M. 2006. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 367:397-403.

Thomson APJ, Riordan FAI 2000. The management of meningococcal disease. *Curr Paediatr* 10: 104-109.90. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Harnden A, Mant D, Levin M 2006. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 367: 397-403.92.

Tønnum, T. 2015. *Neisseria*, p. 1-48. In Whitman WB (ed.), *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria, Second Edition*. John Wiley & Sons in association with Bergey's Manual Trust.

Tzanakaki G, Kesanopoulos K, Yazdankhah SP, Levidiotou S, Kremastinou J, Caugant DA. 2006. Conventional and molecular investigation of meningococcal isolates in relation to two outbreaks in the area of Athens, Greece. *Clin Microbiol Infect*12:1024-1026.

Trevisan, CV. 1885. Caratteri di alcuni nuovi generi Batteaiacee. Atti della Academia Fisio-Medico-Statistica en Milano Ser. 4. 3. 92-107.

Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. 2006. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect* 134:556-566.

Trotter CL, Greenwood BM. 2007. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. *Lancet Infect Dis* 7:797-803.

Trivedi K, Tang CM, Exley RM. 2011. Mechanisms of meningococcal colonisation. *Trends in Microbiology*, Vol. 19, No. 9:456-463.

Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ, 2004. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis* 39: 1267-1284.

Verheul AFM, Snippe H, Poolman JT 1993. Meningococcal lipopolysaccharides: virulence factor and potential vaccine component. *Microbiol Ver* 57: 34-49

Vieira JM. Contribuição ao estudo clinico da meningite de Weichselbaum. Rio de Janeiro, 1916. [Tese - Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro].

Villarinho MV, Padilha MI, Maliska CA, Bellaguarda MLR, Sell C. 2015. Percepção dos trabalhadores da saúde acerca da prevenção da epidemia da aids em Florianópolis-SC, Brasil (1986-2006). In: *Texto Contexto Enferm*, Jan-Mar; 24(1):72-9.

Weckx LY, Puccini RF, Machado A, Gonçalves MG, Tuboi S, de Barros E, Devadiga R, Ortega-Barria E, Colindres R. 2017. A cross-sectional study assessing the pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in subjects aged 1-24 years in the city of Embu das Artes, São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*21: 587-595.

White B. 1938. *The biology of pneumococcus*, The Commonwealth Fund, New York. p. 799.

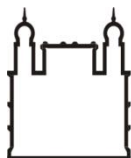
Xu Z, Zhu B, Xu L, Gao Y, Shao Z. 2015. First case of *Neisseria meningitidis* capsule null locus infection in China. *Infect Dis* 47: 591-592.

ANEXO A – Ficha Epidemiológica

**FICHA DE INVESTIGAÇÃO DO ESTADO DE PORTADOR DE
MENINGOCOCO**

Reg.:	Data ____/____/____	
Casa:	Nº pessoas: Nº cômodos:	Etnia M () MU () MP ()
Nome:		
Idade _____ anos _____ meses	Sexo M () F ()	
Estado civil () solteiro () casado	Gestante () sim () não	
Estuda () sim () não	Aldeia () Fora da aldeia ()	
Trabalha () sim () não	Aldeia () Fora da aldeia ()	
Vacina C conjugada () sim () não	____/____/____	
Tabagismo () sim () não	Alcoolismo () sim () não	
Nos últimos 10 dias		
Reunião social / Viagem () sim () não	Qual:	
Pesquisa portador		Tratamento portador
Swab + () - ()	Azitromicina () ____/____/____	
Sabe o que é meningite () sim () não Já ouviu falar de meningite na sua aldeia () sim () não (*Em caso afirmativo gravar depoimento)		

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Leônidas e Maria Deane

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Segundo as normas da Resolução nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde de 12/12/2012)

Nós, Kátia Maria da Silva Lima e David Eduardo Barroso, pesquisadores da FIOCRUZ, estamos convidando você para participar de uma pesquisa que estamos realizando na sua aldeia sobre meningite, que é uma doença que causa a inflamação das meninges, membrana que cobre o cérebro, o cerebelo e a medula espinhal e que pode ser causada por vírus, bactérias ou fungos e causa febre alta, moleza, inquietação, rigidez na nuca, dor de cabeça, manchas vermelhas no corpo e dificuldade de encostar o queixo no peito, acontece que muitas pessoas possuem a bactéria na garganta, mas, não ficam doentes e podem transmitir a bactéria para outras pessoas que podem adoecer. O nome da nossa pesquisa é: “Investigação da Infecção Subclínica por *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* em Populações Indígenas do Amazonas”.

Queremos saber se existem pessoas na aldeia que mesmo não tendo adoecido de meningite, possuam na garganta as bactérias (*Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*), que transmitem esta doença e os resultados servirão para propor medidas para evitar que esta doença ocorra na sua aldeia;

Você está sendo convidado porque é morador desta aldeia que foi escolhida para o estudo, mas você só participa se quiser e mesmo concordando agora pode retirar a sua participação a qualquer momento; A sua participação no referido estudo será no sentido de responder a um questionário, com informações sua e permitir a coleta de saliva da sua garganta (nasofaringe). A coleta será feita por um médico (Dr. David Barroso), capacitado, utilizando matérias descartáveis, obedecendo às normas da vigilância sanitária vigentes, assegurando que o procedimento causa um leve desconforto, sem nenhum dano à sua saúde física e mental. O resultado do exame será entregue na sua casa, de graça, por um profissional de saúde qualificado que irá lhe explicar sobre esta e outras doenças.

Existe risco referente à perda do anonimato devido à utilização dos seus dados na entrevista e, ainda, risco de constrangimentos/desconfortos no momento da visita à sua residência, devido ao conteúdo dos questionários e os dados observados pelo pesquisador na sua casa e na sua aldeia. Como forma de minimizar estes riscos e desconfortos, asseguramos

que os pesquisadores são treinados para garantir ao máximo o sigilo dos participantes; se você preferir poderá responder o questionário fora da casa e a sua identidade será sempre mantida em sigilo; asseguramos, ainda, que após o término do trabalho de campo e análise dos dados, serão destruídos os questionários com os dados dos moradores obtidos no estudo.

As informações obtidas serão analisadas juntamente com a de todos os participantes da aldeia, sem ser divulgada a identificação do nome dos participantes. Os resultados da pesquisa serão enviados para o Ministério da Saúde, Coordenação do Distrito Sanitário Especial Indígena de Manaus para que ações de prevenção sejam realizadas.

Durante todo o período do estudo você será acompanhado (a) pelos pesquisadores e em caso positivo dos seus exames será encaminhado para equipe de saúde do Distrito Sanitário Especial Indígena de Manaus, pela equipe de pesquisa que ficará a sua disposição para qualquer tipo de esclarecimento.

Sempre que você quiser daremos informações sobre cada uma das etapas do estudo e informações sobre o projeto, sobre sua participação e de seus familiares, também terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa. A qualquer momento, você poderá se recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar este seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo, punição ou atitude preconceituosa.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEP FIOCRUZ/IOC (Instituto Oswaldo Cruz/Fundação Oswaldo Cruz, Avenida Brasil, 4.036 – sala 705 (Expansão) Mangueiras – Rio de Janeiro – RJ – CEP: 21.040.360. Telefone: (21) 3882-9011 e-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br.

Não existirão despesas ou compensações financeiras ou pessoais relacionadas à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Mas, Você será indenizado por qualquer dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa, podendo ser encaminhado para Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisa Leônidas e Maria Deane.

Este termo foi elaborado em duas vias de igual teor e você receberá uma via, onde consta o telefone, o endereço e o correio eletrônico do pesquisador principal da pesquisa.

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Investigação da Infecção Subclínica por Neisseriameningitidis e Streptococcus pneumoniae em Populações Indígenas do Amazonas”.

Eu discuti com o (a) pesquisador (a) _____ sobre a minha decisão em participar desta pesquisa e ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que serei indenizado por qualquer dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa, podendo ser encaminhado para Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisa Leônidas e Maria Deane.

Recebi garantia do acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo e que receberei uma cópia deste Termo de Consentimento, onde consta o telefone, o endereço, o correio eletrônico dos pesquisadores da pesquisa e do Comitê de Ética em Pesquisa que autorizou o estudo.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo, poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que possamos ter adquirido.

Endereço do participante/voluntário

Município:

Pólo Base:

Aldeia:

Pesquisadora: Msc. Kátia Maria da Silva Lima – Fone: (92) 8418-6267;

Endereço residencial: Rua Buritirama, número 502, conjunto Ajuricaba, Manaus/AM, CEP: 69048490, bairro Alvorada.

Endereço comercial: Instituto Leônidas & Maria Deane – FIOCRUZ/AM. Rua Teresina, 476, Adrianópolis. Telefone: (92) 3621-2356; (92) 8418-6267. Bairro: /CEP/Cidade: Adrianópolis. CEP: 69057070. Telefones p/contato: (92) 3621-2323. E-mail: klima@amazonia.fiocruz.br

Pesquisador: Dr. David Eduardo Barroso - Av. Brasil, 4365 – IOC (Instituto Oswaldo Cruz) - Laboratório de Epidemiologia e Sistemática Molecular - FIOCRUZ, Rio de Janeiro/RJ Cep: 21.040-360 – Rio de Janeiro - Tel. / Fax: (021) 2598-4220; E-mail: barroso@ioc.fiocruz.br

Data: _____/_____/_____

Assinatura do participante

Assinatura do Pesquisador (a)

ANEXO C – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (adolescentes)



TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO (Adolescentes com 12 anos completos, maiores de 12 anos e menores de 18 anos)

Nós, Kátia Maria da Silva Lima e David Eduardo Barroso, pesquisadores da FIOCRUZ, estamos convidando você para participar de uma pesquisa que estamos realizando na sua aldeia sobre meningite, que é uma doença que causa a inflamação das meninges, membrana que cobre o cérebro, o cerebelo e a medula espinhal e que pode ser causada por vírus, bactérias ou fungos e causa febre alta, moleza, inquietação, rigidez na nuca, dor de cabeça, manchas vermelhas no corpo e dificuldade de encostar o queixo no peito, acontece que muitas pessoas possuem a bactéria na garganta, mas, não ficam doentes e podem transmitir a bactéria para outras pessoas que podem adoecer. O nome da nossa pesquisa é: “Investigação da Infecção Subclínica por *Neisseriameningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* em Populações Indígenas do Amazonas”.

Queremos saber se existem pessoas na aldeia que mesmo não tendo adoecido de meningite, possuam na garganta as bactérias (*Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*), que transmitem esta doença e os resultados servirão para propor medidas para evitar que esta doença ocorra na sua aldeia;

Você está sendo convidado porque é morador desta aldeia que foi escolhida para o estudo, mas você só participa se quiser e mesmo concordando agora pode retirar a sua participação a qualquer momento; A sua participação no referido estudo será no sentido de responder a um questionário, com informações sua e permitir à coleta de saliva da sua garganta (nasofaringe). A coleta será feita por um médico (Dr. David Barroso), capacitado, utilizando matérias descartáveis, obedecendo às normas da vigilância sanitária vigentes, assegurando que o procedimento causa um leve desconforto, sem nenhum dano à sua saúde física e mental. O resultado do exame será entregue na sua casa, de graça, por um profissional de saúde qualificado que irá lhe explicar sobre esta e outras doenças.

Existe risco referente à perda do anonimato devido à utilização dos seus dados na entrevista e, ainda, risco de constrangimentos/desconfortos no momento da visita à sua residência, devido ao conteúdo dos questionários e os dados observados pelo pesquisador na sua casa e na sua aldeia.

Como forma de minimizar estes riscos e desconfortos, asseguramos que os pesquisadores são treinados para garantir ao máximo o sigilo dos participantes; se você preferir poderá responder o questionário fora da casa e a sua identidade será sempre mantida, os nomes divulgados nos relatórios e publicações científicas serão fictícios; asseguramos, ainda, que após o término do trabalho de campo e análise dos dados, serão destruídos os questionários com os dados dos moradores obtidos no estudo.

As informações obtidas serão analisadas juntamente com a de todos os participantes da aldeia, sem ser divulgada a identificação do nome dos participantes. Os resultados da pesquisa serão enviados para o Ministério da Saúde, Coordenação do Distrito Sanitário Especial Indígena de Manaus para que ações de prevenção sejam realizadas.

Durante todo o período do estudo você será acompanhado (a) pelos pesquisadores e em caso positivo dos seus exames será encaminhado para equipe de saúde do Distrito Sanitário Especial Indígena de Manaus, pela equipe de pesquisa que ficará a sua disposição para qualquer tipo de esclarecimento.

Sempre que você quiser daremos informações sobre cada uma das etapas do estudo e informações sobre o projeto, sobre sua participação e de seus familiares, também terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa.

A qualquer momento, você poderá se recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar este seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo, punição ou atitude preconceituosa.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEP FIOCRUZ/IOC (Instituto Oswaldo Cruz/Fundação Oswaldo Cruz, Avenida Brasil, 4.036 – sala 705 (Expansão) Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ – CEP. 21.040.360. Telefone: (21) 3882-9011 e-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br.

Não existirão despesas ou compensações financeiras ou pessoais relacionadas à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Você será indenizado por qualquer dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa, podendo ser encaminhado para Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisa Leônidas e Maria Deane.

Você receberá uma via de igual teor deste Termo de Consentimento, onde consta o telefone, o endereço e o correio eletrônico do pesquisador principal da pesquisa.

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO ADOLESCENTE (SUJEITO DA PESQUISA):

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Investigação da Infecção Subclínica por Neisseriameningitidis e Striptococcus pneumoniae em Populações Indígenas do Amazonas”.

Eu discuti com o (a) pesquisador (a) _____ sobre a minha decisão em participar desta pesquisa e ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que serei indenizado por qualquer dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa, podendo ser encaminhado para Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisa Leônidas e Maria Deane.

Recebi garantia do acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo e que receberei uma cópia deste Termo de Consentimento, onde consta o telefone, o endereço, o correio eletrônico dos pesquisadores da pesquisa e do Comitê de Ética em Pesquisa que autorizou o estudo.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo, poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que possamos ter adquirido.

Endereço do participante/voluntário
Município:
Pólo Base:
Aldeia:
Ponto de referência:

Pesquisadora: Msc. Kátia Maria da Silva Lima – Fone: (92) 8418-6267;

Rua Buritirama, número 502, conjunto Ajuricaba, Manaus/AM, CEP: 69048490, bairro Alvorada.

Instituto Leônidas & Maria Deane – FIOCRUZ/AM.

Rua Teresina, 476, Adrianópolis

Telefone: (92) 3621-2356; (92) 8418-6267

Bairro: /CEP/Cidade: Adrianópolis. CEP: 69057070

Telefones p/contato: (92) 3621-2323

E-mail: klima@amazonia.fiocruz.br

Pesquisador: Dr. David Eduardo Barroso

Av. Brasil, 4365 – IOC (Instituto Oswaldo Cruz) - Laboratório de Epidemiologia e Sistemática Molecular - FIOCRUZ, Rio de Janeiro/RJ

Cep: 21.040-360 – Rio de Janeiro

Tel. / Fax: (021) 2598-4220;

E-mail: barroso@ioc.fiocruz.br

_____/_____/_____

Assinatura do Adolescente

Data ___/___/___

Assinatura do Pesquisador

Data ___/___/___

ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos Pais



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DOS PAIS

(Segundo as normas da Resolução nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde de 12/12/2012)

Você está sendo convidado para participar **como voluntário** de uma pesquisa sobre meningite que está sendo realizada pela pesquisadora **Kátia Maria da Silva Lima, e David Barroso**, da FIOCRUZ. A Meningite é uma doença que causa a inflamação das meninges, tecido fino (membrana) que cobre o cérebro, o cerebelo e a medula espinhal e que causa febre alta, moleza, inquietação, vômitos, rigidez na nuca, dor de cabeça, dificuldade de encostar o queixo no peito, é transmitida de pelo ar ou pela saliva e é causada por bactérias, vírus e fungos, acontece que algumas pessoas possuem a bactéria na garganta, não ficam doentes, mas podem transmitir a doença. O nome da nossa pesquisa é: **“Investigação da Infecção Subclínica por Neisseria meningitidis e Streptococcus Pneumoniae em Populações Indígenas do Amazonas”**.

Queremos saber se existem pessoas na aldeia que mesmo não tendo adoecido de meningite, possuam na garganta as bactérias (*Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*), que transmitem esta doença e os resultados servirão para propor medidas para evitar que esta doença ocorra na sua aldeia;

Hoje estamos convidando todos os indígenas da aldeia _____ para fazer o exame da garganta e responder a um questionário. **Por isso seu filho está sendo convidado para participar**, como voluntário da pesquisa, se você não quiser ele não precisa participar; mas, se você quiser autorizar a participação dele, precisamos que você responda algumas perguntas sobre seu filho, devendo demorar uns 10 (vinte) minutos para completar as respostas. Também será necessária a coleta de secreção da garganta dele (nasofaringe). A coleta da secreção será feita por um médico que vai utilizar uma haste de madeira descartável, revestida de algodão na ponta, tipo cotonete, obedecendo às normas da vigilância sanitária existentes, garantimos que o procedimento não causará nenhum tipo de risco a sua saúde. A coleta de dados desse estudo está prevista para começar em novembro de 2015 e terminar no mesmo mês. O resultado do

exame será entregue para você, na sua aldeia, de graça, por um profissional de saúde qualificado que irá lhe orientar sobre esta e outras doenças.

Existe risco referente à perda do anonimato devido à utilização dos seus dados na entrevista e, ainda, risco de constrangimentos/desconfortos no momento da visita à sua residência, devido ao conteúdo dos questionários e os dados observados pelo pesquisador na sua casa e na sua aldeia.

Como forma de minimizar estes riscos e desconfortos, asseguramos que os pesquisadores são treinados para garantir ao máximo o sigilo dos participantes; se você preferir poderá responder o questionário fora da casa e a sua identidade será sempre mantida, os nomes divulgados nos relatórios e publicações científicas serão fictícios; asseguramos, ainda, que após o término do trabalho de campo e análise dos dados, serão destruídos os questionários com os dados dos moradores obtidos no estudo.

Se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa e sobre a sua participação, em qualquer momento do estudo, pode perguntar para os pesquisadores, deixaremos o nosso endereço e telefones para você.

Durante todo o período do estudo você será acompanhado (a) pelos pesquisadores e em caso positivo dos seus exames você será encaminhado para atendimento da equipe de saúde do Distrito Sanitário Especial Indígena de Manaus, pela equipe de pesquisa que ficará a sua disposição para qualquer tipo de esclarecimento.

Sempre que você quiser, serão feitos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo e informações sobre o projeto, sua participação e de seus familiares, você também terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa.

A qualquer momento, você poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar este seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo, punição ou atitude preconceituosa.

Que as informações conseguidas serão analisadas junto com a informação de outros indígenas e não divulgaremos o seu nome e de sua família, somente nós, os pesquisadores, responsáveis pelo estudo, teremos acesso aos questionários que serão bem guardados e não falaremos sobre os seus dados e exames a ninguém da aldeia e fora dela. A divulgação dos resultados obtidos no estudo só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto e analisados em conjunto com outras informações,

Caso você tenha alguma consideração ou dúvida sobre a seriedade do estudo (ética da pesquisa), entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEP FIOCRUZ/IOC (Instituto Oswaldo Cruz/Fundação Oswaldo Cruz, Avenida Brasil, 4.036**

– sala 705 (Expansão) Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ – CEP. 21.040.360. Telefone: (21) 3882-9011 e-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br.

Você não receberá dinheiro pela sua participação, mas, se você tiver qualquer despesa adicional, ela será paga pelo orçamento da pesquisa e você será indenizado por qualquer dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa, podendo ser encaminhado para Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisa Leônidas e Maria Deane.

Você receberá uma cópia deste Termo de Consentimento, onde consta o telefone, o endereço e o correio eletrônico dos pesquisadores envolvidos na pesquisa.

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **“Investigação da Infecção Subclínica por Neisseria meningitidis e Streptococcus pneumoniae em Populações Indígenas do Amazonas”**.

Eu discuti com o (a) pesquisador (a) _____ sobre a decisão de autorizar a participação do meu filho _____ nesta pesquisa e ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a participação do meu filho é isenta de despesas e que meu filho será indenizado por qualquer dano que venha sofrer com a participação na pesquisa, podendo ser encaminhado para Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisa Leônidas e Maria Deane.

Recebi garantia do acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo e que receberei uma cópia deste Termo de Consentimento, onde consta o telefone, o endereço, o correio eletrônico dos pesquisadores e do Comitê de Ética em Pesquisa que autorizou o estudo.

Concordo voluntariamente em autorizar a participação do meu filho neste estudo, poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que possamos ter adquirido.

Endereço do participante/voluntário

Município:

Pólo Base:

Aldeia:

Pesquisadora: **Msc. Kátia Maria da Silva Lima** – Fone: (92) 98455-1321;

Rua Buritirama, número 502, conjunto Ajuricaba, Manaus/AM, CEP: 69048490, bairro Alvorada.

Instituto Leônidas & Maria Deane – FIOCRUZ/AM.

Rua Teresina, 476, Adrianópolis

Telefone: (92) 3621-2356; (92) 8418-6267

Bairro: /CEP/Cidade: Adrianópolis. CEP: 69057070

Telefones p/contato: (92) 3621-2323

E-mail: klima@amazonia.fiocruz.br

Pesquisador: **Dr. David Eduardo Barroso**

Av. Brasil, 4365 – IOC (Instituto Oswaldo Cruz) - Laboratório de Epidemiologia e Sistemática Molecular - FIOCRUZ, Rio de Janeiro/RJ

Cep: 21.040-360 – Rio de Janeiro

Tel. / Fax: (021) 2598-4220;

E-mail: barroso@ioc.fiocruz.br

Data: _____/_____/_____

Assinatura do pai (mãe) ou responsável legal



polegar direito

Anexo E – Ficha de notificação e investigação de meningite



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
 MINISTÉRIO DA SAÚDE
 ESTADO DE SÃO PAULO
 SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE



SINAN
 SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
 FICHA DE INVESTIGAÇÃO
 MENINGITE

Nº

CASO SUSPEITO: Criança acima de nove meses e/ou adulto com febre, cefaléia, vômitos, rigidez de nuca, outros sinais de irritação meníngea (Kernig e Brudzinski), convulsão, sufusões hemorrágicas (petéquias) e torpor. Crianças abaixo de nove meses observar também irritabilidade (choro persistente) ou abaulamento de fontanela.

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual	
	2 Agravado/doença MENINGITE 1 - DOENÇA MENINGOCÓCICA 2 - OUTRAS MENINGITES	3 Código (CID10) G 03.9
	4 UF	5 Município de Notificação
Notificação Individual	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	7 Data dos Primeiros Sintomas
	8 Nome do Paciente	9 Data de Nascimento
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado
Dados de Residência	13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado	
	14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica	
	15 Número do Cartão SUS	16 Nome da mãe
	17 UF	18 Município de Residência
	19 Distrito	Código (IBGE)
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)
24 Geo campo 1	25 Geo campo 2	
Dados Complementares do Caso	26 Ponto de Referência	27 CEP
	28 (DDD) Telefone	29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado
	30 País (se residente fora do Brasil)	
Antecedentes Epidemiológicos	31 Data da Investigação	
	32 Ocupação	
	33 Vacinação	34 Doenças Pré-existentes
	35 Contato com Caso Suspeito ou Confirmado de Meningite (até 15 dias antes do início dos sintomas)	
	36 Nome do Contato	37 (DDD) Telefone
Dados Clínicos	38 Endereço do contato (Rua, Av., Apto., Bairro, Localidade, etc)	
	39 Caso Secundário 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
40 Sinais e Sintomas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		41 Outros Sinais e Sintomas Cefaléia Vômitos Rigidez de Nuca Abaulamento de Fontanela Petéquias/Sufusões Hemorrágicas Febre Convulsões Kernig/Brudzinski Coma Outras

Atendimento	41 Ocorreu Hospitalização <input type="checkbox"/>	42 Data da Internação	43 UF	44 Município do Hospital	Código (IBGE)
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				
	45 Nome do Hospital				Código

Dados do Laboratório	46 Punção Lombar <input type="checkbox"/>	47 Data da Punção	48 Aspecto do Líquor
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		1 - Límpido 2 - Purulento 3 - Hemorrágico 4 - Turvo 5 - Xantocrômico 6 - Outro 9 - Ignorado

Dados do Laboratório	49 Resultados Laboratoriais		
	Cultura	CIE	PCR
	Líquor	Líquor	Líquor
	Lesão Petequial	Sangue/Soro	Lesão Petequial
	Sangue/Soro	Aglutinação pelo Látex	Sangue/Soro
	Escarro	Líquor	Escarro
Bacterioscopia	Isolamento Viral		
Líquor	Líquor		
Lesão Petequial	Fezes		
Sangue/Soro			
Escarro			

Classificação do Caso / Etiologia	50 Classificação do Caso <input type="checkbox"/>	51 Se Confirmado, Especifique
	1 - Confirmado 2 - Descartado	1 - Meningococemia 2 - Meningite Meningocócica 3 - Meningite Meningocócica com Meningococemia 4 - Meningite Tuberculosa 5 - Meningite por outras bactérias 6 - Meningite não especificada 7 - Meningite Asséptica 8 - Meningite de outra etiologia 9 - Meningite por Hemófilo 10 - Meningite por Pneumococos
	52 Critério de Confirmação	53 Se N. meningitidis especificar sorogrupo
	1 - Cultura 4 - Clínico 7 - Clínico-epidemiológico 2 - CIE 5 - Bacterioscopia 8 - Isolamento viral 3 - Ag. Látex 6 - Quimiocitológico do Líquor 9 - PCR 10 - Outros	

Medidas de Controle	54 Número de Comunicantes	55 Realizada Quimioprofilaxia dos Comunicantes? <input type="checkbox"/>	56 Se sim, Data	57 Doença Relacionada ao Trabalho
		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

Conclusão	58 Evolução do Caso <input type="checkbox"/>	59 Data da Evolução	60 Data do Encerramento
	1 - Alta 2 - Óbito por meningite 3 - Óbito por outra causa 9 - Ignorado		

Informações complementares e observações

Exame Quimiocitológico		
Hemácias <input type="text"/> mm ³	Leucócitos <input type="text"/> mm ³	Monócitos <input type="text"/> %
Neutrófilos <input type="text"/> %	Eosinófilos <input type="text"/> %	Linfócitos <input type="text"/> %
Glicose <input type="text"/> mg	Proteínas <input type="text"/> mg	Cloreto <input type="text"/> mg

Observações Adicionais

Investigador	Município/Unidade de Saúde	Cód. da Unid. de Saúde	
	Nome	Função	Assinatura

Continuação do Parecer: 1.351.186

1.1. Solicita-se editar os documentos "TCLE DOS PAIS" e "TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO" para que o campo de assinaturas não constitua uma folha em separado. RESPOSTA: Os documentos foram alterados para atender a esta solicitação.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Solicita-se esclarecer qual destinação será dada ao material biológico coletado ao final do período de realização da pesquisa (Portaria MS nº 2.201 de 2011, Art. 22).

RESPOSTA: O MATERIAL SERÁ DESCARTADO. Será coletada secreção da nasofaringe, através da introdução de um "swab" por via oral. Esse swab será semeado em placa com meio de cultura para crescimento bacteriano das duas espécies de interesse: Meningocócica e Pneumocócica. Imediatamente, após a semeadura em placa o Swab, será descartado em saco de lixo para material biológico, o qual será trazido para laboratório para ser autoclavado e, em seguida, descartado, segundo as normas da Biossegurança, seguidas pela FIOCRUZ.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3. No cadastro da Plataforma Brasil o pesquisador responsável selecionou a área temática especial "Genética Humana: (Haverá armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniente com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;)". Solicita-se esclarecer se de fato se haverá envio de material biológico ou dados genéticos humanos para o exterior no estudo em tela.

RESPOSTA: Houve um erro no preenchimento do formulário na plataforma, quando selecionamos a área temática especial: "Genética". NÃO TRABALHAREMOS COM ESTA ÁREA TEMÁTICA ESPECIAL. NÃO HAVERÁ ARMAZENAMENTO DE MATERIAL BIOLÓGICO HUMANO EM BIORREPOSITÓRIO. O material coletado será descartado, como explicado acima. ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.351.186

Outros	Oficio_Funai2_para_Pesq.pdf	24/09/2015 13:58:43	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Outros	Oficio_Funai1_para_Pesqu.pdf	24/09/2015 13:57:55	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DOUTORADO.doc	23/09/2015 13:14:36	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Outros	Carta_FUNAI_ORIENT1.doc	22/09/2015 18:00:41	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Outros	CARTA_FUNAI_ORIENT.pdf	22/09/2015 17:59:59	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Outros	Carta_FUNAI_Pesq.doc	22/09/2015 17:30:40	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Outros	CARTA_FUNAI_PESQ.pdf	22/09/2015 17:29:23	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Outros	Carta_DSEI_PESQ.docx	22/09/2015 17:19:07	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Outros	CARTA_DSEI_PESQ.pdf	22/09/2015 17:18:25	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Outros	Termos_anuencias.docx	22/09/2015 16:05:21	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Outros	Termos_anuencias.pdf	22/09/2015 16:04:00	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Outros	DEC_ConselhoDistrital.docx	22/09/2015 15:49:36	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Outros	DEC_ConselhoDistrital.pdf	22/09/2015 15:16:32	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_ao_CEP_FIOCRUZ_30_06.docx	08/09/2015 17:22:16	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Comite_de_etica.doc	08/09/2015 17:15:18	Kátia Maria da Silva Lima	Aceito
Outros	Carta ao CEP FIOCRUZ 11..08.15.docx	11/08/2015 13:54:06		Aceito
Outros	FICHA DE EPIDEMIOLOGICA.docx	06/06/2015 13:39:51		Aceito
Outros	ENTREVISTA GESTORES E PROFIS DE SAÚDE.doc	06/06/2015 13:39:28		Aceito
Outros	QUESTIONÁRIO ALDEIA.doc	06/06/2015 13:38:44		Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	06/06/2015 13:29:50		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br