

Instituto **Nacional de Saúde**  
Doutor Ricardo Jorge



# **\_Programa Nacional de Vigilância da Gripe Relatório da Época 2010/2011**

**\_Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP**



## **\_ Autores**

**Paulo Gonçalves, Pedro Pechirra, Patrícia Conde, Raquel Guiomar**

Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe,  
Departamento de Doenças Infecciosas

**Baltazar Nunes**

Departamento de Epidemiologia



## **Agradecimentos**

### **Aos Médicos-Sentinela**

A todos os médicos de família da Rede Médicos Sentinela que participaram no Programa Nacional de Vigilância da Gripe.

### **Aos Serviços de Urgência**

A todos aqueles que nos Serviços de Urgência foram o “rosto” de equipas mais vastas, pelo seu empenho na notificação de casos.

### **Aos participantes no estudo EuroEva**

A todos os médicos de família que participaram no estudo EuroEVA na época 2010-2011.

### **Aos Colaboradores**

Aos membros do Departamento de Doenças Infecciosas envolvidos na componente laboratorial da vigilância: Ana Pelerito, Carla Roque, Carlos Ribeiro, Catarina Fernandes, Joana Mendonça, João Brandão, Lúcia Reis, Raquel Neves, Tânia Reis.

À Inês Batista pela gestão e operação de dados da componente clínica da Rede Médicos Sentinela.

Ao Doutor Carlos Dias, coordenador da Rede Médicos Sentinela.



**\_Índice**

<b>_ÍNDICE.....</b>	<b>7</b>
<b>_SIGLAS.....</b>	<b>9</b>
<b>_RESUMO .....</b>	<b>11</b>
<b>_1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>_2. COMPONENTES DO SISTEMA .....</b>	<b>19</b>
_2.1. COMPONENTE CLÍNICA.....	19
_2.2. COMPONENTE LABORATORIAL .....	20
_2.3. INTEGRAÇÃO DAS COMPONENTES CLÍNICA E LABORATORIAL .....	21
<b>_3. NOTA METODOLÓGICA .....</b>	<b>23</b>
_3.1. DEFINIÇÃO DE CASO.....	23
_3.1.1. <i>Caso de Síndrome Gripal</i> .....	23
_3.1.2. <i>Caso de Gripe</i> .....	24
_3.2. DEFINIÇÃO DE EPIDEMIA DE GRIPE E DOS INDICADORES DE ACTIVIDADE GRIPAL.....	24
_3.2.1. <i>Epidemia de Gripe</i> .....	24
_3.2.2. <i>Indicadores de Actividade Gripal</i> .....	25
_3.3. DEFINIÇÃO DE VIGILÂNCIA INTEGRADA .....	27
_3.4. DEFINIÇÃO DO PERÍODO DE VIGILÂNCIA .....	27
_3.5. VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	27
_3.6. ASPECTOS METODOLÓGICOS ESPECÍFICOS DA VIGILÂNCIA NA REDE MÉDICOS-SENTINELA .....	28
_3.7. TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	29
<b>_4. RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>
_4.1. PARTICIPANTES .....	31
_4.1.1. <i>Rede Médicos-Sentinela</i> .....	31
_4.1.2. <i>Projecto EuroEVA</i> .....	31
_4.1.3. <i>Rede Serviços de Urgência</i> .....	31
_4.2. PERÍODO DE VIGILÂNCIA .....	32
_4.3. CASUÍSTICA .....	32
_4.4. CASOS DE SÍNDROMA GRIPAL .....	32
_4.4.1. <i>Ocorrência no Tempo</i> .....	32
_4.4.2. <i>Ocorrência no Espaço</i> .....	34
_4.4.3. <i>Caracterização dos casos de Síndrome Gripal</i> .....	35
_4.4.4. <i>Administração da Vacina Antigripal</i> .....	37
_4.5. CASOS DE GRIPE.....	38
_4.5.1. <i>Caracterização Viroológica dos Casos Notificados</i> .....	38
_4.5.2. <i>Caracterização Antigénica e Genética das Estirpes de Vírus Influenza</i> .....	40
_4.5.3. <i>Ocorrência no Tempo</i> .....	49
_4.5.4. <i>Ocorrência no Espaço</i> .....	50
_4.5.5. <i>Caracterização dos Casos de Gripe</i> .....	51
_4.5.6. <i>Administração da Vacina Antigripal</i> .....	54
_4.6. COBERTURA DA VACINA ANTIGRIPAL .....	54
_4.7. TERAPÉUTICA ANTIVIRAL.....	56
_4.8. PESQUISA DAS RESISTÊNCIAS AOS ANTIVIRAIS .....	57
_4.9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS .....	59
<b>_5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>63</b>
<b>_6. COMENTÁRIO FINAL.....</b>	<b>67</b>
<b>_7. ANEXOS.....</b>	<b>69</b>

_ 7.1. CÁLCULO DA PSOE.....	71
_ 7.2. QUADRO I.....	73
_ 7.3. QUADRO II.....	75
_ 7.4. QUADRO III.....	77
_ 8. REFERÊNCIAS.....	79



## **\_Siglas**

AdV- Adenovirus

CG – Clínico Geral

DDI – Departamento de Doenças Infecciosas

DEP – Departamento de Epidemiologia

DGS – Direcção-Geral da Saúde

ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*

ECOS – Em Casa Observamos Saúde

EISN – *European Influenza Surveillance Network*

hPIV – Vírus Parainfluenza Humano

hRV – Rhinovirus Humano

IC<sub>50</sub> – 50% da concentração inibitória máxima

INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP

LNRVG – Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe

MS – Médicos Sentinela

OMS – Organização Mundial da Saúde

OT – Orientação técnica

PNVG – Programa Nacional de Vigilância da Gripe

PSOE – População sobre observação efectiva

RSV – Vírus Sincicial Respiratório

RT-PCR – Técnica de Transcrição Reversa associada a Reacção em Cadeia da Polimerase

SG – Síndrome Gripal

SU – Serviço de Urgência

TESSy – *The European Surveillance System*



## **\_Resumo**

A gripe é uma doença respiratória, causada pelo vírus influenza, podendo ter uma manifestação ligeira ou, por vezes, grave. É uma doença sazonal cujo número de casos, na Europa e hemisfério norte, aumenta durante o inverno apresentando um período epidémico de várias semanas. O diagnóstico clínico apresenta algumas dificuldades devido à natureza não específica da doença, uma vez que esta apresenta sinais e sintomas comuns a infecções respiratórias provocadas por outros agentes virais. O Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG) integra as componentes de vigilância clínica e laboratorial para uma monitorização completa da epidemiologia da doença, para conhecimento das características dos vírus em circulação e para apoio à decisão em Saúde Pública.

O PNVG tem como objectivo a recolha, análise e disseminação da informação sobre a actividade gripal, identificando e caracterizando de forma precoce os vírus da gripe em circulação em cada época bem como a identificação de vírus emergentes com potencial pandémico e que constituam um risco para a saúde pública, procurando contribuir, desta forma, para a diminuição da morbidade e mortalidade associada à infecção e suas complicações. As informações resultantes da vigilância permitem ainda a orientação de medidas de prevenção e controlo da doença de forma precisa.

O PNVG assegura a vigilância clínica do Síndrome Gripal (SG), baseada exclusivamente no diagnóstico clínico, é suportada pela rede “Médicos-Sentinela” (MS) e tem um papel especialmente relevante por possibilitar o cálculo de taxas de incidência permitindo descrever a evolução da epidemia no tempo, medir o seu impacto nos cuidados de saúde primários e, ainda, possibilitar a detecção da ocorrência de um surto de gripe fora da época de inverno, uma vez que se mantém activa durante todo o ano. A vigilância laboratorial é também contemplada, constituindo um indicador precoce do início de circulação dos vírus influenza em cada inverno e assegura a especificidade deste sistema. É operacionalizada pela Rede MS e pela Rede de Serviços de Urgência (SU), de Setembro a Maio do ano

seguinte, implica a notificação de novos casos de SG diagnosticados segundo critérios clínicos e requer a colheita e análise laboratorial de exsudados da nasofaringe, para a detecção do vírus da gripe.

Este relatório pretende descrever e divulgar os resultados obtidos na época de inverno de 2010/2011, efectuando uma síntese da actividade gripal em Portugal durante esta época.

Na época 2010/2011 foram notificados um total de 1366 casos de SG. O maior número de notificações foi observado entre final de Dezembro e princípio de Fevereiro, com um pico de ocorrência na semana 1/2010. As taxas de incidência semanais do SG mantiveram-se acima da área de actividade basal durante 8 semanas consecutivas, entre as semanas 50/2010 e 5/2011, com um valor máximo de 121,12 casos de SG por 100 000 habitantes na semana 52/2010. Mais de metade das notificações tiveram origem em indivíduos do género feminino. O grupo etário mais representado foi o correspondente à população jovem/adulta com idades compreendidas entre os 15 e os 44 anos, embora a distribuição semanal das taxas de incidência revele uma maior incidência da doença no grupo etário correspondente às crianças em idade escolar dos 5-14 anos. A febre e a tosse foram os sintomas/sinais mais frequentes. A vacina antigripal foi administrada a 11,0% dos casos notificados, com a maior proporção de casos vacinados a ser observada no grupo etário dos idosos ( $\geq 65$  anos). A nível nacional, na população em geral, observou-se uma diminuição de 2% na cobertura da vacina antigripal sazonal, este facto deverá ser tomado como um alerta para incentivar o reforço da campanha de vacinação especialmente nos grupos alvo prioritários para a vacinação antigripal.

A análise laboratorial a 1017 exsudados da nasofaringe revelou a presença de vírus influenza em 53,7% dos exsudados. Dos 546 vírus influenza identificados, 42,7% pertenciam ao tipo B/Victoria e 55,7% pertenciam ao subtipo A(H1)pdm09. Os vírus dos tipos A(H3) e B/Yamagata foram identificados esporadicamente. Os vírus do subtipo A(H1) sazonais não foram identificados nos casos estudados. Os vírus influenza do tipo B/Victoria foram detectados predominantemente desde o

início da época até início de Janeiro, substituídos gradualmente pelos vírus do subtipo A(H1)pdm09 cuja circulação foi predominante desde o início de Janeiro até final da época. Os casos de gripe na população adulta/idososa estiveram associados maioritariamente a infecção com os vírus influenza do tipo A, enquanto na população mais jovem, no grupo etário dos 5 aos 14 anos, os casos de infecção estiveram associados maioritariamente aos vírus do tipo B. A análise antigénica e genética realizada revelou que, na sua maioria, os vírus identificados foram semelhantes às estirpes que constituíram a vacina antigripal proposta pela DGS para esta época. A investigação de mutações associadas à resistência aos antivirais revelou, no caso dos vírus do tipo A(H1)pdm09, 1 isolado com a mutação H275Y no gene da Neuraminidase. No caso dos vírus do tipo B, a pesquisa de 17 marcadores moleculares, no gene da Neuraminidase, associados à resistência aos inibidores da Neuraminidase não revelou qualquer mutação associada à resistência. Os ensaios fenotípicos comprovaram a sensibilidade das estirpes estudadas ao oseltamivir e ao zanamivir.



## **\_1. Introdução**

O Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG) tem como objectivo a recolha, análise e disseminação da informação sobre a actividade gripal, identificando e caracterizando de forma precoce os vírus da gripe em circulação em cada época bem como a identificação de vírus emergentes com potencial pandémico e que constituam um risco para a saúde pública. A vigilância da gripe procura, desta forma, contribuir para a diminuição da morbilidade e mortalidade associada à infecção e suas complicações. As informações resultantes da vigilância permitem ainda a orientação de medidas de prevenção e controlo da doença de forma precisa.<sup>1,2,3</sup>

A gripe é uma doença respiratória, causada pelo vírus influenza, podendo ter uma manifestação ligeira ou, por vezes, grave. É uma doença sazonal cujo número de casos, na Europa e hemisfério norte, aumenta durante o inverno apresentando um período epidémico de várias semanas. Todos os anos são atribuídos ao vírus influenza um número considerável de mortes especialmente nos grupos etários mais elevados e em indivíduos portadores de doenças crónicas graves, ocorrendo também, todos os anos, alguns casos de morte em crianças e adultos jovens.

O diagnóstico clínico apresenta algumas dificuldades devido à natureza não específica da doença, uma vez que esta apresenta sinais e sintomas comuns a infecções respiratórias provocadas por outros agentes virais. A acrescer a este facto junta-se a natureza sub-clínica da doença o que leva a que muitos doentes efectuem automedicação sem recorrer ao seu médico assistente. Com grande frequência só os doentes com sintomatologia mais grave ou com doença prolongada é que recorrem a uma consulta médica.

Pelas características com que a doença se apresenta na população é da maior importância que o PNVG integre as componentes de vigilância clínica e laboratorial para uma monitorização completa da epidemiologia da doença, para conhecimento

das características dos vírus em circulação e para apoio à decisão em Saúde Pública.

O PNVG é coordenado pelo Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe (LNRVG) em colaboração com o Departamento de Epidemiologia (DEP) do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP (INSA) e a Direcção-Geral da Saúde (DGS), e assegura a vigilância epidemiológica da gripe em Portugal através da caracterização clínica e laboratorial da doença, baseada em diferentes componentes do sistema.<sup>4,5,6</sup>

O LNRVG encontra-se integrado, desde 1953, na rede de laboratórios da Organização Mundial de Saúde (OMS), a qual é actualmente constituída por 136 Laboratórios de Referência Nacionais, distribuídos por 106 países, e por seis Centros Mundiais de Referência e Investigação da Gripe, situados em Atlanta, Londres, Melbourne, Tóquio, Beijing e Memphis.

A componente clínica do PNVG, baseada exclusivamente no diagnóstico clínico, é suportada, desde 1991, pela rede “Médicos-Sentinela” e tem um papel especialmente relevante por possibilitar o cálculo de taxas de incidência permitindo descrever a evolução da epidemia no tempo, medir o seu impacto nos cuidados de saúde primários e, ainda, possibilitar a detecção da ocorrência de um surto de gripe fora da época de inverno, uma vez que se mantém activa durante todo o ano.

A componente laboratorial constitui um indicador precoce do início de circulação dos vírus influenza em cada época de vigilância e assegura a especificidade deste sistema.

Desde 2008, o INSA tem participado através do DEP e do Departamento de Doenças Infecciosas (DDI) no projecto europeu multicêntrico *I-MOVE – Monitoring influenza vaccine effectiveness during influenza seasons and pandemics in the European Union* coordenado pela empresa Epiconcept SARL e financiado pelo ECDC, o qual pretende estimar a efectividade da vacina sazonal e pandémica durante e após a época de gripe.<sup>7,8</sup> Durante a época de 2010/2011, os países



participantes no projecto I-MOVE (Portugal, Espanha, França, Itália, Irlanda, Hungria, Roménia e Polónia) desenvolveram um protocolo comum com um estudo do tipo caso-controlo, para o cálculo da estimativa da efectividade da vacina sazonal. Os casos de síndrome gripal recolhidos no âmbito deste estudo integram também a componente laboratorial do sistema.<sup>9,10</sup>

Com a elaboração deste relatório pretende-se proceder à descrição e divulgação dos resultados obtidos na época de inverno de 2010/2011, efectuando uma síntese da actividade gripal em Portugal durante esta época.



## **\_2. Componentes do Sistema**

### **\_2.1. Componente Clínica**

A vigilância clínica da síndrome gripal é baseada em dados recolhidos pela “Rede de Médicos Sentinela” (MS), que é um sistema de informação em saúde constituído por Clínicos Gerais/Médicos de Família, distribuídos pelo território do Continente e pelas Regiões Autónomas, cuja actividade profissional é desempenhada nos Centros de Saúde ou Unidades de Saúde Familiar.<sup>11</sup> A participação destes Clínicos Gerais (CG) é estritamente voluntária, tendo a rede sido constituída por 152 CG em 2010 e por 144 CG em 2011.

Esta rede tem como principais objectivos (1) a estimativa das taxas de incidência de várias doenças ou de situações relacionadas com saúde que ocorram nos utentes inscritos nos Centros de Saúde ou Unidades de Saúde Familiar e (2) a vigilância epidemiológica de algumas doenças, de modo a permitir a identificação precoce de eventuais surtos.

Para tal, os CG notificam semanalmente ao Departamento de Epidemiologia todos os novos casos de doença que ocorreram nos utentes inscritos nas respectivas listas. Estas notificações permitem obter o numerador para o cálculo das taxas de incidência.

A vigilância da síndrome gripal, baseada exclusivamente no diagnóstico clínico, mantém-se activa ao longo de todo o ano, sendo este aspecto especialmente relevante na eventualidade, como já referimos, da ocorrência de um surto fora da época, considerada habitual, para a actividade gripal.

## **\_2.2. Componente Laboratorial**

A componente laboratorial assegura a especificidade do PNVG, constituindo um indicador precoce do início de circulação de vírus influenza em cada Inverno. É operacionalizada pela Rede MS e pela Rede de Serviços de Urgência (SU), de Setembro a Maio do ano seguinte.

A Rede MS e o LNRVG colaboram, desde 1990, num programa conjunto de vigilância integrada clínica e laboratorial da Síndrome Gripal. Esta vigilância implica a notificação de novos casos de Síndrome Gripal ocorridos nos utentes da Rede MS, diagnosticados segundo critérios exclusivamente clínicos, e requer a colheita de exsudados da nasofaringe para detecção de vírus. Anualmente, cerca de metade dos clínicos participantes na rede encontram-se envolvidos nesta componente da vigilância laboratorial.

A componente laboratorial conta também com a participação da Rede SU, constituída por serviços de urgência, ou similares, localizados em unidades prestadoras de cuidados de saúde do Serviço Nacional de Saúde, nomeadamente, em agrupamentos de centros de saúde, em estabelecimentos hospitalares e em unidades locais de saúde.

A notificação de casos de Síndrome Gripal pela Rede SU tem vindo a desempenhar, desde que foi estabelecida em 1999 no âmbito do Plano de Contingência da Gripe pela DGS e pelo LNRVG, um papel importante na detecção precoce de surtos gripais, nomeadamente por ser a componente em que se obtêm mais facilmente produtos biológicos. Além disso, complementa a vigilância baseada na Rede MS, contribuindo para uma prevenção e um controlo da doença mais eficazes.

A selecção dos serviços de urgência participantes tem sido orientada pela pretensão de se ter no PNVG, pelo menos, um hospital e um centro de saúde por distrito do Continente.

Esta componente apenas se encontra activa durante o período de vigilância integrada e depende da participação voluntária dos profissionais de saúde que

notificam, diariamente para o LNRVG, os casos diagnosticados de Síndrome Gripal que recorram aos serviços de urgência, enviando igualmente os exsudados da nasofaringe para caracterização virológica.

A análise laboratorial envolve a utilização de métodos clássicos de diagnóstico virológico e de métodos de biologia molecular para o isolamento e caracterização das estirpes de vírus influenza em circulação na população. As estirpes isoladas são analisadas em três perspectivas: (1) na sua semelhança com as estirpes vacinais (ou inferindo sobre a presença de variantes com drifts antigénicos); (2) na detecção de mutações no seu genoma e (3) na presença de resistência aos antivirais.

### **2.3. Integração das Componentes Clínica e Laboratorial**

A integração das duas componentes clínica e laboratorial do PNVG permite:

- Estimar a morbidade da doença através da determinação semanal das taxas de incidência de Síndrome Gripal e da identificação rápida de surtos na população em observação;
- Identificar e caracterizar as estirpes de vírus influenza circulantes e quantificar a sua presença na população em observação durante o período de actividade gripal;
- Através da informação recolhida e após a sua avaliação, possibilita a intervenção dos serviços de saúde em acções de prevenção e aconselhamento da terapêutica.

A concretização do último ponto referido traduz-se, entre outros, pela elaboração de um Boletim de Vigilância Epidemiológica de Síndrome Gripal com base na informação clínica e laboratorial obtida semanalmente sobre a Síndrome Gripal. Este boletim é divulgado no site do Instituto Nacional de Saúde, acessível no endereço [www.insa.pt](http://www.insa.pt). No site da DGS ([www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)) pode igualmente ser

consultada a informação semanal actualizada sobre a actividade gripal nas diferentes componentes do PNVG.

Por outro lado, o PNVG integra a *European Influenza Surveillance Network* (EISN) coordenada pelo ECDC, fornecendo semanalmente informação epidemiológica e virológica, de forma a permitir, juntamente com os restantes membros da rede, a descrição da actividade gripal na Europa e a identificação precoce de eventuais surtos de Gripe nos países participantes.

Esta informação pode ser consultada no endereço:

<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/Pages/home.aspx>.

Adicionalmente, toda a informação da vigilância, particularmente a obtida na análise laboratorial, é enviada semanalmente para a OMS, estando parcialmente disponível no endereço [www.euroflu.org](http://www.euroflu.org).

Neste quadro de referência, é elaborado o presente relatório relativo à época de Gripe de 2010/2011.

## **\_3. Nota Metodológica**

### **\_3.1. Definição de Caso**

A definição de caso foi estabelecida, em Abril de 2008, na Decisão 2008/426/EC da Comissão das Comunidades Europeias com base em recomendações técnicas fornecidas pelo ECDC.<sup>12</sup> Esta definição de caso actualiza a definição introduzida pela Decisão 2002/253/EC da Comissão Europeia, de Março de 2002, no contexto da implementação de uma rede de vigilância epidemiológica e de controlo de doenças transmissíveis na Comunidade, definida na Decisão 2119/98/EC do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia, em Setembro de 1998.

Em função destas directrizes, no PNVG e para fins deste relatório, foram consideradas as definições de Caso de Síndrome Gripal e de Caso de Gripe que a seguir se descrevem.

#### **\_3.1.1. Caso de Síndrome Gripal**

Um caso de Síndrome Gripal (SG) é definido:

1. com base em critérios clínicos, como qualquer individuo que apresente pelo menos uma das seguintes formas clínicas:
  - Início súbito de sintomas e
  - pelo menos 1 de 4 sintomas sistémicos: febre ou febrícula, mal-estar, debilidade ou prostração, cefaleia, mialgias ou dores generalizadas, e
  - pelo menos 1 de 3 sintomas respiratórios: tosse, dor de garganta ou inflamação da mucosa nasofaríngea sem outros sinais respiratórios relevantes, dificuldade respiratória

2. OU por decisão clínica, como todo o caso assim diagnosticado pelo médico, com base nas manifestações clínicas, independentemente do tipo e número de sintomas e/ou sinais.

### **\_3.1.2. Caso de Gripe**

Um Caso de Gripe é definido:

- Com base em critérios laboratoriais, como qualquer indivíduo no qual tenha sido detectado o vírus influenza em exsudado da nasofaringe por um ou mais dos seguintes métodos:
  - Isolamento do vírus em cultura celular
  - Detecção dos ácidos nucleicos do vírus por RT-PCR

## **\_3.2. Definição de Epidemia de Gripe e dos Indicadores de Actividade Gripal**

### **\_3.2.1. Epidemia de Gripe**

Para a análise das epidemias de Gripe é utilizada uma área de actividade basal (definida pela linha de base e pelo respectivo limite superior do intervalo de confiança a 95%), a qual permite (1) comparar as epidemias anuais em função da sua intensidade e duração, (2) definir períodos epidémicos e (3) determinar o impacto dessas epidemias na comunidade. A linha de base foi obtida por suavização da distribuição das médias semanais (semanas 40 a 13) das taxas de incidência inferiores a 50 casos por 100 000 habitantes. Este valor limite ( $50/10^5$ ) foi



estabelecido pela relação entre a frequência da distribuição semanal das taxas de incidência durante 10 anos e a análise da média dos vírus detectados no mesmo intervalo de tempo.<sup>13,14</sup>

Neste contexto, a epidemia de Gripe ocorre no período em que as taxas de incidência se encontram acima da área de actividade basal, correspondendo a uma circulação não esporádica de vírus influenza.

### **\_3.2.2. Indicadores de Actividade Gripal**

Os indicadores de actividade gripal adoptados pelo PNVG têm como base conceitos utilizados internacionalmente, nomeadamente pelo ECDC, e baseiam-se em indicadores de dispersão geográfica da gripe na população em observação no PNVG, e em indicadores de intensidade da actividade gripal na mesma população.<sup>15</sup>

#### **\_3.2.1.1. Indicadores de Intensidade da Actividade Gripal**

A intensidade da actividade gripal é definida com base em toda a informação de vigilância recolhida através das várias fontes de dados e é avaliada tendo em consideração a informação histórica nacional sobre a Gripe (incluindo estimativas semanais da taxa de incidência de síndrome gripal e do seu posicionamento relativo à área de actividade basal, e número e tipo de vírus influenza detectados em circulação).

Neste contexto, são considerados os seguintes indicadores de intensidade de actividade gripal:

**Baixa** – taxa de incidência abaixo ou na área de actividade basal;

Moderada – nível usual de actividade gripal associado à presença de vírus influenza e correspondendo a uma taxa de incidência provisória de Síndrome Gripal inferior ou igual a  $120 / 10^5$ ;

Alta – nível elevado de actividade gripal associado à presença de vírus influenza e correspondendo a uma taxa de incidência provisória de Síndrome Gripal superior a  $120 / 10^5$ .

### **3.2.1.2. Indicadores de Dispersão Geográfica da Gripe**

As limitações que existem em termos de interpretação da distribuição geográfica da ocorrência de casos de doença na população em observação, inerentes à especificidade do PNVG, impõem toda a cautela na aplicação dos conceitos de distribuição geográfica que a seguir se descrevem:

Ausência de actividade gripal – Pode haver notificação de casos de Síndrome Gripal mas a taxa de incidência permanece abaixo ou na área de actividade basal, não havendo a confirmação laboratorial da presença do vírus influenza;

Actividade gripal esporádica – Casos isolados, confirmados laboratorialmente, de infecção por vírus influenza, associados a uma taxa de incidência que permanece abaixo ou na área de actividade basal;

Actividade gripal localizada (surtos locais) – Casos agregados, no espaço e no tempo, de infecção por vírus influenza confirmados laboratorialmente. Actividade gripal localizada em áreas delimitadas e/ou instituições (escolas, lares, etc), permanecendo a taxa de incidência abaixo ou na área de actividade basal;

Actividade gripal regional - Casos de infecção por vírus influenza confirmados laboratorialmente em uma ou mais regiões do território Nacional cuja população

somada represente menos de 50% da população nacional, associados a uma taxa de incidência acima da área de actividade basal. Em algumas regiões a taxa de incidência pode manter-se abaixo da área de actividade basal.

Actividade gripal disseminada – Casos de infecção por vírus influenza confirmados laboratorialmente em várias regiões do território Nacional cuja população represente mais de 50% da população nacional, associados a uma taxa de incidência acima da área de actividade basal.

### **\_3.3. Definição de Vigilância Integrada**

Actividade que integra os dados virológicos com os dados clínicos e epidemiológicos recolhidos numa mesma população.

### **\_3.4. Definição do Período de Vigilância**

A avaliação temporal da ocorrência de casos é realizada semanalmente. Considera-se que as semanas se iniciam à Segunda e terminam ao Domingo, conforme convencionado pelo ECDC para a vigilância desta infecção.

O programa de Vigilância Integrada do PNVG inicia-se, normalmente, em Setembro (semana 40) de um ano e decorre até final de Maio (semana 20) do ano seguinte. Para a época descrita neste relatório consideraram-se os casos notificados entre as semanas 39/2010 e 21/2011.

### **\_3.5. Variáveis Estudadas**

Identificam-se como variáveis de estudo:

- Idade e género;
- Região de Saúde em que o caso de SG foi notificado;
- Sintomas e/ou sinais presentes no momento do diagnóstico de SG (considerados para a definição de caso de Síndrome Gripal; foi também considerada a presença de calafrios/arrepios e o contacto com outro doente com gripe);
- Semana de início dos sintomas ou sinais;
- Caracterização laboratorial (colheita de exsudado da nasofaringe para confirmação de presença viral e caracterização do vírus).
- Administração da vacina antigripal;
- Tipo de terapêutica antiviral.

### **\_3.6. Aspectos Metodológicos Específicos da Vigilância na Rede**

#### **Médicos-Sentinela**

A caracterização de Síndrome Gripal no âmbito da rede de MS é descrita pelo indicador taxas de incidência semanais.

Para o seu cálculo consideram-se apenas os casos de Síndrome Gripal que apresentem seis ou mais dos seguintes sinais/sintomas:

- Início súbito dos sintomas  $\leq 12h$ ;
- Tosse;
- Arrepios;
- Febre ( $\geq 37^{\circ}C$ );
- Debilidade/prostração;
- Mialgias/dores generalizadas;
- Inflamação da mucosa nasofaríngea sem outros sinais respiratórios;
- Contacto com doente com Gripe.

Note-se que estes casos correspondem a casos de Gripe segundo o critério clínico adoptado pela Classificação Internacional de Problemas de Saúde em Cuidados Primários (ICHPPC-2).<sup>16</sup>

Para a estimativa destas taxas utilizam-se ainda as duas seguintes variáveis:

População sob observação efectiva (PSOE) - corresponde ao somatório de utentes inscritos nas listas de utentes dos médicos activos em cada semana do período de vigilância (ver anexos).

Médicos activos – são todos os médicos que, na semana considerada, enviaram pelo menos uma notificação ou declararam, expressamente, não terem detectado a ocorrência de casos (de facto, há todas as semanas um certo número de médicos que não está em actividade, devido a doença, férias, formação, etc).

As taxas de incidência na população geral e por grupo etário são calculadas e reportadas semanalmente à quarta-feira pelo Departamento de Epidemiologia para o sistema TESSy no âmbito da rede EISN, e à quinta-feira a nível nacional no Boletim de Vigilância Epidemiológica de Síndrome Gripal, divulgado no site do Instituto Nacional de Saúde, acessível no endereço [www.insa.pt](http://www.insa.pt).

### **3.7. Tratamento e Análise dos Dados**

Os dados recolhidos e registados nos instrumentos de notação foram inseridos em suporte informático tendo as bases de dados sido submetidas a um processo de validação de congruência de dados.

Para a caracterização de Síndrome Gripal e da Gripe:

- Efectuou-se a análise estatística descritiva univariada e bivariada dos dados, sendo apresentadas as frequências relativas, em forma de percentagem, para cada nível das variáveis de desagregação;

- Estimaram-se as taxas de incidência com base nos casos de Síndrome Gripal notificados na rede de MS.
- Testaram-se hipóteses de associação entre Gripe e os sinais e sintomas referidos. Para esse efeito calcularam-se as *odd ratios* de referir cada um dos sinais/sintomas entre casos de síndrome gripal com confirmação laboratorial e os síndromas gripais negativos. Foram calculadas *odd ratios* brutas e ajustadas por regressão logística e os respectivos intervalos de confiança a 95%;

Todos resultados apresentados foram obtidos com a folha de cálculo Excel e o package de programas estatísticos STAT 11 SE.

## **\_4. Resultados**

### **\_4.1. Participantes**

#### **\_4.1.1. Rede Médicos-Sentinela**

Na época 2010/2011, participaram no Programa Nacional de Vigilância da Gripe, com o envio de produtos biológicos e/ou notificações clínicas de SG ao LNRVG e DEP, 51 Médicos de Clínica Geral pertencentes à Rede Médicos Sentinela. Estes médicos encontravam-se distribuídos pelas Unidades de Saúde do Serviço Nacional de Saúde que se indicam no Quadro I do Anexo.

#### **\_4.1.2. Projecto EuroEVA**

No âmbito do Projecto EuroEVA, participaram na época 2010/2011, com o envio de produtos biológicos, 32 Médicos de Clínica Geral pertencentes à Rede Médicos Sentinela ou recrutados especificamente para participarem neste projecto. Os participantes encontravam-se distribuídos pelas Unidades de Saúde do Serviço Nacional de Saúde que se indicam no Quadro II do Anexo.

#### **\_4.1.3. Rede Serviços de Urgência**

O Programa de Vigilância na época 2010/2011 foi operacionalizado com a participação de 30 Serviços de Urgência, distribuídos por 17 dos 18 distritos de Portugal Continental, com excepção de Viana do Castelo, e Açores (Quadro III Anexo).

## **\_4.2. Período de Vigilância**

Os dados analisados no relatório correspondem ao período de vigilância que decorreu entre a semana 39 de 2010 e a semana 21 de 2011.

## **\_4.3. Casuística**

Na época 2010/2011 foram notificados, pelos médicos participantes no PNVG, um total de 1366 casos de SG, 470 dos quais através da Rede Médicos Sentinela, 608 através dos Serviços de Urgência e 288 no âmbito do Projecto EuroEVA (Quadro I).

Quadro I – Casos de SG notificados, segundo a origem de notificação, no período em estudo.

Origem de notificação	2010/2011	
	Nº de casos	%
MS	470	34.4%
SU	608	44.5%
EuroEVA	288	21.1%
Total	<b>1366</b>	<b>100%</b>

## **\_4.4. Casos de Síndrome Gripal**

### **\_4.4.1. Ocorrência no Tempo**

Na Figura 1 é possível observar a distribuição dos casos de SG reportados semanalmente. Em 2010/2011, o maior número de notificações de SG foi observado entre final de Dezembro e princípio de Fevereiro (semanas 52/2010 a 6/2011), com um pico de ocorrência na semana 1/2011 com 151 casos de SG.



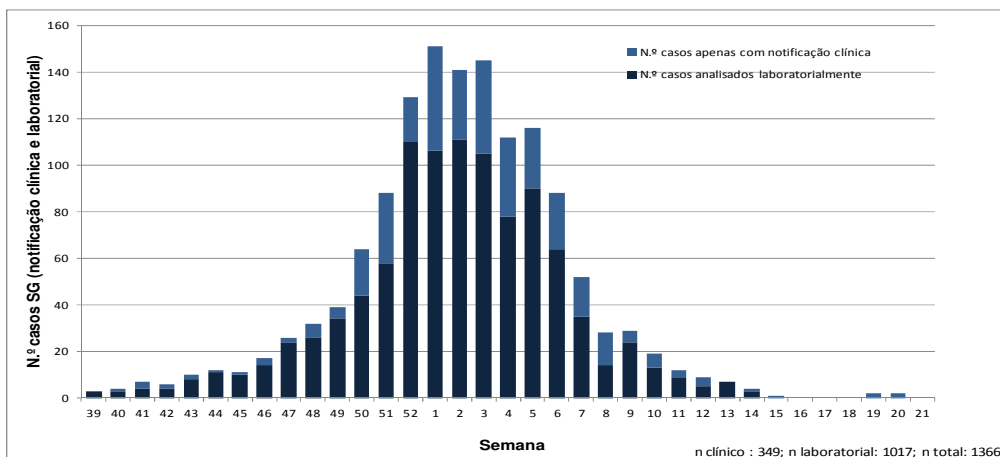


Figura 1 – Distribuição semanal do número casos de SG notificados ao abrigo do PNVG, segundo a semana de início da doença, ao longo do período em estudo.

Com base nas notificações de SG provenientes da rede MS que cumpriam a definição clínica de Síndrome Gripal, baseada na Classificação Internacional de Problemas de Saúde nos Cuidados Primários (ICHPPC-2)<sup>16</sup>, foi possível estimar as taxas de incidência semanais definitivas de SG por 100 000 habitantes, para o período em estudo (Figura 2).

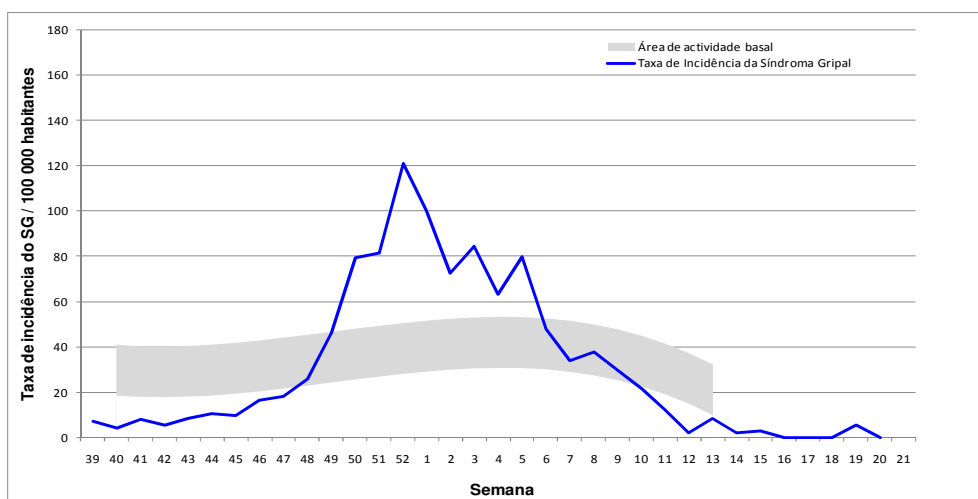


Figura 2 – Taxas de incidência semanais de SG por 100 000 habitantes, no período em estudo, com indicação da área de actividade basal.

Como se pode observar na referida figura, em 2010/2011 as taxas de incidência semanais do SG mantiveram-se acima da área de actividade basal durante 8 semanas consecutivas, entre as semanas 50/2010 e 5/2011, com um valor máximo de 121,12 casos de SG por 100 000 habitantes na semana 52/2010.

#### **\_4.4.2. Ocorrência no Espaço**

No Quadro II é apresentada a distribuição dos casos de SG notificados por Região de Saúde, verificando-se que, no período em estudo, a maior parte dos casos foram notificados pela Região de Saúde do Norte. No entanto, é importante referir que estes dados devem apenas ser considerados como indicadores de processo, dadas as limitações amostrais das componentes de vigilância. Neste sentido, o facto de uma determinada região apresentar uma maior percentagem de casos de SG não pode ser considerado sinónimo de uma maior incidência da doença nessa região.

Quadro II – Distribuição, em percentagem, dos casos de SG por região de Saúde, no período em estudo.

Região de origem da notificação	2010/2011	
	Nº de casos	%
Norte	482	35,4%
Centro	336	24,7%
Lisboa e Vale do Tejo	325	23,9%
Alentejo	131	9,6%
Algarve	37	2,7%
Açores	13	1,0%
Madeira	37	2,7%
<b>Total*</b>	<b>1361</b>	<b>100%</b>

\* Não estão incluídos 5 casos para os quais não foi obtida informação sobre a região de origem da notificação.

### **\_4.4.3. Caracterização dos casos de Síndrome Gripal**

No Quadro III é possível observar a caracterização dos casos de SG notificados segundo o género e grupo etário. Mais de metade (56,0%) das notificações de caso de SG tiveram origem em indivíduos do género feminino. O grupo etário mais representado, com 52,2% dos casos notificados, foi o correspondente à população jovem/adulta com idades compreendidas entre os 15 e os 44 anos.

Quadro III – Distribuição dos casos de SG por género e por grupo etário na época de 2010/2011.

<b>Variáveis</b>		<b>N.º casos notificados</b>	<b>%</b>
<b>Género</b>	Masculino	601	44,0
	Feminino	764	56,0
	Total*	1365	100,0
* Não está incluído 1 caso para o qual não foi obtida informação sobre o género.			
<b>Grupo etário</b>	0-4	52	3,9
	5-14	168	12,4
	15-44	705	52,2
	45-64	265	19,6
	>65	160	11,9
	Total**	1350	100,0
** Não estão incluídos 16 casos para os quais não foi obtida informação sobre a idade.			

Embora a distribuição semanal das taxas de incidência não permita identificar inequivocamente uma maior incidência do SG num dos grupos etários considerados (Figura 3), os valores acumulados das taxas confirmam uma maior incidência da doença nos grupos etários correspondentes às crianças em idade escolar dos 5-14 anos (1590,4 casos por 100 000 habitantes) e aos jovens/adultos dos 15-64 anos (1142,1 casos por 100 000 habitantes).

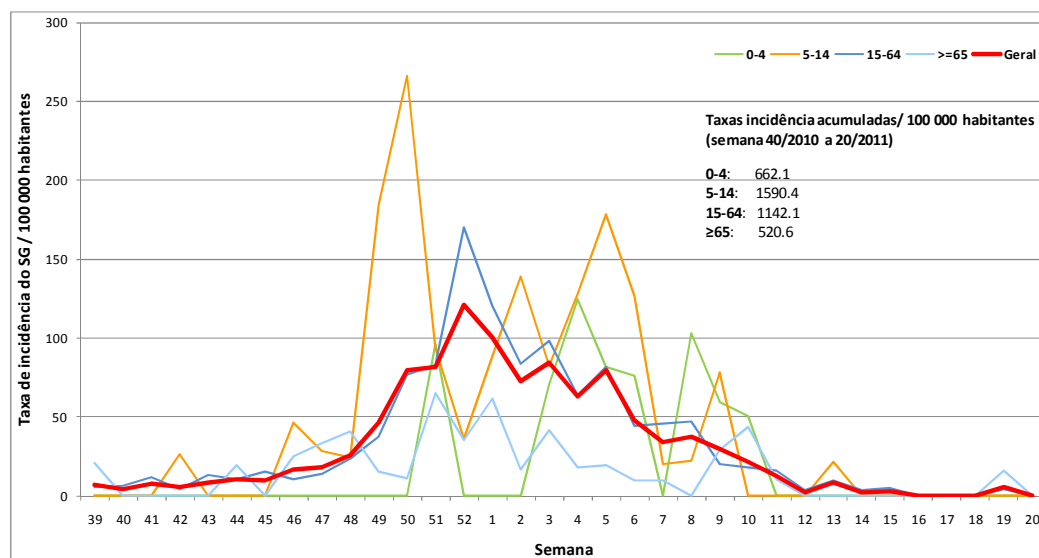


Figura 3 – Distribuição das taxas de incidência de SG, por grupo etário, na época de Gripe em estudo.

No Quadro IV os casos de SG são caracterizados segundo os sintomas e os sinais presentes.

Quadro IV – Distribuição dos casos de SG segundo os sintomas e sinais considerados para a definição de caso.

Sintoma/Sinal	Casos de SG notificados	
	n.º registos válidos	% casos com sintoma/sinal
Início súbito	1307	86,2%
Febre ou febrícula	1313	91,9%
Mal-estar geral, debilidade ou prostração	1290	89,3%
Cefaleias	1257	77,1%
Mialgias, dores generalizadas	1273	88,1%
Tosse	1340	91,9%
Dor de garganta, inflamação da mucosa nasofaríngea sem outros sinais relevantes	1277	76,4%
Dificuldade respiratória	1279	20,3%
Calafrios/arrepios	1258	76,5%
Contacto com doente com Gripe	778	50,5%

A dificuldade respiratória (20,3%) e o contacto com outro doente com gripe (50,5%) foram os sintomas/sinais observados com menor frequência, enquanto a febre e a tosse foram os mais frequentes (frequência superior a 90%). Os restantes sintomas/sinais foram observados com frequências elevadas que variaram entre 76,5% e 91,9%.

#### **\_4.4.4. Administração da Vacina Antigripal**

O quadro V mostra a proporção de casos notificados aos quais foi administrada a vacina antigripal.

Quadro V – Administração da vacina antigripal nos casos de SG notificados.

<b>Administração da vacina antigripal</b>	<b>N.º casos SG notificados</b>	<b>%</b>
Sim	132	11,0
< 14 dias início dos sintomas	6	(4,5) <sup>a</sup>
≥ 14 dias início dos sintomas	63	(47,7) <sup>a</sup>
Data de administração desconhecida	63	(47,7) <sup>a</sup>
Não	1063	89,0
Total <sup>b</sup>	1195	100,0

<sup>a</sup> Percentagem refere-se ao total de casos aos quais foi administrada a vacina;

<sup>b</sup> Não estão incluídos 171 casos para os quais não foi obtida informação sobre a administração da vacina antigripal.

Observa-se que a vacina antigripal foi administrada apenas a 132 (11,0%) dos casos de SG notificados no período em estudo. Destes, 63 (47,7%) tomaram a vacina numa data anterior aos 14 dias que antecederam o início dos sintomas, sendo por isso considerados casos vacinados, o que representa 5,3% do total de casos notificados e com informação disponível sobre a administração da vacina antigripal.

O Quadro VI mostra a proporção de casos vacinados por grupo etário.

Quadro VI – Administração da vacina antigripal por grupo etário, nos casos de SG notificados.

Grupo etário	Número de registos	Percentagem de indivíduos vacinados
0-4	2	1,5%
5-14	5	3,8%
15-44	30	22,9%
45-64	33	25,2%
65 ou +	61	46,6%
Total*	131	11,0%

\* Não está incluído 1 caso para o qual não foi obtida informação sobre a idade

A maior proporção de casos vacinados foi observada no grupo etário dos idosos ( $\geq 65$  anos). A menor proporção de casos vacinados foi observada no grupo etário das crianças, dos 0-4 anos.

## **\_4.5. Casos de Gripe**

### **\_4.5.1. Caracterização Viroológica dos Casos Notificados**

Ao longo do período em estudo foram efectuadas 1017 colheitas de exsudados da nasofaringe nos casos de SG notificados, correspondendo a 74,5% do total de casos notificados (Quadro VII).

Quadro VII – Casos de SG caracterizados laboratorialmente no período em estudo.

Época	N.º total casos SG notificados	N.º casos com exsudado da nasofaringe	% casos com exsudado da nasofaringe
2010/2011	1366	1017	74,5%

A análise laboratorial revelou a presença de vírus influenza em 53,7% dos exsudados da nasofaringe recebidos em 2010/2011, num total de 546 casos de SG positivos (Figura 4).

Dos 546 vírus influenza identificados, 42,7% pertenciam ao tipo B/Victoria e 55,7% pertenciam ao subtipo A(H1)pdm09. Os vírus dos tipos A(H3) e B/Yamagata foram identificados esporadicamente. Os vírus do subtipo A(H1) sazonais não foram identificados nos casos estudados.

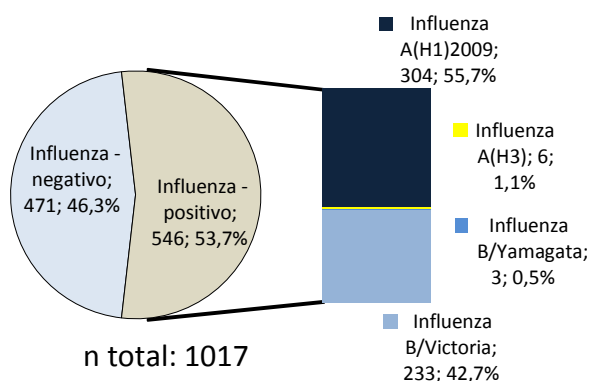


Figura 4 – Distribuição percentual dos casos de SG notificados com envio de exsudado da nasofaringe, segundo os resultados obtidos no diagnóstico laboratorial.

## **\_4.5.2. Caracterização Antigénica e Genética das Estirpes de Vírus Influenza**

A análise antigénica e genética realizada aos vírus influenza circulantes no Inverno de 2010/2011 revelou que, na sua maioria, estes foram semelhantes às estirpes que constituíram a vacina antigripal proposta pela DGS para esta época.<sup>17</sup>

As 70 estirpes virais isoladas da linhagem B/Victoria apresentaram uma alta reactividade com o antisoro anti-influenza B/Brisbane/60/2008 (estirpe de vírus influenza B que integrou a vacina antigripal trivalente de 2010/2011) (Quadro VIII). Os vírus analisados pelo Centro Mundial de Referência da OMS mostram uma baixa reactividade com o antisoro B/Brisbane/60/2008, obtido após desafio imunológico com estirpe viral produzida em ovos embrionados de galinha (os vírus influenza B propagados em culturas celulares mostram títulos reduzidos na Reacção de Inibição da Hemaglutinação quando testados com antisoros produzidos contra estirpes propagadas em ovos)<sup>18</sup>. No entanto apresentam uma elevada afinidade para os antisoros produzidos por estirpes virais geneticamente próximas de B/Brisbane/60/2008 mas isoladas em culturas celulares (B/Paris/1762/2008, B/Hong Kong/514/2009 e B/Odessa/3886/2010).



Quadro VIII – Caracterização antigénica das estirpes de vírus influenza B/Victoria, através da metodologia de Inibição da Hemaglutinação. (Para as estirpes marcadas a amarelo foram também analisadas as características genéticas).

Vírus	Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe			Centro Mundial de Referência da OMS					
	Título de Inibição da Hemaglutinação (Antiseros de furão)			Título de Inibição da Hemaglutinação (Antiseros de furão)					
	B/Brisbane/60/2008	B/Florida/4/2006	B/Wisconsin/1/2010	B/Malaysia/2506/2004	B/England/393/2008	B/Brisbane/60/2008	B/Paris/1762/2008	B/HK/514/2009	B/Odessa/3886/2010
<b>Estirpes de referência</b>									
B/Malaysia/2506/2004				640	80	160	<	<	10
B/England/393/2008				640	320	640	40	160	160
B/Brisbane/60/2008	640	40	20	320	320	640	40	80	80
B/Paris/1762/2008				40	40	80	160	640	320
B/Hong Kong/514/2009				20	40	80	80	640	320
B/Odessa/3886/2010				20	80	80	160	640	640
B/Florida/4/2006	20	320	40						
B/Wisconsin/1/2010	10	320	80						
<b>Vírus a analisar</b>									
B/Lisboa/1/2010	160	40	40						
B/Lisboa/3/2010	320	20	20	20	40	40	80	320	320
B/Lisboa/4/2010	1280	40	20						
B/Lisboa/5/2010	20	10	10						
B/Lisboa/8/2010	160	40	10	10	10	20	40	80	160
B/Lisboa/9/2010	320	40	40	10	20	20	40	80	160
B/Lisboa/10/2010	10	10	10						
B/Lisboa/11/2010	1280	40	40	20	40	40	80	320	320
B/Lisboa/12/2010	160	40	10						
B/Lisboa/13/2010	160	20	20	10	10	40	40	80	160
B/Lisboa/14/2010	80	10	10	20	40	40	80	320	160
B/Lisboa/15/2010	320	20	10	20	40	40	80	320	160
B/Lisboa/17/2010	40	10	10	20	40	40	80	80	160
B/Lisboa/20/2010	80	20	10	20	40	40	80	320	160
B/Lisboa/21/2010	80	20	20	20	40	40	80	320	160
<b>Estirpes de referência</b>									
B/Malaysia/2506/2004				640	160	160	<	<	10
B/England/393/2008				80	320	640	160	80	80
B/Brisbane/60/2008	640	20	20	80	320	640	80	40	80
B/Paris/1762/2008				<	<	40	160	320	160
B/Hong Kong/514/2009				<	<	40	160	640	320
B/Odessa/3886/2010				<	40	160	320	640	320
B/Florida/4/2006	80	320	40						
<b>Vírus a analisar</b>									
B/Lisboa/39/2010	320	10	10						
B/Lisboa/40/2010	640	20	10	<	40	80	160	640	320
B/Lisboa/42/2010	640	20	20						
B/Lisboa/44/2010	640	10	20	<	40	80	160	640	320
B/Lisboa/47/2010	320	10	20	<	40	80	160	640	320
B/Lisboa/48/2010	640	10	10						
B/Lisboa/50/2010	320	10	10	<	40	80	160	640	320
B/Lisboa/53/2010	320	10	10	<	<	40	160	320	160
B/Lisboa/54/2010	320	10	10	<	80	160	320	640	320
B/Lisboa/57/2010	40	20							
B/Lisboa/61/2010	1280	40							
B/Lisboa/1/2011	20	10	10	<	<	80	160	640	320
B/Lisboa/2/2011	20	10	10	<	<	80	160	640	320
B/Lisboa/3/2011	640	20	10	<	<	80	160	640	320
B/Lisboa/4/2011	320	10	10	<	<	80	160	640	320

A análise genética baseada na subunidade HA1 do gene da hemaglutinina, realizada em 19 vírus influenza B/Victoria (18 estirpes isoladas e 1 amostra clínica) demonstrou uma elevada semelhança genética com a estirpe vacinal B/Brisbane/60/2008, apresentando as substituições de aminoácidos, características deste grupo filogenético: N75K, N165K e S172P (Figura 5 e Quadro IX).

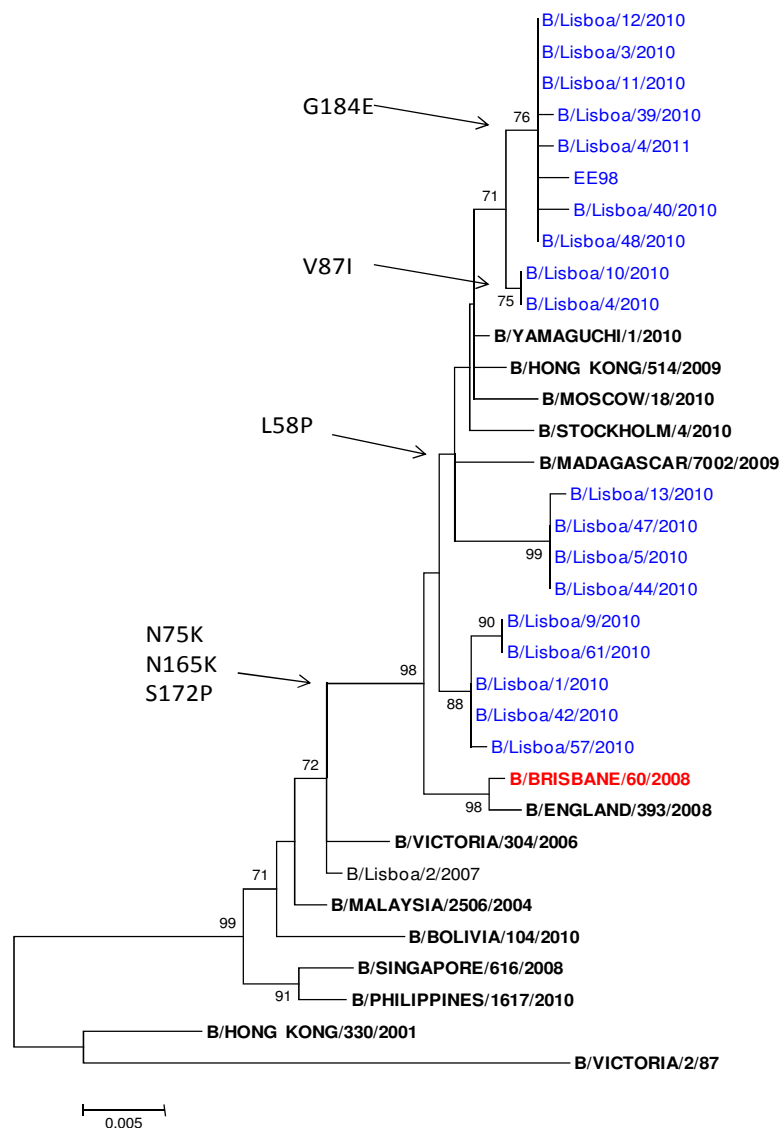


Figura 5. Árvore filogenética das estirpes de influenza B/Victoria, baseada no gene da hemaglutinina (subunidade HA1). Obtida pelo método da Máxima Verosimilhança segundo o modelo Tamura-Nei de distâncias evolutivas com 500 réplicas de bootstrap. As estirpes analisadas estão representadas a azul, a estirpe vacinal a vermelho e as estirpes de referência a negrito. São mostrados os valores de bootstrap superiores a 70.

Quadro IX. Substituições de aminoácidos observadas nas estirpes influenza B/Victoria relativamente à estirpe vacinal B/Brisbane/60/2008. Os aminoácidos da estirpe B/Brisbane/60/2008 que se encontram em locais antigénicos estão assinalados a vermelho.

Estirpes	Numeração de aminoácidos linhagem Victoria																						
	37	58	75	80	87	126	134	136	146	165	167	172	182	184	197	199	202	230	279	282	340	344	
<b>B/BRISBANE/60/2008</b>	<b>T</b>	<b>L</b>	<b>K</b>	<b>R</b>	<b>V</b>	<b>N</b>	<b>P</b>	<b>K</b>	<b>I</b>	<b>K</b>	<b>K</b>	<b>P</b>	<b>T</b>	<b>G</b>	<b>N</b>	<b>T</b>	<b>A</b>	<b>G</b>	<b>R</b>	<b>V</b>	<b>P</b>	<b>L</b>	
<i>B/MALAYSIA/2506/2004</i>	.	.	N	.	.	.	S	.	V	N	.	S	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/VICTORIA/304/2006</i>	.	.	N	.	.	.	.	.	V	N	.	S	.	.	T	.	.	D	.	.	.	.	.
<i>B/SINGAPORE/616/2008</i>	I	.	N	.	.	.	.	.	V	N	.	S	.	.	.	A	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/ENGLAND/393/2008</i>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/HONG KONG/514/2009</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	K	.	.	.	.
<i>B/MADAGASCAR/7002/2009</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.
<i>B/BOLIVIA/104/2010</i>	.	.	N	I	.	.	.	.	V	.	R	S	K	.	.	?	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/PHILIPPINES/1617/2010</i>	I	P	N	.	.	.	.	.	V	N	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/MOSCOW/18/2010</i>	.	P	.	.	.	I	.	.	V	.	.	.	.	.	.	?	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/STOCKHOLM/4/2010</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/YAMAGUCHI/1/2010</i>	.	P	.	.	.	.	R	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/2/2007</i>	.	.	N	.	.	.	.	.	V	N	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/1/2010</i>	.	.	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/42/2010</i>	.	.	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/57/2010</i>	.	.	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/9/2010</i>	.	.	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/61/2010</i>	.	.	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/5/2010</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/13/2010</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/44/2010</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/47/2010</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/4/2010</i>	.	P	.	.	I	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/10/2010</i>	.	P	.	.	I	.	.	.	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/11/2010</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/12/2010</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/39/2010</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/40/2010</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	A	S	.
<i>B/Lisboa/48/2010</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/3/2010</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>B/Lisboa/4/2011</i>	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EE98	.	P	.	.	.	.	.	.	V	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	T	.	.

Dentro do grupo filogenético B/Brisbane/60/2008, catorze estirpes pertencem ao subgrupo B/Hong Kong/514/2009 (partilham a substituição L58P). É interessante o facto das restantes 5 estirpes B/Victoria terem em comum sensivelmente a mesma origem geográfica, são oriundas de distritos do sul de Portugal (Alentejo). Além da atrás mencionada substituição L58P, as estirpes B/Victoria diferem da estirpe vacinal nas seguintes posições: V87I (B/Lisboa/4/2010 e B/Lisboa/10/2010), I146V (todas excepto B/Lisboa/4/2011), G184E (B/Lisboa/3/2010, B/Lisboa/11/2010, B/Lisboa/12/2010, B/Lisboa/39/2010, B/Lisboa/40/2010, B/Lisboa/48/2010, B/Lisboa/4/2011), V282T (EE98), P340A e L344S (B/Lisboa/40/2010) (Quadro IX).

A substituição I146V foi a única a ocorrer num local antigénico da molécula da hemaglutinina.

Foi também realizada a análise genética com base no gene da neuraminidase em 29 estirpes virais de influenza B/Victoria (Figura 6). À exceção das estirpes B/Lisboa/25/2010 e B/Lisboa/34/2010 que se agrupam ao grupo filogenético da América do Sul (B/Bolívia/104/2010), todas as restantes pertencem ao grupo B/Brisbane/60/2008.

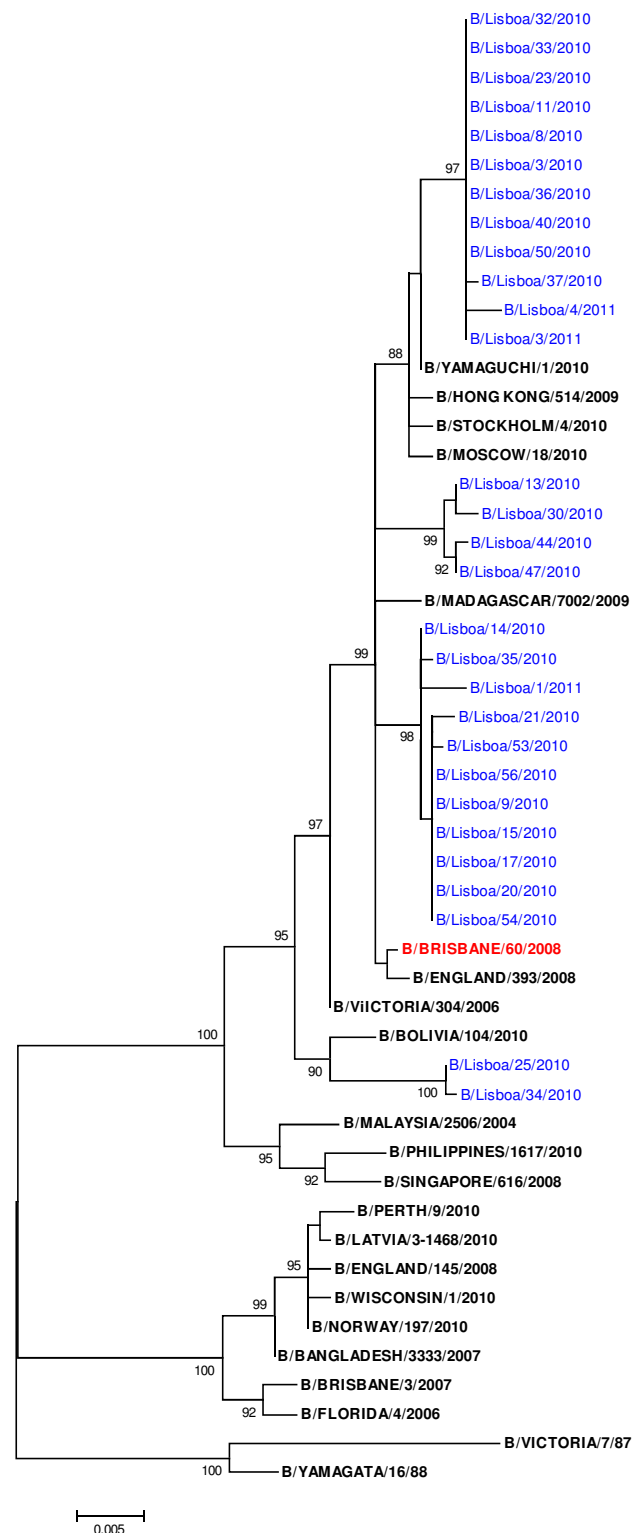


Figura 6 – Árvore filogenética das estirpes virais de influenza B, baseada no gene da neuraminidase. Obtida pelo método da Máxima Verosimilhança segundo o modelo Tamura-Nei de distâncias evolutivas com 500 réplicas de bootstrap. As estirpes analisadas estão representadas a azul, a estirpe vacinal a vermelho e as estirpes de referência a negrito. São mostrados os valores de bootstrap superiores a 70.

A análise genética (gene da hemaglutinina, subunidade HA1) do vírus influenza B/Yamagata isolado (B/Lisboa/9/2011), bem como de uma amostra clínica (EE222) revelou a sua semelhança com as estirpes de referência B/Bangladesh/3333/2007 e B/Wisconsin/1/2010 (Figura 7).

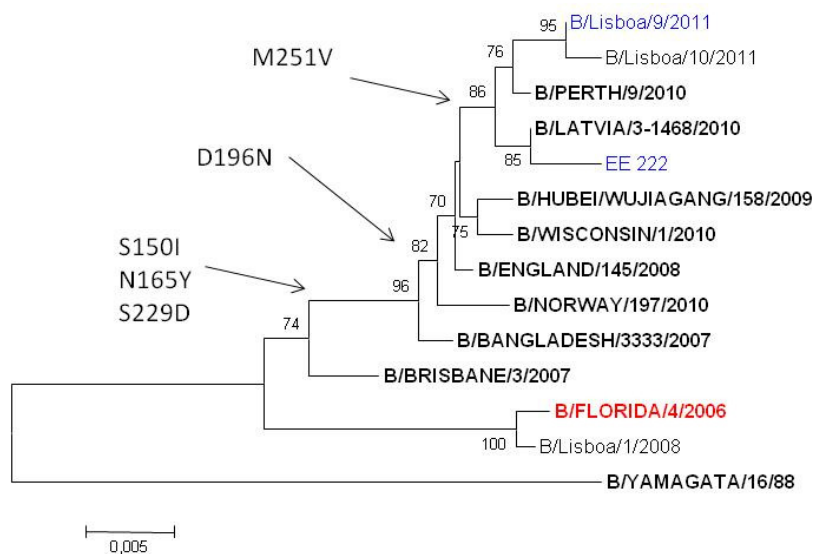


Figura 7. Árvore filogenética das estirpes de influenza B/Yamagata, baseada no gene da hemaglutinina (subunidade HA1). Obtida pelo método da Máxima Verosimilhança segundo o modelo Tamura-Nei de distâncias evolutivas com 500 réplicas de bootstrap. As estirpes analisadas estão representadas a azul, a estirpe vacinal a vermelho e as estirpes de referência a negrito. São mostrados os valores de bootstrap superiores a 70.

Relativamente aos vírus influenza A(H1)pdm09, foram obtidos 2 isolados que se revelaram semelhantes antigenicamente à estirpe vacinal A/California/7/2009. A análise genética (gene da hemaglutinina, subunidade HA1) dos vírus A(H1) pandémicos isolados, bem como os detectados em 12 amostras clínicas, demonstrou a distribuição dos vírus influenza A(H1)pdm09 por 4 grupos genéticos dos 7 actualmente identificados<sup>19</sup> para este subtipo (Figura 8).

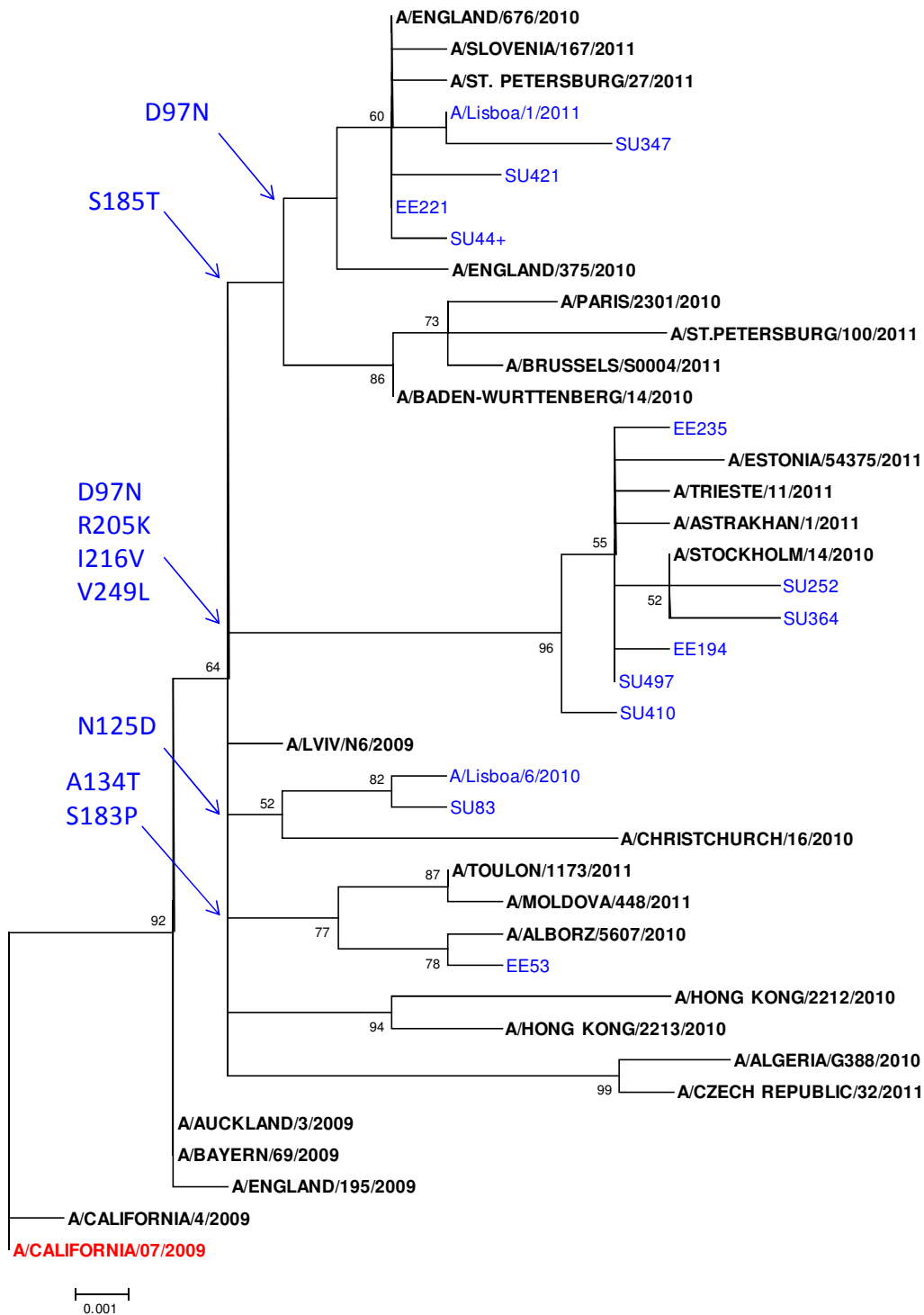


Figura 8. Árvore filogenética das estirpes de influenza A(H1)pdm09, baseada no gene da hemaglutinina (subunidade HA1). Obtida pelo método da Máxima Verosimilhança segundo o modelo Tamura-Nei de distâncias evolutivas com 500 réplicas de bootstrap. As estirpes analisadas estão representadas a azul, a estirpe vacinal a vermelho e as estirpes de referência a negrito. São mostrados os valores de bootstrap superiores a 70.



As substituições de aminoácidos relativas a A/California/7/2009 são apresentadas no Quadro X.

Todas as estirpes partilham as substituições P83S, S203T e I321V. Os vírus A/Lisboa/6/2010 e o detectado na amostra SU83 acumulam ainda as substituições N125D (grupo A/Christchurch/16/2010); o vírus da amostra EE53 adquiriu as substituições A134T e S183P (grupo A/Toulon/1173/2011); os vírus das amostras SU364, SU497, SU252, EE235, SU410 e EE194 partilham as mutações D97N, R205K, I216V e V249L (grupo A/Astrakhan/1/2011); os vírus do grupo A/St.Petersburg/27/2011 (A/Lisboa/1/2011, SU44+, EE221, SU347, SU421) têm em comum as mutações D97N e S185T<sup>19</sup>. De entre as substituições referidas, as seguintes ocorreram em locais antigenicamente importantes: N125D, S185T, S203T, R205K.

Quadro X. Substituições de aminoácidos, observadas na HA (subunidade HA1), nas estirpes influenza A(H1)pdm09 relativamente à estirpe vacinal A/California/7/2009. Os aminoácidos da estirpe A/California/7/2009 que se encontram em locais antigénicos estão assinalados a vermelho.

Estão representados os diferentes grupos genéticos recentemente identificados<sup>19</sup>.

Clados filogenéticos	Estirpes	Locais antigenicos	Aminoácidos																																	
			8	10	31	43	83	86	94	97	119	125	128	134	143	160	162	163	183	185	186	197	199	203	205	215	216	222	223	249	250	271	272	295	321	
	<b>A/California/07/2009</b>	numeração dos aminoácidos	H	N	N	K	P	D	D	D	K	N	S	A	S	K	S	K	S	S	A	V	S	R	A	I	D	Q	V	V	P	V	I	I		
1	A/Hong Kong/2212/2010	S128P											P									A	T									S		V	V	
2	A/Czech Republic/32/2011	N31D; S162N		D			S										N				T		T		T											V
	A/Algeria/G398/2010	A186T		D			S									N					T		T		T										I	V
3	A/Toulon/1173/2011	A134T					S							T						P			T													V
	A/Alborz/5607/2010	S183P					S													P			T				N									V
	A/Moldova/448/2011						S	N												P			T													V
	EE53 (ac)						S							T						P			T													V
4	A/Christchurch/16/2010	N125D					S		N														T				N					A			V	
	A/Lisboa/6/2010						S																	T										I		V
	SU83 (ac)						S																													V
5	A/Astrakhan/1/2011	D97N					S			N														T	K	?	V			L					V	
	A/Trieste/11/2011	R205K					S			N														T	K		V			L					V	
	A/Estonia/54375/2011	I216V					S			N														T	K		V			L					V	
	A/Stockholm/14/2010	V249L					S			N														T	K		V			L					V	
	SU364 (ac)						S			N														T	K		V			L					V	
	SU497 (ac)						S			N														T	K		V			L					V	
	SU252 (ac)						Q	S		N															T	K		V			L				V	
	EE235 (ac)						S			N															T	K		V			L				V	
	SU410 (ac)						S			N															T	K		V			L				V	
	EE194 (ac)						S			N															T	K		V			L				V	
6	A/St. Petersburg/27/2011	D97N					S			N													T								R				V	
	A/England/676/2010	S185T					S			N														T												V
	A/England/375/2010						S			N	N														T						G				V	
	A/Slovenia/167/2011						S			N															T											V
	A/Lisboa/1/2011						S			N															T											V
	SU44+ (ac)						S			N															T											V
	EE221 (ac)						S			N															T											V
	SU421 (ac)						Y			S															T											V
	SU347 (ac)						K			S															T											V
7	A/St. Petersburg/100/2011	S143G					S																	T		T				R					V	
	A/Baden-Wurtemberg/14/2010	S185T					S																		T		T									V
	A/Brussels/S0004/2011	A197T					S																		T		T									V
	A/Paris/2301/2010						S																		T		T									V

ac - amostra clinica



### \_4.5.3. Ocorrência no Tempo

Na Figura 9 pode ser observada a distribuição temporal da ocorrência dos 546 casos de SG em que foi possível obter a confirmação laboratorial do diagnóstico de Gripe.

Na época 2010/2011, o número máximo de casos positivos para infecção por vírus influenza (82 casos) foi registado na semana 52/2010 (Dezembro).

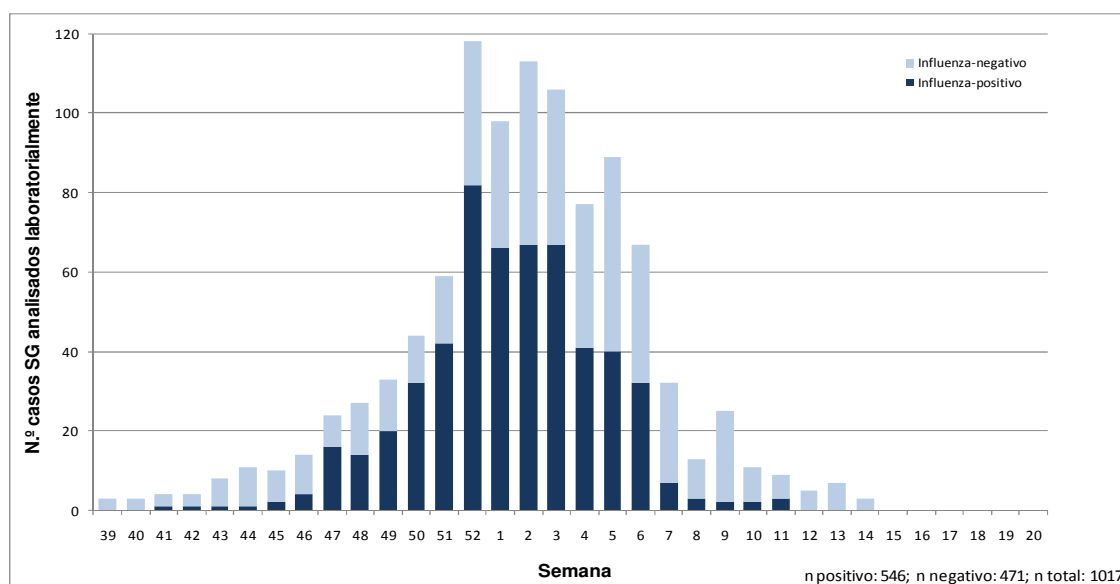


Figura 9 – Distribuição semanal dos casos de Gripe detectados por RT-PCR em tempo-real, segundo a semana de início da doença.

Os vírus influenza do tipo B/Victoria foram detectados predominantemente desde o início da época até início de Janeiro (Figura 10), substituídos gradualmente pelos vírus do subtipo A(H1)pdm09 cuja circulação foi predominante desde o início de Janeiro até final da época. Os vírus dos subtipos A(H3) e B/Yamagata foram detectados esporadicamente ao longo da época. Não foram detectados vírus do subtipo A(H1) sazonais nos casos estudados laboratorialmente.

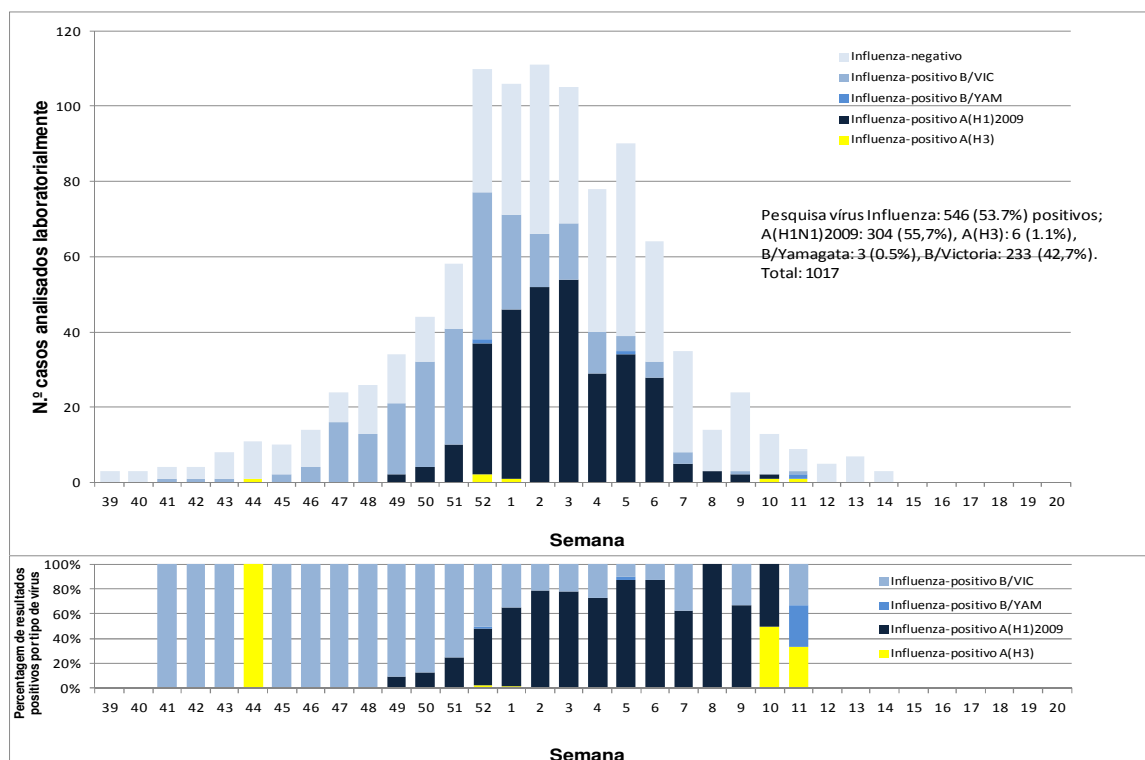


Figura 10 – Distribuição semanal dos casos de Gripe detectados por RT-PCR em tempo-real, por subtipo de vírus influenza e segundo a semana de início da doença, ao longo do período em estudo. No painel superior da figura é mostrado o número de casos analisados laboratorialmente, no painel inferior está representada a percentagem de vírus influenza detectados.

#### 4.5.4. Ocorrência no Espaço

A título meramente indicativo, pelas razões já referidas anteriormente, é apresentada a caracterização dos casos de SG notificados com envio de exsudado da nasofaringe e dos casos de Gripe diagnosticados laboratorialmente, por Região de Saúde (Quadro XI).

Quadro XI – Distribuição dos exsudados da nasofaringe recebidos e dos casos positivos de infecção por vírus influenza detectados por Região de Saúde durante o período em estudo.

Região de origem da notificação	2010/2011		
	N.º exsudados analisados	N.º casos positivos	% casos positivos
<b>Norte</b>	432	230	53,2
<b>Centro</b>	206	103	50,0
<b>Lisboa e Vale do Tejo</b>	206	99	48,1
<b>Alentejo</b>	110	70	63,3
<b>Algarve</b>	36	22	61,1
<b>Açores</b>	13	12	92,3
<b>Madeira</b>	7	5	71,4
<b>Total*</b>	1010	541	53,6

\* Não estão incluídos 7 exsudados, 5 dos quais com resultado positivo para Gripe, para os quais não foi obtida informação sobre a região de origem da notificação.

#### **\_4.5.5. Caracterização dos Casos de Gripe**

Na Figura 11 é apresentada a caracterização por grupo etário dos casos de Gripe confirmados laboratorialmente. A maior percentagem de casos de Gripe foi verificada na população jovem, particularmente no grupo dos indivíduos com idade compreendida entre os 5 e os 14 anos (70,4%).

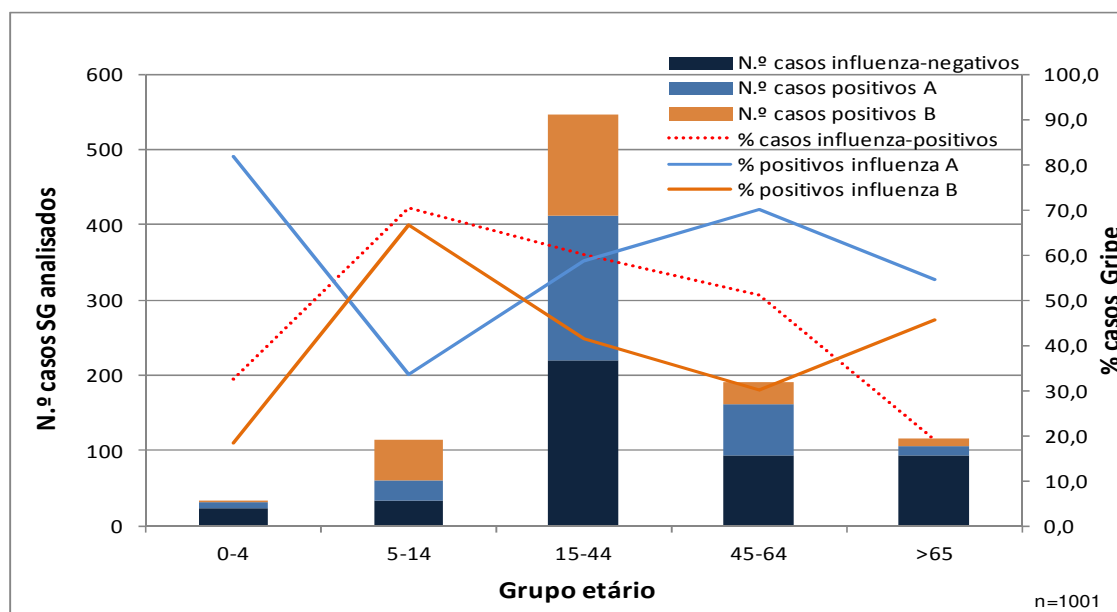


Figura 11 – Distribuição dos casos de Gripe por grupo etário no período em estudo. Foram excluídos da análise 16 casos de SG, dos quais 8 foram positivos para Gripe, por não apresentarem informação sobre a idade.

Os casos de gripe na população adulta/idosa estiveram associados maioritariamente a infecção com os vírus influenza do tipo A, enquanto na população mais jovem, no grupo etário dos 5 aos 14 anos, os casos de infecção estiveram associados maioritariamente aos vírus do tipo B. Esta tendência parece não se verificar para as crianças no grupo etário dos 0-4 anos, embora o baixo número de amostras analisadas e de resultados positivos não permita uma análise conclusiva.

Relativamente ao género, observou-se uma percentagem de casos positivos ligeiramente superior para o género masculino (Quadro XII).

Quadro XII – Distribuição dos casos de Gripe por género, no período em estudo.

Género	2010/2011		
	N.º de casos analisados	Nº de casos Gripe	% de casos de Gripe
Masculino	565	305	56.0%
Feminino	451	240	44.0%
Total*	1016	545	100%

\* Não está incluído 1 caso analisado com resultado positivo para Gripe para o qual não foi obtida informação sobre o género.

Relativamente a cada um dos sintomas/sinais considerados para a definição de caso de SG é apresentado, no Quadro XIII, as *odds ratio* (razões de possibilidades) de se terem observado cada um dos sintomas e sinais descritos nos casos de Gripe confirmados laboratorialmente em comparação com os não confirmados. É possível constatar que, na época 2010/2011, os sintomas/sinais febre, tosse e mialgias, cefaleias, calafrios e contacto com outro doente com gripe apresentaram um *odds ratio* que indica um risco aumentado de confirmação laboratorial de caso de Gripe. Após ajustamento, apenas a febre, tosse e mialgias revelaram ser estatisticamente significativos.

Quadro XIII – Associação entre a presença dos sintomas/sinais considerados para a definição de caso clínico de Gripe e um caso de Gripe confirmado laboratorialmente.

Sinal/sintoma	Gripe				Gripe A(H1)pdm09				Gripe B(Vic)			
	OR (bruto)	95% IC	OR (ajustado)	95% IC	OR (bruto)	95% IC	OR (ajustado)	95% IC	OR (bruto)	95% IC	OR (ajustado)	95% IC
Início súbito	1.16	0.81-1.68	0.68	0.39-1.20	1.20	0.78-1.87	0.58	0.29-1.15	1.16	0.73-1.88	0.80	0.40-1.57
Febre	4.66	2.63-8.65	4.25	1.84-9.83	4.02	2.04-8.62	5.99	1.86-19.26	5.64	2.39-16.21	3.24	1.15-9.09
Mal-estar	1.11	0.72-1.71	0.78	0.40-1.50	1.01	0.61-1.67	0.64	0.28-1.44	1.29	0.73-2.36	0.94	0.41-2.14
Cefaleia	1.83	1.33-2.51	1.05	0.65-1.69	1.54	1.06-2.23	0.78	0.44-1.38	2.40	1.54-3.79	1.44	0.79-2.63
Mialgia	2.06	1.38-3.10	2.47	1.37-4.47	3.57	2.00-6.69	5.89	2.31-15.02	1.31	0.82-2.13	1.32	0.68-2.56
Tosse	3.93	2.34-6.80	3.81	1.92-7.54	6.14	2.88-15.02	6.73	2.28-19.89	2.57	1.39-5.07	2.46	1.12-5.38
Dor de garganta	1.03	0.76-1.40	0.87	0.57-1.33	0.84	0.60-1.20	0.62	0.32-1.02	1.39	0.93-2.11	1.25	0.73-2.14
Dificuldade respiratória	0.57	0.42-0.79	0.84	0.50-1.41	0.58	0.39-0.85	0.83	0.44-1.55	0.52	0.33-0.80	0.78	0.41-1.50
Arrepios	1.45	1.05-2.01	1.00	0.63-1.60	1.74	1.17-2.62	1.01	0.56-1.81	1.17	0.79-1.76	0.93	0.54-1.62
Contacto com outro doente com gripe	1.52	1.08-2.14	1.45	0.98-2.14	1.69	1.13-2.53	1.55	0.97-2.46	1.36	0.89-2.06	1.22	0.76-1.95

#### **\_4.5.6. Administração da Vacina Antigripal**

O quadro XIV mostra a proporção de casos de gripe aos quais foi administrada a vacina antigripal.

Verifica-se que a vacina antigripal foi administrada em 28 (6,2%) do total de 452 casos com diagnóstico laboratorial positivo para Gripe. Destes 28 casos, 15 foram considerados vacinados (data de vacinação superior a 14 dias contados desde o início dos sintomas), 14 dos quais associados a infecção com vírus influenza A(H1N1)pdm09 e 1 caso associado a infecção com vírus influenza B/Victoria.

Quadro XIV – Administração da vacina antigripal nos casos de Gripe.

<b>Administração da vacina antigripal</b>	<b>N.º casos de Gripe</b>	<b>% casos de Gripe</b>
Sim	28	6,2 <sup>a</sup>
< 14 dias início dos sintomas	1	3,5 <sup>b</sup>
≥ 14 dias início dos sintomas	15	53,5 <sup>b</sup>
Sem data de administração	12	43,0 <sup>b</sup>
Não	424	93,8 <sup>a</sup>
Total <sup>c</sup>	452	100,0

<sup>a</sup> Percentagem relativa ao total de casos de gripe;

<sup>b</sup> Percentagem relativa ao total de casos de gripe aos quais foi administrada a vacina antigripal;

<sup>c</sup> Não estão incluídos 169 casos analisados, 94 dos quais com resultado positivo para Gripe, nos quais não foi obtida informação sobre a administração da vacina antigripal;

#### **\_4.6. Cobertura da Vacina Antigripal**

Os dados disponíveis sobre a vacinação antigripal sazonal e pandémica são provenientes de diversas fontes.

O Departamento de Epidemiologia tem realizado anualmente, desde 1998, um inquérito sobre a vacinação antigripal utilizando o instrumento de observação ECOS – Em Casa Observamos Saúde, constituído por uma amostra probabilística

de famílias residentes em Portugal Continental, com telefone da rede fixa ou móvel (este último grupo desde 2009).<sup>20,21,22</sup>

Entre a época 2009/2010 e 2010/2011 observou-se uma diminuição de 2% na cobertura da vacina antigripal sazonal na população geral (Quadro XV).

Quadro XV – Distribuição da cobertura da população portuguesa pela vacina antigripal sazonal, em cada uma das épocas em estudo (estimativa ECOS).

	2009/2010	2010/2011
<b>Número de indivíduos inquiridos</b>	2809	2684
<b>Cobertura da vacina antigripal</b>	19,5%	17,5%
<b>IC 95%</b>	17,6%; 21,6%	15,1%; 20,3%

Da análise do Quadro XVI verifica-se que a cobertura da vacina antigripal sazonal decresceu em todos os grupos etários com exceção dos indivíduos com idades entre 45 e os 64 anos. A cobertura da vacina antigripal sazonal nos idosos (65+), um dos grupos alvo das recomendações da DGS apresentou uma redução de 3,9% que não foi estatisticamente significativa.

Quadro XVI – Distribuição da cobertura da população portuguesa pela vacina antigripal por grupo etário, em cada uma das épocas em estudo (estimativa ECOS).

Grupo etário	2009/2010		2010/2011	
	% Indivíduos vacinados	IC95%	% Indivíduos vacinados	IC95%
<15	12,9	(9,3; 17,6)	9,6	(5,6; 16,3)
15-44	10,3	(8,1; 12,9)	7,4	(5,1; 10,5)
45-64	15,5	(12,4; 19,1)	17,0	(13,5; 21,2)
≥ 65	52,2	(45,6; 58,7)	48,3	(40,9; 55,7)

Nos grupos populacionais que declararam sofrer de doenças crónicas (Quadro XVII) e que correspondem aos grupos alvo da vacina antigripal sazonal, apenas se verificou também um aumento ligeiro da cobertura nos que declaram sofrer de

diabetes. Em todos os outros grupos observou-se uma redução da cobertura da vacina antigripal, esta redução variou entre 2,1% (Doenças pulmonares) e 9,6% (Doença cardíaca), no entanto dada a reduzida dimensão da amostra dos indivíduos que declaram sofrer de doenças crónicas, as variações observadas podem se dever ao acaso.

Quadro XVII – Distribuição da cobertura da população portuguesa pela vacina antigripal em indivíduos com várias doenças crónicas, em cada uma das épocas em estudo (estimativa ECOS ajustada por região).

Doença Crónica	2009/2010		2010/2011	
	% Indivíduos vacinados	IC95%	% Indivíduos vacinados	IC95%
Doenças pulmonares	29,8	(24,2; 35,9)	27,7	(22,1; 34,0)
Diabetes	41,9	(32,8; 51,5)	42,3	(33,5; 51,6)
Doença cardíaca	47,2	(35,1; 59,7)	37,6	(28,0; 48,4)
Hipertensão arterial	38,0	(33,2; 44,1)	34,0	(28,4; 40,0)
Doenças renais	34,8	(23,1; 48,7)	27,4	(17,0; 41,2)
Doença hepática	39,4	(26,5; 53,9)	30,3	(19,4; 43,9)

Resultados mais detalhados sobre a cobertura da vacina antigripal na época 2010/2011 pode ser consultado em Branco MJ e Nunes B (2011)<sup>23</sup>.

#### **4.7. Terapêutica Antiviral**

Na Figura 12 é apresentada a informação recolhida pelo PNVG sobre a prescrição de antivirais nos casos notificados, em consequência da consulta médica. De salientar que em 61,0% dos casos a informação é omissa. Os antivirais específicos para a Gripe foram prescritos a 8,0% (41) dos 533 casos para os quais esta informação foi registada. O número de casos aos quais foi prescrita a terapêutica com antiviral foi superior ao verificado nas duas épocas anteriores (0,3% em 2008/2009 e 0,4% em 2009/2010)<sup>24</sup>.



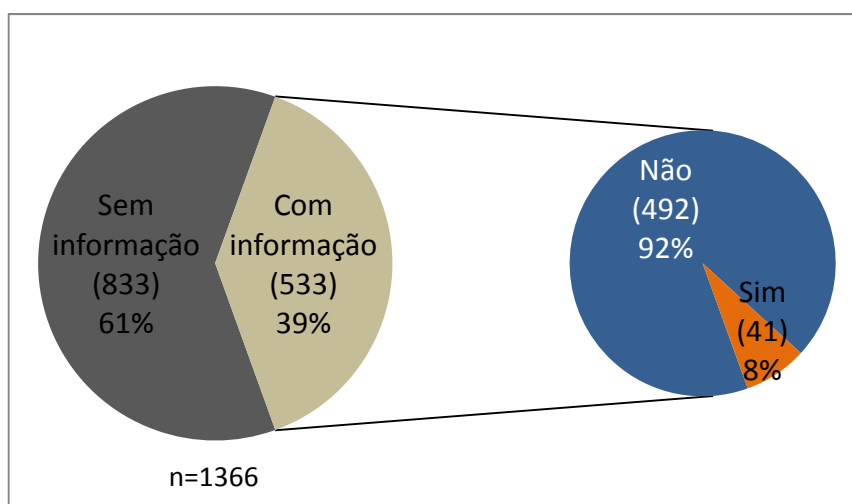


Figura 12 – Prescrição de antivirais específicos para a Gripe nos casos de SG notificados no período em estudo.

#### **4.8. Pesquisa das Resistências aos Antivirais**

A mutação H275Y no gene da Neuraminidase, associada à resistência ao oseltamivir, foi pesquisada em 107 amostras positivas para o vírus influenza A(H1N1)pdm09, por RT-PCR em tempo real<sup>25</sup>. Esta mutação foi detectada em apenas 1 das amostras testadas.

Foram seleccionadas 49 estirpes de vírus influenza do tipo B da linhagem Victoria para a realização de ensaios fenotípicos para a avaliação da resistência aos inibidores da neuraminidase pelo método de fluorescência, de acordo com os procedimentos de ensaio descritos no manual de diagnóstico laboratorial e vigilância do vírus influenza da OMS<sup>26</sup>. Foram determinados os limites superior e inferior para os valores de IC<sub>50</sub> (metade da máxima concentração inibitória) para os vírus influenza do tipo B relativamente aos inibidores da neuraminidase, oseltamivir e zanamivir. As estirpes estudadas demonstraram ser susceptíveis ao oseltamivir e ao zanamivir. A análise estatística revelou a presença de um *minor outlier* para o estudo da sensibilidade ao oseltamivir e quatro *minor outliers* para o estudo da sensibilidade ao zanamivir (Figuras 13 e 14).

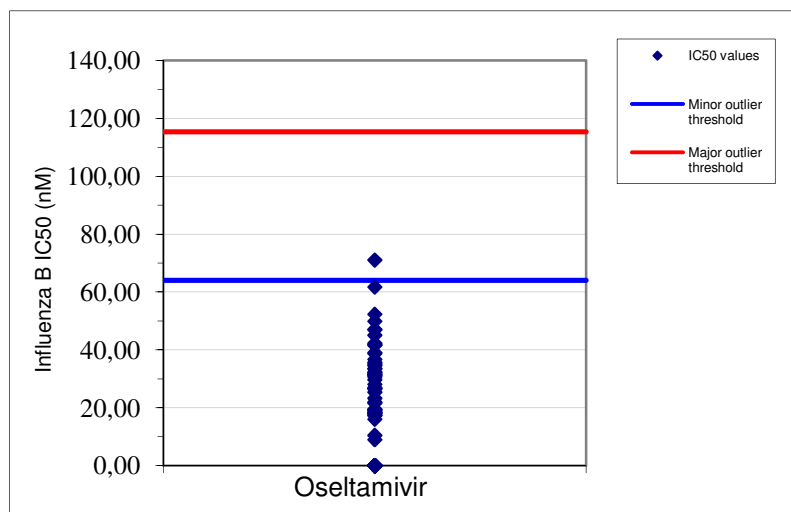


Figura 13 – Valores de IC<sub>50</sub> obtidos por ensaio de fluorescência para os vírus influenza B/Victoria da época de 2010/2011 para o oseltamivir.

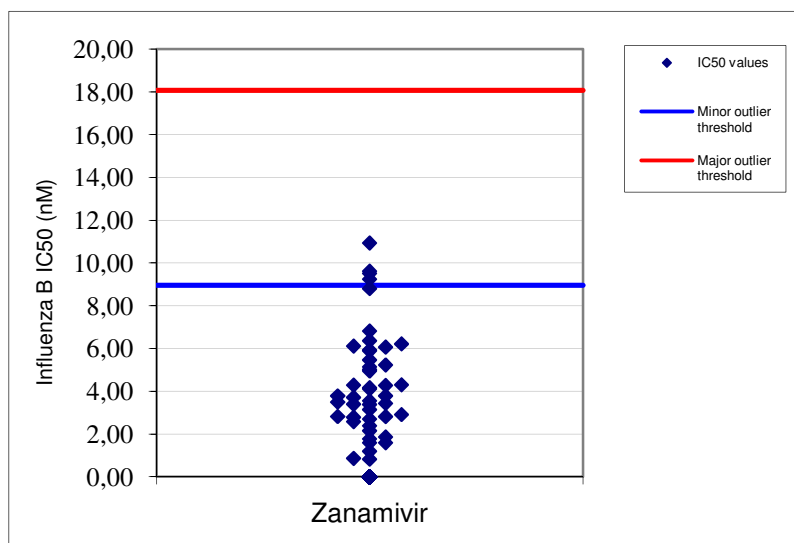


Figura 14 – Valores de IC<sub>50</sub> obtidos por ensaio de fluorescência para as estirpes do vírus influenza B/Victoria da época de 2010/2011 para o zanamivir.

A estirpe B/Lisboa/13/2010 revelou uma redução de cerca de 2 vezes na susceptibilidade ao oseltamivir e as estirpes B/Lisboa/15/2010, B/Lisboa/19/2010, B/Lisboa/51/2010 e B/Lisboa/52/2010 revelaram uma redução de cerca de 3 vezes na susceptibilidade ao zanamivir, comparativamente com o valor de IC<sub>50</sub> mediano (Quadro XVIII).

Quadro XVIII- Valores de linha de base IC<sub>50</sub> para o vírus influenza do tipo B, na época de 2010/2011. Análise estatística efectuada pelo programa Robust Excel.

Vírus influenza ( <i>tipo</i> )	Mediana ± Desvio-padrão robusto	
	Oseltamivir	Zanamivir
B	31,25±1,55	3,79±1,68

A análise de 17 marcadores moleculares<sup>27</sup> associados à resistência dos inibidores da neuraminidase, realizada em 29 estirpes de vírus influenza do tipo B, linhagem Victoria, através da sequenciação do gene da neuraminidase, não revelou qualquer mutação associada à resistência aos inibidores da neuraminidase.

#### **4.9. Diagnóstico Diferencial de Vírus Respiratórios**

Com o objectivo de estudar a etiologia da síndrome gripal foi efectuado o diagnóstico diferencial de vírus respiratórios numa amostragem aleatória (utilizando o software SPSS) de 378 casos de SG, correspondendo a 37.2% do total de 1017 casos de SG notificados com produto biológico (Figura 15). A dimensão da amostra foi estabelecida de forma a estimar a proporção de casos de SG positiva para outros vírus respiratórios, considerando uma prevalência esperada de 50% e uma precisão absoluta de 5% para IC95%.

Para além dos vírus influenza foram pesquisados os vírus sincicial respiratório tipo A (RSV-A) e B (RSV-B), os vírus parainfluenza humanos tipo 1 (hPIV-1), 2 (hPIV-2) e 3 (hPIV-3), o rinovírus humano (hRV) e o adenovírus (AdV), através de PCR em tempo real.

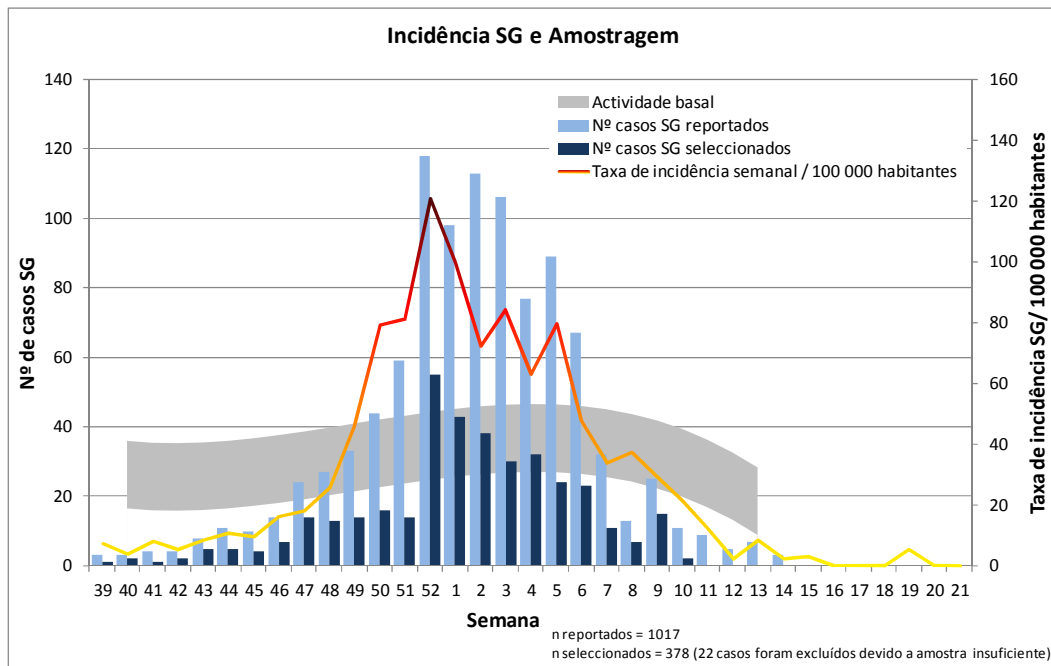


Figura 15 – Distribuição semanal dos casos de SG e das amostras seleccionadas para o diagnóstico diferencial dos vírus respiratórios.

Das 378 amostras testadas, 256 (67,7%) foram positivas para pelo menos um vírus respiratório (Figura 16).

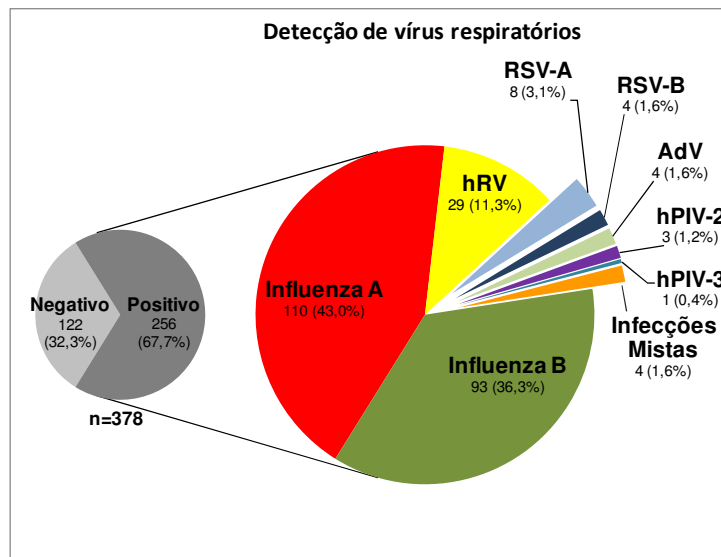


Figura 16 – Distribuição das amostras de SG (seleccionadas para o diagnóstico diferencial dos vírus respiratórios) segundo o resultado do diagnóstico.

Foi detectada a co-circulação dos vírus influenza com diferentes vírus respiratórios, nomeadamente com o rhinovirus encontrado em 29 (11,3%) dos casos estudados (Figuras 16 e 17). Estes vírus foram detectados ao longo de toda a época gripal. Outros vírus respiratórios foram detectados essencialmente a partir da segunda metade da época, mas com frequências mais baixas: 12 RSV, 4 vírus parainfluenza e 4 AdV (Figuras 16 e 17). Registaram-se 4 casos (1,6%) de infecção mista entre vírus influenza e outros vírus respiratórios.

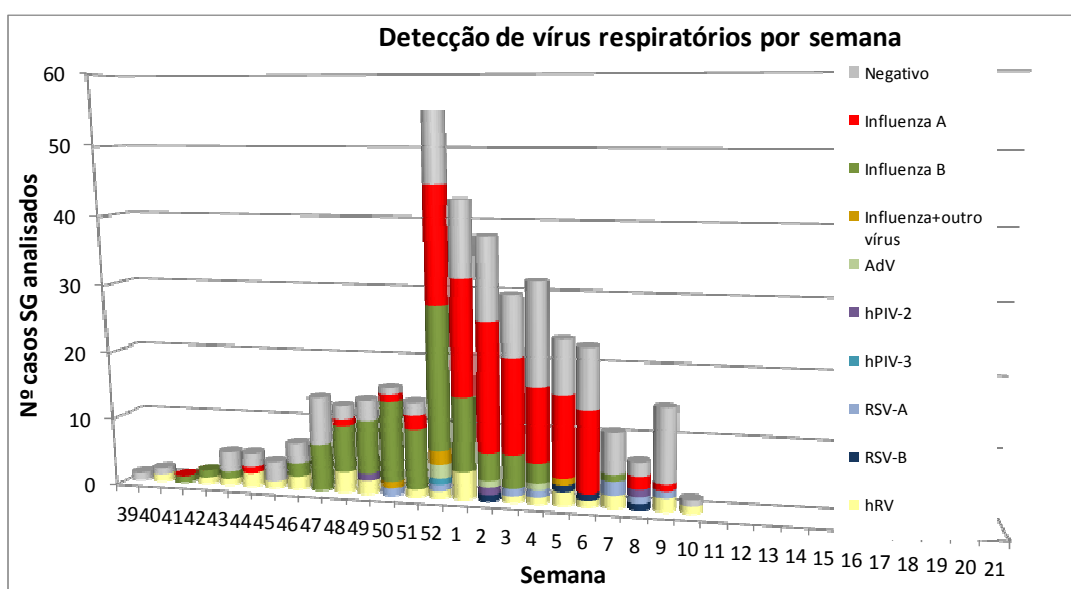


Figura 17 – Detecção dos vírus respiratórios em amostras de SG por semana.

Embora a maior proporção de casos de gripe seja encontrada em crianças dos 5 aos 14 anos (associados a infecção com influenza B) e adultos (associados a infecção com influenza A), a proporção mais elevada de outros vírus respiratórios é observada no grupo etário mais baixo, nas crianças dos 0 aos 4 anos (Quadro XIX).

Quadro XIX – Distribuição dos casos de SG por Grupo etário e por resultado do diagnóstico diferencial. <sup>a</sup> Percentagem refere-se ao total de casos SG positivos; <sup>b</sup> Não estão incluídos 16 casos reportados, dos quais 3 foram seleccionados para análise (1 com resultado positivo para RSV), para os quais não foi obtida informação sobre a idade.

Grupo etário	Nº casos SG									
	Reportados (%)	Seleccionados (%)	Positivo (%)	Influenza A (%) <sup>a</sup>	Influenza B (%) <sup>a</sup>	hRV (%) <sup>a</sup>	AdV (%) <sup>a</sup>	hPIV (%) <sup>a</sup>	RSV (%) <sup>a</sup>	Influenza + outro vírus (%) <sup>a</sup>
0-4	34 (3,4)	11 (32,4)	11 (100)	3 (27,3)	0 (0,0)	2 (18,2)	2 (18,2)	0 (0,0)	4 (36,4)	0 (0,0)
5-14	115 (11,5)	48 (41,7)	39 (81,3)	9 (23,1)	24 (61,5)	3 (7,7)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (2,6)
15-44	546 (54,5)	217 (39,7)	146 (67,3)	68 (46,6)	54 (37,0)	16 (11,0)	1 (0,7)	4 (2,7)	1 (0,7)	2 (1,4)
45-64	190 (19,0)	63 (33,2)	44 (69,8)	24 (54,5)	11 (25,0)	6 (13,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,5)	1 (2,3)
≥65	116 (11,6)	36 (31,0)	15 (41,7)	6 (40,0)	4 (26,7)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (20,0)	0 (0,0)
<b>Total<sup>b</sup></b>	1001 (100)	375 (37,5)	255 (68,0)	110 (43,0)	93 (36,3)	29 (11,3)	4 (1,6)	4 (1,6)	11 (4,3)	4 (1,6)

A alta frequência observada para os vírus influenza não foi inesperada, já que o recrutamento de casos é, nesse cenário, orientado para a detecção de influenza. Ainda assim, é evidente que diversos vírus respiratórios co-circulam com o vírus influenza. A sua influência na apresentação do quadro clínico de caso de SG não pode ser inferida devido ao pequeno número de casos seleccionados. No entanto, parece haver uma tendência dos vírus respiratórios (além do vírus influenza) para estarem associados às crianças dos 0 aos 4 anos de idade.

## **\_5. Discussão**

A época de vigilância da gripe, 2010/2011, caracteriza-se por ser a época posterior à primeira pandemia do século XXI, que esteve associada à circulação de um novo subtipo de vírus influenza, o vírus pandémico A(H1N1)pdm09, originado por uma recombinação genética de diferentes estirpes do vírus influenza de origens humana, aviária e suína. A dispersão deste vírus ocorreu de forma muito rápida e à escala mundial temendo-se então que pudesse estar associado a características clínicas mais graves da doença e a taxas de morbidade e mortalidade, associadas à infecção, elevadas. No decorrer das duas últimas épocas de vigilância da gripe, de 2009/2010 e 2010/2011, veio revelar-se que as características clínicas e epidemiológicas da doença associada ao vírus pandémico eram muito semelhantes às de uma gripe sazonal.

- Na época de 2010/2011 a detecção dos primeiros vírus ocorreu no início de Outubro, sendo detectado o pico de actividade entre as semanas 50/2010 e a semana 5/2011, com a duração de 8 semanas. Durante este período a taxa de incidência atingiu o valor máximo de 121,12 casos por 100 000 habitantes, na semana 52, sendo considerada a actividade gripal como alta / moderada.
- Da análise virológica, podemos dizer que a época teve uma apresentação bifásica, primeiramente dominada pelo vírus influenza B (linhagem Victoria) e mais tarde pelo surgimento do vírus influenza A(H1)pdm09, sendo este último o detectado num maior número de casos (55,7%). A detecção dos vírus influenza do subtipo A(H3) e B (linhagem Yamagata) foi esporádica e o vírus influenza A(H1) sazonal não foi detectado.
- As estirpes isoladas em cultura celular, do vírus influenza A(H1)pdm09 e B (linhagem Victoria), mostraram-se antigénicamente e geneticamente muito

semelhantes às estirpes incluídas na composição da vacina disponível para a época 2010/2011.

- Durante a época de 2010/2011, a maior percentagem de casos de gripe (70,4%) foi detectada no grupo das crianças em idade escolar (5-14 anos) com uma taxa de incidência de 1590,4 casos por 100 000 habitantes.
- O vírus influenza do tipo B foi detectado em maior percentagem (66,7 %) no grupo etário dos 5-14 anos. O vírus influenza do tipo A foi detectado em número mais elevado na população adulta, com idade compreendida entre os 15 e 64 anos. Na população com idade igual ou superior a 65 anos foi observado o menor número de casos de gripe, o que poderá estar associado ao facto de ser este um dos grupos onde a prevalência de anticorpos para o vírus influenza A(H1N1)pdm09 é mais elevada, quer devido à exposição anterior aos vírus influenza do subtipo H1 que circularam na primeira metade do século XX quer devido à elevada adesão deste grupo etário à vacinação, por pertencerem a um dos grupos alvo para a administração da vacina antigripal.<sup>22,23,28</sup>
- Relativamente aos sintomas/sinais considerados para a definição de caso de SG (Quadro III), foi possível verificar que na época em estudo os sintomas/sinais como a febre, tosse e mialgias revelaram estar associados a um risco aumentado para a confirmação laboratorial de um caso de gripe. Para os casos de infecção pelo vírus influenza do tipo B verificou-se que as mialgias não estavam tão frequentemente associadas.
- A época de vigilância em análise é em tudo muito comparável às épocas, dos últimos 20 anos, onde o vírus influenza do tipo A predominou, excepção feita às épocas de 1998/99, 2001/02 e 2004/05 onde as taxas de incidência máximas atingiram valores superiores a 200 casos por 100 000 habitantes, tendo predominado nestas épocas o vírus influenza do subtipo A(H3).<sup>2</sup>



- Na época em estudo ocorreu uma redução na cobertura da vacina antigripal sazonal, na população geral em todos os grupos etários à exceção dos 45-64 anos e em todos os grupos que declararam sofrer de doenças crónicas, à exceção dos diabéticos. Apesar de nenhuma destas diferenças ser estatisticamente significativa, a sua observação concomitante deverá ser considerada como um alerta, incentivando assim o reforço da campanha de vacinação nos grupos alvos prioritários para a vacinação antigripal.
- No âmbito do PNVG foram notificados um número reduzido de casos de SG onde se registou a administração de antivirais. A administração de antivirais deve seguir critérios bem definidos e de acordo com as recomendações da DGS<sup>29</sup> para evitar situações de administração indevida com o consequente risco de indução de resistência no vírus influenza. Das estirpes estudadas de vírus influenza dos (sub)tipos A(H1)pdm09 e B apenas foi confirmado um caso de vírus influenza do subtipo A(H1)pdm09 resistente ao oseltamivir e portador da mutação H275Y no gene da neuraminidase. As restantes estirpes revelaram-se susceptíveis ao oseltamivir e zanamivir.
- Para complementar a vigilância laboratorial da gripe, foi pela primeira vez efectuado, na época de 2010/2011, o diagnóstico diferencial de outros vírus respiratórios numa amostra aleatória dos casos de síndrome gripal notificados no âmbito do PNVG. O rinovírus humano foi detectado com maior frequência, seguido pelo vírus sincicial respiratório e o adenovírus. A maior parte destes vírus estão associados a infecções respiratórias em crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 4 anos. Este diagnóstico permitiu detectar casos de infecção mista entre vírus influenza e outros vírus respiratórios.



## **\_6. Comentário Final**

Todos os Sistemas de Vigilância devem obter e disponibilizar informações o mais precisas possível, de modo a poderem contribuir para a aplicação e avaliação de medidas de controlo e apoiar o processo de tomada de decisão. No entanto, estas informações apresentam, por vezes, limitações, as quais deverão ser identificadas, tendo em vista a adequada interpretação dos resultados. Neste sentido, no que respeita às componentes do PNVG, as limitações dos dados e das estimativas obtidas na Rede MS encontram-se relacionadas com três aspectos principais:

- Impossibilidade de selecção da população em observação como uma amostra representativa da população portuguesa;
- Características específicas dos numeradores que se podem traduzir em subnotificações ou sobrenotificações de casos de SG;
- Características específicas dos denominadores, especialmente associadas às modificações não identificadas da composição das listas de utentes dos médicos da Rede.

A integração de diversas fontes de informação no PNVG constitui um contributo importante para o conhecimento clínico e epidemiológico desta infecção respiratória. No caso dos SU, embora a sua inclusão tenha permitido uma melhor caracterização dos casos de Gripe, o facto de se tratar de uma amostra de conveniência, imprescindível para os objectivos do Programa de Vigilância, implica que seja necessário proceder à análise dos dados com precaução.

O PNVG permitiu descrever a actividade gripal em Portugal na época de 2010/2011. No futuro este programa de vigilância poderá vir a integrar a vigilância de casos graves de gripe em unidades de cuidados de saúde secundários com o objetivos de caracterizar de uma forma mais completa a epidemiologia da gripe.

O constante aperfeiçoamento do Sistema de Vigilância, resultante do empenho de todos os seus intervenientes, tem contribuído para uma melhor caracterização das epidemias de Gripe que ocorrem no nosso País.

## **\_7. Anexos**



## **\_7.1. Cálculo da PSOE**

Numa dada semana  $t$ , a população sob observação efectiva é calculada por:

$$PSOE_t = \sum_{m=1}^M n_m I_m(t)$$

Onde:

$M$  é o número total de médicos

$n_m$  - número de utentes inscritos na lista do médico  $m$  ( $m=1, \dots, M$ ), e

$$I_m(t) = \begin{cases} 1 & \text{se o médico } m \text{ estiver activo na semana } t \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases}$$

é o indicador de actividade do médico  $m$  na semana  $t$ .

Para um dado ano, a população sob observação, utilizada como denominador no cálculo da taxa de incidência, representa o valor médio das PSOE nas 52 semanas do ano:

$$PSOE_{ano} = \sum_{t=1}^{52} PSOE_t / 52$$





**\_7.2. Quadro I**

Quadro I – Lista das Unidades de Saúde participantes no PNVG no contexto da Rede Médicos Sentinela.

Região de Saúde	Médico Sentinela	Unidade de Saúde
Norte	Felicidade Maria Malheiro	Centro de Saúde de Paranhos-Vale Formoso
	Isabela Maria Nogueira dos Santos	USF Carandá
	João Horácio Soares Medeiros	Centro de Saúde de Vila Real II - Unidade de Saúde Familiar Fénix
	João Manuel Almeida Diniz	USF NOVOCUIDAR - Fafe
	Jorge Manuel Pereira Cruz	Centro de Saúde de Mirandela II
	Maria da Conceição Fraga Costa	Centro de Saúde de Peso da Régua
	Maria Elvira Pinto Costa Silva	Centro de Saúde de Barão do Corvo
	Sérgio António Sousa Vieira	Unidade de Saúde Familiar Além d'Ouro
	Maria Raquel Fraga Castro	Centro de Saúde de Matosinhos U. S. F. Horizonte
	Adão Nogueira	Centro de Saúde de Braga 3 - Infias
	Alzira Florinda Alves Gomes	Centro de Saúde de Rebordosa
	Ana Paula Jesus Moreira	Centro de Saúde de Barão do Corvo
	Helena Maria Ferreira Oliveira	USF Terras do Lanhoso
Centro	Aldora Saraiva Neves Firmo	USF Vitasaurium – Centro de Saúde de Soure
	Ana Maria Rodrigues Barros	Centro de Saúde Dr. Gorrão Henriques
	José Augusto Rodrigues Simões	Centro de Saúde de Cantanhede
	Lia Martins Ferreira Cardoso	Centro de Saúde de Viseu, Unidade de Cuidados de Saúde Continuados
	Maria Emília V. Correia Barros	Centro de Saúde de Espinho
	Maria Fernanda Amaral Gama	Centro de Saúde de Castelo Branco - S. Miguel
	Maria Madalena Primo Cabral	Centro de Saúde de Norton de Matos, Sede
	Maria Manuela Moreira Sucena Mira	Centro de Saúde de Águeda - Aguada de Cima
	Maria Odete Semedo Oliveira	Centro de Saúde da Mealhada - Pampilhosa
	Maria Teresa Ministro Esteves	USF Grão Vasco – Centro de Saúde de Viseu 3
	Rui Artur Silva Nogueira	Centro de Saúde Norton de Matos
	Rui Manuel Tabora Gonçalves	Centro de Saúde de Pinhel - Freixedas
	Ana Maria da Conceição Ernesto	Centro de Saúde da Mealhada - Vacariça
	Maria Otilia Graça Vidal	Centro de Saúde de Águeda
	Cristina Sousa Castela	Centro de Saúde de Tarouca
	Maria Manuela Ruela Silva Cunha	Unidade de Saúde de Cacia
Lisboa e Vale do Tejo	Cecília Garrido Teixeira	Centro de Saúde de Torres Vedras - Campelos
	Maria Teresa Simões Brandão	Centro de Saúde dos Olivais
	Maria Teresa Vieira Libório	Centro de Saúde de Oeiras
	Olga Xavier da Rocha	USF Emergir
	Paulo Goucha	USF Gerações – Centro de Saúde de Benfica
	Vera Gaspar Costa	USF Monte da Lua
	Mário Fernando Luz Silva	Centro de Saúde da Chamusca - Carregueira
	Armando Brito de Sá	Centro de Saúde de Benfica
	João Luis da Silva Pereira	Centro de Saúde de Sacavém
	João Ricardo Santos Brito	Centro de Saúde da Graça
	António José Novais Tavares	Centro de Saúde de Mação - Cardigos
	Alentejo	António João Passão Lopes
Isabel M. Q. Martins Taveira Pinto		Centro de Saúde de Ponte de Sôr - Galveias
João Adélio Trocado Moreira		Centro de Saúde de Avis
Maria Gracinda Pereira Rodrigues		Centro de Saúde de Ponte de Sôr
Paulo Guilherme Lopes Ascensão		Centro de Saúde de Ourique (Santana da Serra)
Rosa Maria Antunes Quaresma		Centro de Saúde de Gavião
Elsa Alcântara Melo		USF Évora
Algarve	Valério Ireneu Santos Rodrigues	USF Al-Gharb, Centro de Saúde de Faro
Madeira	Maria Filomena Mina Henriques	Centro de Saúde de Santo António da Serra
	Marília Jardim Fernandes	Centro de Saúde de São Roque
Açores	Teresa Garcia Lima Ponte	Centro de Saúde de São Roque do Pico



**\_7.3. Quadro II**

Quadro II – Lista dos Centros de Saúde e Unidades de Saúde Familiar participantes no PNVG no contexto do Projecto EuroEVA.

<b>Região de Saúde</b>	<b>Médico participante</b>	<b>Unidade de Saúde</b>
Norte	Margarida Barbosa	Centro de Saúde de Vizela - USF Physis
	Maria da Conceição Fraga Costa	Centro de Saúde de Peso da Régua
	Maria Elvira Pinto Costa Silva	Centro de Saúde de Barão do Corvo
	Sérgio Vieira	USF Além D' Ouro - Centro de Saúde dos Carvalhos
Centro	Aldora Firmo	Unidade de Saúde Familiar VitaSaurium - Centro de Saúde de Soure
	Elisa Maria Bento da Guia	Centro de Saúde de Moimenta da Beira
	Emília Barros	Centro de Saúde de Espinho
	José Augusto Rodrigues Simões	Centro de Saúde de Cantanhede
	José Manuel Gonçalves Silva	Centro de Saúde de Pedrógão Grande
	Maria da Luz Esteves	USF Egas Moniz - Centro de Saúde de Santa Maria da Feira
	Maria Manuel Marques Açafrão	Centro de Saúde Doutor Arnaldo Sampaio - Ext. Maceira
	Maria Manuela Moreira Sucena Mira	Centro de Saúde de Águeda - Ext. Aguada de Cima
	Marília José Pereira Diogo	USF Barrinha - Centro de Saúde de Ovar
	Rui Nogueira	Centro de Saúde de Norton de Matos
	Sara Marques	Centro de Saúde de Tábua
Lisboa e Vale do Tejo	Cecília Teixeira	USF Gama - Centro de Saúde de Torres Vedras
	Guilherme Ferreira	Centro de Saúde dos Olivais
	Isabel Lima	Centro de Saúde de Alcácer do Sal
	Manuel António dos Santos Batista	Centro de Saúde de Águas de Moura
	Maria Teresa Simões Brandão	Centro de Saúde dos Olivais
	Rosa Gallego	Centro de Saúde de Vila Franca de Xira
	Vera Gaspar Costa	USF Monte da Lua
	Yolanda de Noronha	Centro de Saúde de Alcácer do Sal
Alentejo	António João Passão Lopes	Centro de Saúde de Évora - Unidade de Saúde Portas de Avis
	António Mendes da Luz	Centro de Saúde de Portalegre - USF Portus Alacer
	Dorinda Maria Carvalho Calha	Centro de Saúde de Portalegre - USF Portus Alacer
	Inês Marcos	Centro de Saúde de Portalegre - USF Portus Alacer
	Isabel Taveira Pinto	Centro de Saúde de Ponte de Sôr, Ext. Galveias
	João Adélio Trocado Moreira	Centro de Saúde de Avis
	Margarida Brito	Centro de Saúde de Beja
Algarve	José Manuel Oliveira Santos	Centro de Saúde de Portimão - Ext. Mexilhoeira Grande
	Maria José Salgueiro	Centro de Saúde de Vila Real de Santo António
	Mário Sampaio	USF Balsa - Centro de Saúde de Tavira



**\_7.4. Quadro III**

Quadro III – Lista dos Serviços de Urgência que participaram, com a colheita de exsudados da nasofaringe, no PNVG no período em estudo.

<b>Região de Saúde</b>	<b>Unidade de Saúde participante</b>	<b>Interlocutor na Unidade de Saúde</b>
Norte	Centro Saúde Miranda do Douro	Dr. Albino Armando Martins Parreira
	Hospital Santa Maria Maior - Barcelos	Dr. Daniel Martins; Enf. Conceição Sousa; Dra. Graciete Pinheiro
	USF Fénix	Dr. Horácio Medeiros
	SUB Montalegre	Dr. Joaquim Lopes Pires
	Hospital Joaquim Urbano - Serviço de Pneumologia	Dr. Pinheiro Braga
	Hospital São João - Serviço de Urgência	Dra. Cláudia Carvalho
	Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.	Dra. Margarida Mota
	UCSP Santa Marta de Penaguião	Dra. Maria do Carmo de Sousa Pinto
	SASU Porto (ACES Porto Ocidental)	Dra. Maria Emília Peneda / Enf.ª Isabel Pinto
	SASU Porto (ACES Porto Oriental)	
Centro	Centro de Saúde de Proença-a-Nova	Dr. Jorge Manuel Pintado Alves
	Hospital de Santo André - Urgência Pediátrica	Dr. José Manuel Rodrigues Robalo
	Centro de Saúde da Cova da Beira	Dr. Miguel Castelo Branco
	Unidade Local de Saúde da Guarda, EPE - Hospital de Sousa Martins	Dra. Ana Paula Gonçalves
	Centro saúde Santa Comba Dão	Dra. Ana Paula Gonçalves Matos
	Hospital Infante D. Pedro - Aveiro	Dra. Filomena Freitas
	Hospitais da Universidade de Coimbra	Dra. Isabel Fonseca
	Unidade Local Saúde Castelo Branco - Serviço de Patologia clínica	Dra. Mariana Martins
Lisboa e Vale do Tejo	Centro de Saúde de Sete Rios	Dr. Hélder Pinto
	HPP de Cascais - Urgência Geral	Dr. Jacques Santos
	Centro de Saúde do Lumiar	Dr. João Batista
	Hospital D. Estefânia	Dr. José Cabral
	Unidade do Hospital de Torres Vedras - Serviço de Urgência	Dr. Luis Mascarenhas
	Hospital de São José	Dr. Ricardo Matos
	Hospital Distrital de Santarém	Dr. Sebastião Barba
	HPP de Cascais - Urgência Pediátrica	Dra. Ana Mafalda Alves Martins
	Hospital de Santa Maria - Urgência Central	Dra. Maria Jesus Morgado
SAP Coruche	Dra. Marília Boavida	
Alentejo	Centro de Saúde de Avis	Dr. João Adélio Trocado Moreira
Açores	Centro de Saúde Povoação	Dr. Adelino Dinis



## **\_8. Referências**

1. Rebelo de Andrade H, Diniz A, Froes F. Gripe. Edição Sociedade Portuguesa de Pneumologia. 2003. Lisboa.
2. Rebelo de Andrade H, Marinho Falcão J, Nunes B, Marinho Falcão I, Peixoto E, Branco MJ, Contreiras T. Gripe Sazonal e Pandémica – Programa de intervenção do INSA. Edição Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. 2006. Lisboa.
3. Rebelo de Andrade H, Garcia AC, Maltez F, Mansinho K, Borges F, Peres S, Marinho Falcão J, Marinho Falcão I, Pechirra P, Gíria M, Arraiolos A, Coelho AS, Gonçalves P. Gripe Sazonal, de Transmissão Zoonótica e Pandémica – Diagnóstico virológico. Edição Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. 2006. Lisboa.
4. Plano Nacional de Saúde 2004-2010: mais saúde para todos. - Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2004. - 2 v. - Vol. I - Prioridades, 88 p. - Vol. II - Orientações estratégicas, 216 p.
5. Decreto-Lei 271/2007, Diário da República, 1.<sup>a</sup> série — N.º 143 — 26 de Julho de 2007.
6. Decreto-Lei 307/1993, Diário da República, 1.<sup>a</sup> série-A — N.º 205 — 1 de Setembro de 1993.
7. Valenciano M et al. First steps in the design of a system to monitor vaccine effectiveness during seasonal and pandemic influenza in EU/EEA Member States. Euro Surveill. 2008 Oct 23;13(43).
8. Kissling E et al. “I-MOVE” towards monitoring seasonal and pandemic influenza vaccine effectiveness: lessons learnt from a pilot multi-centric case-control study in Europe, 2008-9. Euro Surveill. 2009;14(44):pii=19388.
9. Kissling E, Valenciano M, I-MOVE case-control studies team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe, 2010/11: I-MOVE, a multicentre case-control study. Euro Surveill. 2011;16(11):pii=19818.

10. Kissling E et al. I-MOVE Multi-Centre Case Control Study 2010-11: Overall and Stratified Estimates of Influenza Vaccine Effectiveness in Europe. *Plos-ONE* 6(11).
11. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP (INSA) [internet]. MS - Rede Médicos Sentinela. [acedido em 22 Março 2012]. Disponível em <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/Epidemiologia/Unidades/UnInstrObser/Paginas/MS.aspx>.
12. European Centre for Disease Prevention and Control [internet]. Influenza Case Definitions. [acedido 22 Março 2012]. Disponível em [http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/influenza\\_case\\_definitions.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/influenza_case_definitions.aspx).
13. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge [internet]. Médicos–Sentinela. O que se fez em 2007. [acedido 2 Abril 2012]. Disponível em [http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/Relat%C3%B3rioMS\\_21\\_2007.PDF](http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/Relat%C3%B3rioMS_21_2007.PDF).
14. Rebelo-de-Andrade H. Aspectos epidemiológicos e virológicos da gripe em Portugal. Desenvolvimento de um sistema de vigilância [dissertação]. [Lisboa]: Universidade de Lisboa; 2001.
15. European Centre for Disease Prevention and Control [internet]. Weekly Influenza surveillance Overview (WISO). [acedido 2 Abril 2012]. Disponível em [http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance\\_reports/influenza/Pages/weekly\\_influenza\\_surveillance\\_overview.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/influenza/Pages/weekly_influenza_surveillance_overview.aspx).
16. WONCA. Classificação Internacional de Cuidados Primários: ICPC-2. 2ª Edição. APMCG – Departamento editorial. 1999. Lisboa.
17. Direção Geral da Saúde [internet]. Orientação 002/2010 de 22/09/2010: Vacinação contra a gripe com a vacina trivalente na época 2010/2011. [acedido 2 Abril 2012]. Disponível em <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i013397.pdf>.
18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Influenza virus characterisation, Summary Europe, May-June 2011. CNRL technical document. Disponível em:



- [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1106\\_Influenza\\_virus\\_characterisation.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1106_Influenza_virus_characterisation.pdf)
19. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Influenza virus characterisation. Summary Europe, August and September 2011. CNRL Technical document. Disponível em:  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1110\\_SUR\\_Influenza\\_virus\\_characterization\\_August\\_September%202011.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1110_SUR_Influenza_virus_characterization_August_September%202011.pdf)
20. Contreiras T, Nunes B, Branco MJ. Em Casa, pelo telefone, Observamos Saúde. Descrição e avaliação de uma metodologia. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Observatório Nacional de Saúde, 2003
21. Nunes B, Contreiras T e Marinho Falcão JC. Vacinação anti-gripal: cobertura da população portuguesa entre 1998/1999 a 2002/2003. Revista Portuguesa de Pneumologia. Março/Abril de 2004. X(2):115-123.
22. Branco MJ, Paixão E, Nunes B. Vacinação antigripal da população portuguesa em 2009-2010: cobertura e algumas características do acto vacinal. Relatório. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Departamento de Epidemiologia, 2010. Disponível em:  
[http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/Relatorio\\_%20Vacina\\_Antigripal.pdf](http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/Relatorio_%20Vacina_Antigripal.pdf)
23. Branco MJ, Nunes B. Vacinação antigripal da população portuguesa, em 2010-2011: cobertura e algumas características do acto vacinal. Relatório. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Departamento de Epidemiologia, 2011. Disponível em:  
<http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Paginas/VacinacaoAntigripal2010-201.aspx>
24. Guiomar R, Nunes B. A gripe em Portugal nas épocas 2008/2009 e 2009/2010. Relatório do Programa Nacional de Vigilância da Gripe. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe (DDI) e Departamento de Epidemiologia, 2010. Disponível em:

[http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/DoencasInfecciosas/Relatorio\\_PNVG\\_2008-2010.pdf](http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/DoencasInfecciosas/Relatorio_PNVG_2008-2010.pdf)

25. van der Vries, E.; Jonges, M.; Herfst, S.; Maaskant, J.; van der Linden, A.; Guldemeester, J.; Aron, G. I.; Bestebroer, T.M.; Koopmans, M.; Meijer, A.; Fouchier, R.A.; Osterhaus, A.D.; Boucher, C.A.; Schutten, M. Evaluation of a rapid molecular algorithm for detection of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus and screening for a key oseltamivir resistance (H275Y) substitution in neuraminidase. *J. Clin. Virol.* 2010; 47, 34-37.
26. World Health Organization (WHO). Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO Global Influenza Surveillance Network. 2011.
27. Ferraris O, Lina B. Mutations of neuraminidase implicated in neuraminidase inhibitors resistance. *Journal of Clinical Virology.* 2008; 41:13-19.
28. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N and Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *The Lancet.* 2010; 375 (9720): 1100-8.
29. Direcção Geral da Saúde [internet]. Orientações para Profissionais de Saúde, Gripe OT-7 Etapa de Mitigação, Diagnóstico, Vigilância e Tratamento. [acedido 30 Abril 2012]. Disponível em <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i012340.pdf>.



