



_título:

Programa Nacional de Vigilância da Gripe

_sub-título:

Relatório da Época 2013/2014

_edição:

_INSA, IP

_autores:

Departamento de Doenças Infecciosas, Departamento de Epidemiologia
Raquel Guiomar, Patrícia Conde, Paula Cristóvão, Pedro Pechirra, Baltazar Nunes

_Direção-Geral da Saúde, Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (colaboração)

_local / data:

_Lisboa

_Janeiro 2015



Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge



Catálogo na publicação:

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP
Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da Época 2013/2014 / Departamento de Doenças Infecciosas, Departamento de Epidemiologia ; colab. Direção-Geral da Saúde, Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2015. - 100 p. : il.

ISBN (ebook): 978-989-8794-09-3

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2015.

Título: Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da Época 2013/2014

Autores: Departamento de Doenças Infecciosas (Raquel Guiomar, Patrícia Conde, Paula Cristóvão, Pedro Pechirra),
Departamento de Epidemiologia (Baltazar Nunes)
Direção-Geral da Saúde, Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (colaboração)

Editor: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, IP)

Coleção: Relatórios científicos e técnicos

Coordenação editorial: Elvira Silvestre

Composição e paginação: Francisco Tellechea

ISBN (ebook): 978-989-8794-09-3

Lisboa, outubro de 2014

Reprodução autorizada desde que a fonte seja citada, exceto para fins comerciais.





Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge, IP

Av. Padre Cruz 1649-016 Lisboa
t: 217 519 200 @: info@insa.min-saude.pt

www.insa.pt



Relatórios

título:

Programa Nacional de Vigilância da Gripe

sub-título:

Relatório da Época 2013/2014

edição:

INSA, IP

autores: Departamento de Doenças Infecciosas, Departamento de Epidemiologia

Raquel Guiomar, Patrícia Conde, Paula Cristóvão, Pedro Pechirra, Baltazar Nunes

Direção-Geral da Saúde, Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (colaboração)

local / data:

Lisboa

Janeiro 2015



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014



Índice

Agradecimentos	5
Siglas	7
Resumo	9
1. Introdução	11
2. Vigilância clínica e laboratorial da gripe	15
2.1. Componente clínica	17
2.2. Componente laboratorial	17
2.3. Integração das componentes clínica e laboratorial	18
2.4. Definição de caso	19
2.5. Participantes na época 2013/2014	20
2.5.1. Rede Médicos-Sentinela	20
2.5.2. Projecto EuroEVA	20
2.5.3. Rede serviços de urgência	20
2.6. Casos de síndrome gripal	20
2.6.1. Ocorrência no tempo	20
2.6.2. Ocorrência no espaço	22
2.6.3. Caracterização dos casos de síndrome gripal	22
2.7. Casos de gripe	23
2.7.1. Caracterização virológica	23
2.7.2. Ocorrência no tempo	24
2.7.3. Ocorrência no espaço	24
2.7.4. Caracterização dos casos de gripe	26
2.8. Grávidas e gripe	27
2.9. Doenças crónicas e gripe	28
2.10. Vacinação antigripal e casos de gripe	28
2.11. Terapêutica antiviral	29
2.12. Diagnóstico diferencial de vírus respiratórios	30
2.13. Sinais e sintomas na síndrome gripal	32
3. Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe	35
3.1. Casos de síndrome gripal e infeção respiratória aguda grave	37
3.2. Casos de gripe	37
3.3. Notificação de casos e análise dos dados	37
3.4. Casos reportados	37
3.4.1. Outros agentes respiratórios detetados	41
3.4.2. Caracterização dos casos de infeção respiratória em que ocorreu o óbito	43



4. Análise antigénica, genética e suscetibilidade aos antivirais	45
4.1. Caracterização antigénica do vírus da gripe	47
4.2. Caracterização genética do vírus da gripe	47
4.3. Avaliação da resistência aos antivirais	56
5. Monitorização da suscetibilidade do vírus da gripe aos antivirais	59
6. Vigilância dos casos de gripe admitidos em unidades de cuidados intensivos na época 2013/2014	63
6.1. Introdução	65
6.2. Objetivos	65
6.3. Métodos	65
6.4. Resultados	66
6.4.1. Sexo e idade dos doentes.....	67
6.4.2. Tipo de vírus influenza	67
6.4.3. Presença de doença crónica subjacente	67
6.4.4. Estado vacinal dos doentes.....	68
6.4.5. Terapêutica antiviral e outras medidas terapêuticas de suporte	68
6.4.6. Óbitos e taxa de letalidade	68
6.5. Discussão e conclusões	68
6.5.1. Limitações do estudo	68
6.5.2. Resultados	69
6.5.3. Óbitos e taxa de letalidade	69
6.6. Agradecimento.....	70
7. Discussão e conclusões	71
8. Comentário final	77
9. Anexos	81
9.1. Nota metodológica	83
9.1.1. Definição de epidemia de gripe e dos Indicadores de atividade gripal, período de vigilância e variáveis estudadas	83
9.1.2. Aspectos metodológicos específicos da vigilância na Rede Médicos-Sentinela	85
9.1.3. Tratamento e análise dos dados	86
9.2. Quadro I	87
9.3. Quadro II	88
9.4. Quadro III	89
9.5. Quadro IV	91
9.6. Quadro V	91
9.7. Quadro VI	92
10. Referências	95



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 Serviços de Obstetrícia

A todos aqueles que nos Serviços de Obstetrícia se empenharam na notificação de casos de síndrome gripal em grávidas, contribuindo para o estudo da gripe num importante grupo de risco.

Aos participantes no estudo EuroEva

A todos os médicos de família que participaram no estudo EuroEVA na época 2013/2014.

À Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe

A todos os que, nas instituições que integram a Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, contribuíram para o diagnóstico e vigilância da Gripe em Portugal.

À equipa de especialistas dos seguintes hospitais:

- Centro Hospitalar Alto Ave (H. Guimarães)
- Centro Hospitalar Cova da Beira (H. da Covilhã)
- Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (H. São Francisco Xavier e H. Egas Moniz)
- Centro Hospitalar de S. João E.P.E
- Centro Hospitalar do Algarve (H. do Barlavento Algarvio)
- Centro Hospitalar do Médio Tejo (Hospital de Abrantes)
- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E. (H. S. José, H. Curry Cabral, H. Capuchos, H.D. Estefânia e H. Sta. Marta)
- Centro Hospitalar Lisboa Norte E.P.E (H. Santa Maria e H. Pulido Valente)
- Centro Hospitalar Tondela Viseu (H. S. Teotónio)
- H. Cuf Descobertas
- H. de Cascais Dr. José de Almeida,
- H. Distrital de Castelo Branco
- H. do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada
- H. do Litoral Alentejano,
- H. Prof. Doutor Fernando Fonseca
- H. Vila Franca de Xira.

Aos Colaboradores

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

À Dra. Ana Paula Rodrigues coordenadora da Rede Médicos-Sentinela.

Ao Doutor Carlos Dias, coordenador do Departamento de Epidemiologia.

Ao Doutor Jorge Machado, coordenador do Departamento de Doenças Infeciosas.

À Dra. Isabel Marinho Falcão, coordenadora da vigilância da gripe em Unidades de Cuidados Intensivos, Direção-Geral da Saúde.



Siglas

ACES – Agrupamento de Centros de Saúde

AdV – Adenovirus

CH – Centro Hospitalar

CS – Centro de Saúde

DDI – Departamento de Doenças Infecciosas

DEP – Departamento de Epidemiologia

DGS – Direção-Geral da Saúde

ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*

EISN – *European Influenza Surveillance Network*

GISRS – *Global Influenza Surveillance and Response System*

hPIV – Vírus Parainfluenza Humano

hRV – Rhinovirus Humano

IC₅₀ – 50% da concentração inibitória máxima

INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP

LNRVG – Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe

MF – Médicos de Família

MS – Médicos-Sentinela

OMS – Organização Mundial da Saúde

PNVG – Programa Nacional de Vigilância da Gripe

PSOE – População sobre observação efectiva

RPLDG – Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe

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*

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

ULS – Unidade Local de Saúde

USCP – Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados

USF – Unidade de Saúde Familiar

VDM – Vigilância Diária da Mortalidade



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014



_Resumo

Na época de vigilância 2013/2014 a atividade gripal foi moderada com taxa de incidência máxima de 88,3 casos de SG por 100 000 habitantes na semana 4/2013. O período epidémico teve a duração de 6 semanas, registou-se entre as semanas 2/2014 e 8/2014.

Os vírus que predominantemente circularam foram os vírus influenza do tipo A. Os vírus influenza dos subtipos A(H1)pdm09 e A(H3), co-circularam durante a época e foram detectados no decorrer de praticamente todo o inverno. Os vírus do tipo B foram detetados em pequeno número e de forma esporádica, principalmente na fase final da época de gripe.

Os vírus influenza apresentam elevada homologia com as estirpes incluídas na vacina antigripal da presente época.

Foram reportados 107 casos de gripe admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos. O vírus prevalente foi o A(H1)pdm09, identificado em mais de 80% dos doentes. Mais de 72% dos doentes tinha, pelo menos, uma doença crónica subjacente que poderá ter contribuído para agravar a gripe. Apenas 3,8% tinham sido vacinados contra a gripe sazonal. Ocorreram 13 óbitos durante o internamento na UCI, estimando-se a taxa de letalidade em 12,1%, tendo 50% ocorrido em doentes com idade compreendida entre 45 e 64 anos.

Durante a época de gripe o número observado de óbitos por “todas as causas” esteve sempre dentro dos limites da linha de base. Não se observou mortalidade semanal em excesso durante o outono e inverno de 2013-2014.



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014

1

Introdução



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014



A gripe é uma doença respiratória, sazonal causada pelo vírus influenza, verificando-se, na Europa e hemisfério norte, um aumento do número de casos durante o inverno, associado a um período epidémico de várias semanas.¹ Todos os anos são atribuídos ao vírus influenza um número considerável de mortes especialmente nos grupos etários dos mais idosos e em indivíduos portadores de doenças crónicas graves, ocorrendo também, todos os anos, alguns casos de morte em crianças e adultos jovens.²

O Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG) tem como objectivo a recolha, análise e disseminação da informação sobre a atividade 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.

O PNVG é coordenado pelo Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe (LNRVG) em estreita colaboração com o Departamento de Epidemiologia (DEP) do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP (INSA) e a Direção-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.^{3,4,5}

As notificações clínicas e amostras biológicas têm origem em diferentes redes participantes do Programa Nacional de Vigilância da Gripe:

- Rede de Médicos-Sentinela – é um sistema de informação em saúde constituído

por médicos de família (MF), distribuídos pelo território do Continente e pelas Regiões Autónomas, cuja atividade profissional é desempenhada nos Centros de Saúde ou Unidades de Saúde Familiar.⁶ A rede “Médicos-Sentinela” colabora desde 1990 na vigilância da gripe e integra ambas as componentes clínica e laboratorial do sistema de vigilância integrada (ver pontos 2.1. e 2.2. deste relatório).

- Rede de Serviços de Urgência – foi estabelecida em 1999 e é constituída actualmente 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, localizadas no continente e ilhas. Os Serviços de Urgência integram a componente laboratorial da vigilância da gripe (ver ponto 2.2. deste relatório).
- Rede de Serviços de Obstetrícia – foi iniciada em 2013 e é constituída por serviços de obstetrícia, localizados em unidades prestadoras de cuidados de saúde do Serviço Nacional de Saúde. Os Serviços de Obstetrícia integram a componente laboratorial da vigilância da gripe, tendo como objetivo específico a vigilância da gripe no grupo de risco das grávidas (ver ponto 2.2. deste relatório).



- Projeto EuroEVA - 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.^{7,8} Durante a época de 2013/2014, os países participantes no projecto I-MOVE desenvolveram um protocolo comum com um estudo do tipo caso-controllo, para o cálculo da estimativa da efectividade da vacina sazonal. Os casos de síndrome gripal recolhidos por médicos participantes no âmbito deste estudo integram também ambas as componentes clínica e laboratorial do sistema (ver pontos 2.1. e 2.2. deste relatório).
- Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe – Foi formalmente constituída em 2009 através de despacho ministerial⁹, após a emergência do vírus influenza A(H1)pdm09 e é constituída atualmente por 15 laboratórios, maioritariamente hospitalares. A Rede Laboratorial realiza o diagnóstico laboratorial do vírus da gripe assim como de outros vírus respiratórios, permitindo um conhecimento mais preciso da etiologia de infeções respiratórias, particularmente em casos hospitalizados de infeção aguda grave constituindo um complemento valioso para o PNVG (ver ponto 3. deste relatório).
- Vigilância dos casos confirmados de gripe admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos - Foi implementada para vigiar, semanalmente, a intensidade e tendência da atividade gripal. Utiliza os procedimentos de rotina das quase três dezenas de UCI de hospitais portugueses. Este é um sistema sentinela que resultou numa parceria entre a DGS e o INSA na área da vigilância da gripe e cuja coordenação ficou a cargo da Unidade de Apoio à Autoridade de Saúde Nacional e Emergências de Saúde Pública (UESP) da Direção-Geral da Saúde.
- Sistema Vigilância Diária da Mortalidade (VDM) - Constitui uma componente do PNVG que permite monitorizar a mortalidade semanal por “todas as causas” durante a época de gripe. Este sistema resulta de uma parceria entre o INSA e o Instituto dos Registos e Notariado e o Instituto de Gestão Financeira e Equipamentos da Justiça (ex-ITIJ) do Ministério da Justiça, que permite o envio diário para o INSA dos óbitos registados nas Conservatórias do Registo Civil.

Com a elaboração deste relatório pretende-se proceder à descrição e divulgação dos resultados obtidos na época de inverno de 2013/2014, efectuando uma síntese da atividade gripal em Portugal durante esta época.

2

Vigilância Clínica e Laboratorial da Gripe

Pedro Pechirra, Patrícia Conde, Paula Cristovão,
Ana Carina Maia, Raquel Guiomar

Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe
Unidade de Referência e Vigilância Epidemiológica
Departamento de Doenças Infeciosas
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Baltazar Nunes, Ausenda Machado

Departamento de Epidemiologia
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014



A integração das componentes de vigilância clínica e laboratorial assume uma elevada importância para o conhecimento da epidemiologia da gripe devido à natureza não específica da doença, uma vez que esta apresenta sinais e sintomas comuns a infecções respiratórias provocadas por outros agentes respiratórios virais. Desta forma é através da reunião da informação clínica e laboratorial que se obtém o verdadeiro retrato da epidemia gripal anual.

2.1. Componente Clínica

A componente clínica do PNVG, baseada exclusivamente no diagnóstico clínico, é suportada 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 e medir o seu impacto nos cuidados de saúde primários.

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, da ocorrência de um surto fora da época, considerada habitual, para a atividade gripal (outubro a maio do ano seguinte).

Para tal, os Médicos-Sentinela notificam semanalmente ao Departamento de Epidemiologia todos os novos casos de doença que ocorreram nos utentes inscritos nas respectivas listas, o que permite o cálculo das taxas de incidência.

2.2. Componente Laboratorial

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. Actualmente é operacio-

nalizada pela Rede MS, pela Rede de Serviços de Urgência (SU), Serviços de Obstetrícia (GG) e pelo projecto EuroEVA. A Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe colabora desde 2009 de forma ativa para a vigilância da gripe em Portugal através do diagnóstico e notificação de casos.

A componente laboratorial baseada nestas redes apenas se encontra activa durante o período de vigilância integrada (de setembro a maio do ano seguinte).

No entanto, o INSA através do LNRVG assegura uma vigilância laboratorial permanente, activa durante todo o ano.

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

A notificação de casos de SG pela Rede SU e Rede de Serviços de Obstetrícia tem vindo a desempenhar um papel cada vez mais importante na detecção precoce do início da actividade gripal e de surtos gripais, nomeadamente por ser a componente em que se obtém mais facilmente produtos biológicos e por essa razão, em que é possível a confirmação laboratorial dos casos de gripe.



Além disso, complementa a vigilância baseada na Rede MS, contribuindo para uma prevenção e um controlo da doença mais eficazes. Desde a pandemia de 2009, estudos demonstraram que as mulheres grávidas têm um maior risco de infeção grave e mesmo de óbito após infeção pelo vírus da gripe, estando igualmente associada a complicações durante a gravidez (WHO,2012). Este risco é ainda superior quando estão presentes doenças crónicas como a asma, diabetes mellitus e a obesidade (Greanga et al., 2010). Na época 2013/2014 integraram, pela primeira vez o Programa Nacional de Vigilância da Gripe, os serviços de obstetrícia que através da notificação de casos de síndrome gripal em mulheres grávidas permitiram a vigilância e o estudo do perfil clínico, epidemiológico e de risco para a infeção por vírus influenza na mulher grávida, em Portugal. Foi igualmente realizada a investigação da prevalência de outros vírus respiratórios em casos de síndrome gripal neste grupo em particular.

Estas componentes dependem da participação voluntária dos profissionais de saúde que notificam, diariamente para o LNRVG, os casos diagnosticados de SG que recorram aos serviços de urgência e serviços de obstetrícia, enviando igualmente os exsudados da nasofaringe para caracterização virológica.

Os médicos envolvidos no projeto EuroEva, que tem como objetivo estimar a efectividade da vacina sazonal e pandémica durante e após a época de gripe, notificam de forma sistemática casos de SG de todos os grupos etários, enviando para análise laboratorial o exsudado da nasofaringe de todos os casos recrutados para o estudo.

A análise laboratorial assenta na utilização de métodos clássicos de diagnóstico virológico e de métodos de biologia molecular para a detecção e o isolamento dos vírus da gripe. O LNRVG procede também à caracterização dos vírus influenza detectados. As estirpes isoladas são analisadas em três perspectivas:

1. avaliação da semelhança com as estirpes vacinais (ou inferindo sobre a presença de variantes com drifts antigénicos);
2. detecção de mutações no genoma viral;
3. monitorização da suscetibilidade aos antivirais (ver ponto 4. deste relatório).

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 SG 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 atividade 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 Gripe¹⁰ com base na informação clínica e laboratorial obtida semanalmente sobre a SG. Este boletim é divulgado



no site do Instituto Nacional de Saúde, acessível no endereço www.insa.pt. No *site* da DGS (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 e a rede de laboratórios de referência da OMS - GISRS, 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/Pages/home.aspx>

2.4. 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.¹¹ 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.

Caso de Síndrome Gripal

Um caso de Síndrome Gripal (SG) é definido:

1. com base em critérios clínicos, como qualquer indivíduo 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)

OU

2. 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.

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 amostra biológica respiratória por um ou mais dos seguintes métodos:

- Isolamento do vírus em cultura celular
- Detecção dos ácidos nucleicos do vírus por RT-PCR



2.5. Participantes na época 2013/2014

2.5.1. Rede Médicos-Sentinela

Na época 2013/2014, acordaram em participar no PNVG, com o envio de produtos biológicos e/ou notificações clínicas de SG ao LNRVG e DEP, 40 médicos de família pertencentes à Rede Médicos-Sentinela. Destes, 35 médicos efectivamente reportaram informação clínica, dos quais 17 contribuíram adicionalmente com o envio de exsudados da nasofaringe para análise laboratorial. Os participantes encontravam-se distribuídos pelas Unidades de Saúde do Serviço Nacional de Saúde que se indicam no [Quadro I](#) do Anexo 9.2.

2.5.2. Projecto EuroEVA

No âmbito do Projecto EuroEVA, concordaram em participar na época 2013/2014, com o envio de produtos biológicos, 49 médicos de família pertencentes à Rede Médicos-Sentinela ou médicos recrutados especificamente para participarem neste projecto. Destes, 23 (46,9%) efectivamente reportaram casos e efectuaram recolhas de exsudados da nasofaringe. Os participantes encontravam-se distribuídos pelas Unidades de Saúde do Serviço Nacional de Saúde que se indicam no [Quadro II](#) do Anexo 9.3.

2.5.3. Rede Serviços de Urgência e Serviços de Obstetrícia

O Programa de Vigilância na época 2013/2014 foi operacionalizado com a participação de 62 Serviços de Urgência (SU) e 6 Serviços de Obstetrícia (GG), distribuídos pelos 18 distritos de Portugal continental e pelas regiões autónomas dos Açores e da Madeira ([Quadro III](#) e [IV](#) dos

Anexo 9.4. e 9.5.). Destes, 47 SUs (75,8%) e 5 GGs (83,3%) efectivamente notificaram casos de Síndrome Gripal e enviaram exsudados da nasofaringe para análise laboratorial.

2.6. Casos de Síndrome Gripal

Na época 2013/2014 foram notificados, pelos médicos participantes no PNVG, um total de 1039 casos de SG, 276 dos quais através da Rede Médicos-Sentinela, 575 através dos Serviços de Urgência, 44 através dos Serviços de Obstetrícia e 143 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	2013/2014	
	nº de casos	%
MS	276	26,6
SU	575	55,4
EuroEVA	143	13,8
GG	44	4,2
Total	1038	100

2.6.1. Ocorrência no Tempo

Na época de 2013/2014, o período de vigilância decorreu entre a semana 40 de 2013 e a semana 20 de 2014.

Na [Figura 1](#) é possível observar a distribuição dos casos de SG reportados semanalmente. Em 2013/2014, o maior número de notificações de SG foi observado entre o início de janeiro e o fim de fevereiro (semanas 1/2013 a 8/2013), com um pico de ocorrência na semana 4/2013 com 165 casos de SG notificados.

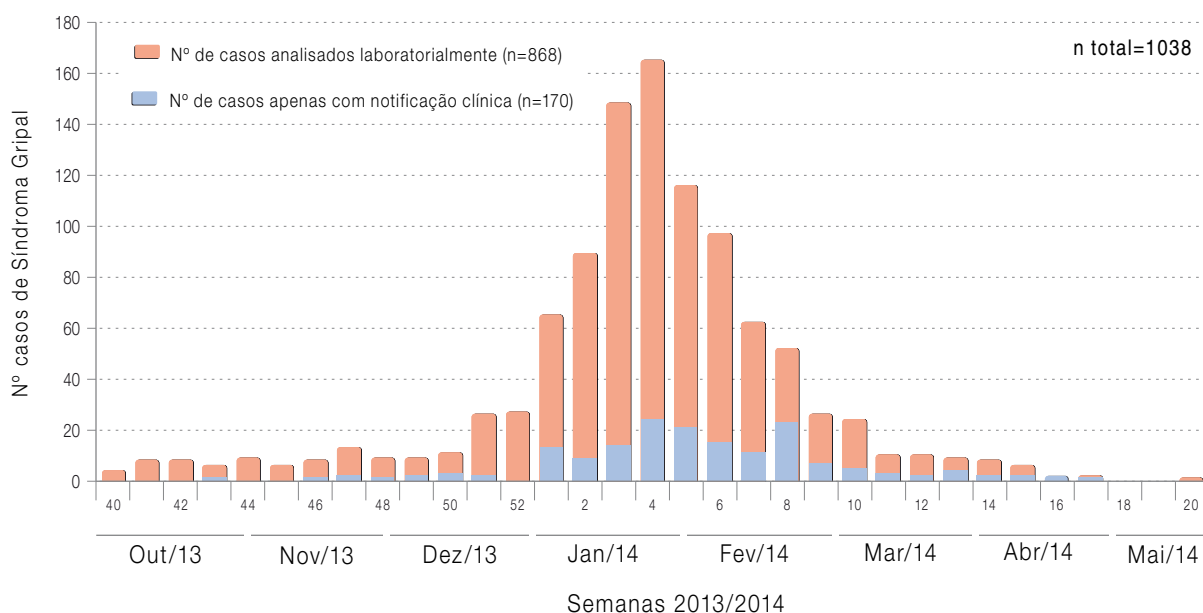


Figura 1 – Distribuição semanal do número casos de SG notificados ao abrigo do PNVG, segundo a semana de início da doença, na época 2013/2014.

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)¹², foi possível estimar as taxas de incidência semanais definitivas de SG por 100 000 habitantes, para o período em estudo (Figura 2).

Como se pode observar na Figura 2, em 2013/2014 o período epidémico prolongou-se entre as semanas 2/2014 e 8/2014, com um valor máximo de 88,3 casos de SG por 100 000 habitantes na semana 4/2014, sendo considerada a atividade gripal como moderada (ver anexo 9.1.1.).

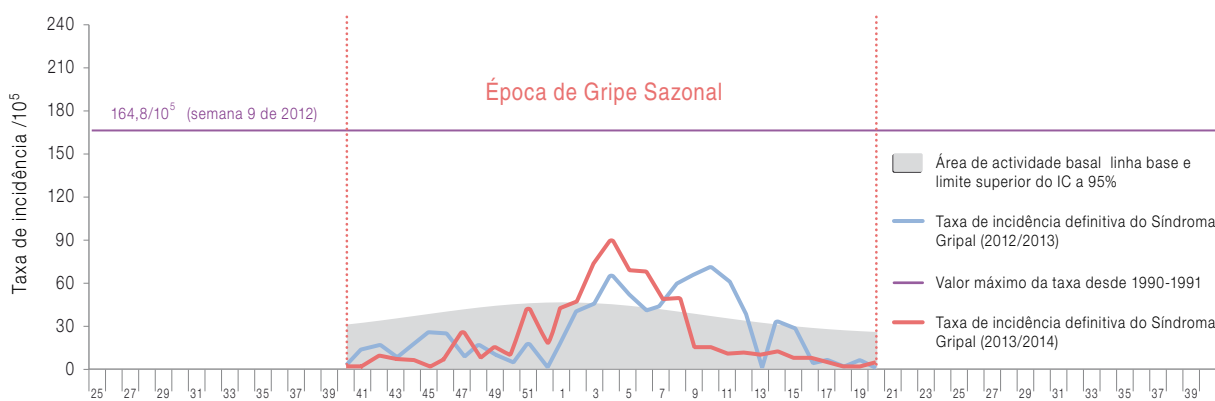


Figura 2 – Taxas de incidência semanais de SG por 100 000 habitantes, na época 2013/2014 e época anterior (2012/2013), com indicação da área de atividade basal.



2.6.2. 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 foi notificada pela Região do Norte. No entanto, é importante referir que estes dados devem apenas ser considerados como indicadores de processo, dadas as limitações de representatividade 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.

2.6.3. 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 (57,7%) das notificações de caso de SG tiveram origem em indivíduos do género feminino. O grupo etário mais representado, com 46,6% dos casos notificados, foi o correspondente à população jovem/adulta com idades compreendidas entre os 15 e os 44 anos.

No **Quadro IV** os casos de SG são caracterizados segundo os sintomas e os sinais presentes. O mal-estar e a tosse foram os sintomas mais frequentes, reportados em cerca de 90,0% dos casos. A dificuldade respiratória e o contacto com outro doente com gripe foram os sintomas/sinais observados com menor frequência, em 25,5% e 51,8%, respetivamente. Os restantes sintomas/sinais foram observados com frequências elevadas que variaram entre 70,0% e 87,7%.

Quadro II – Distribuição do número e percentagem de casos de SG por região de saúde, na época 2013/2014.

Região de origem da notificação	2013/2014	
	nº de casos	%
Norte	370	35,7
Centro	182	17,5
Lisboa e Vale do Tejo	263	25,3
Alentejo	73	7,0
Algarve	14	1,4
Açores	54	5,2
Madeira	82	7,9
Total	1038	100

Quadro III – Distribuição do número e percentagem de casos de SG por região de Saúde, na época 2013/2014.

Variáveis		nº casos notificados	%	% na população portuguesa
Género	Masculino	439	42,3	47,78 ^a
	Feminino	598	57,7	52,22 ^a
	Total*	1037	100,0	
Grupo etário	0-4	70	6,8	15,3 ^b
	5-14	101	9,8	
	15-44	479	46,6	41,9 ^b
	45-64	257	25,0	25,30 ^b
	>65	121	11,8	17,4 ^b
	Total**	1028	100,0	–

* Não está incluído 1 caso para o qual não foi obtida informação sobre o género

^a Segundo os Censos 2011 (INE), disponível em http://www.ine.pt/scripts/flex_definitivos/Main.html

** Não estão incluídos 10 casos para os quais não foi obtida informação sobre a idade

^b Segundo Elementos Estatísticos, Informação Geral, Saúde 2008 (DGS), disponível em <http://www.dgs.pt/83268730-ECDF-412F-AAF7-A69EF88506C7/FinalDownload/DownloadId-A2BCBD5F975BFBD9AB56D3031D00A3F6/83268730-ECDF-412F-AAF7-A69EF88506C7/upload/membro.id/ficheiros/i013685.pdf>

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

Sintoma/Sinal	Casos de SG notificados	
	nº registos válidos*	% casos com o sintoma/sinal
Início súbito	992	80,2
Febre ou febrícula	978	87,2
Mal-estar geral, debilidade ou prostração	1013	89,4
Cefaleias	981	73,4
Mialgias, dores generalizadas	989	87,7
Tosse	1021	89,7
Dor de garganta, inflamação da mucosa nasofaríngea sem outros sinais relevantes	991	70,0
Dificuldade respiratória	1009	25,5
Calafrios/arrepios	996	78,0
Contacto com doente com Gripe	651	51,8

* Foram considerados os casos em que a informação relacionada com os sintomas/sinais não era omissa ou desconhecida.

2.7. Casos de Gripe

2.7.1. Caracterização Viroológica

Ao longo do período em estudo foram efectuadas 868 colheitas de exsudados da nasofaringe nos casos de SG notificados, correspondendo a 83,6% do total de casos notificados (Quadro V).

Quadro V – Casos de SG caracterizados laboratorialmente, na época 2013/2014.

Época	nº total casos SG notificados	nº casos com exsudado da nasofaringe	% casos com exsudado da nasofaringe
2013/2014	1038	868	83,6%

A análise laboratorial revelou a presença de vírus influenza em 54% dos exsudados da nasofaringe recebidos em 2013/2014, num total de 467 casos de SG positivos para gripe (Figura 3). Foram também detetados outros vírus respiratórios associados aos casos de SG notificados, mas que serão objecto de análise no ponto (2.7.).

Dos 467 vírus influenza identificados, 460 (98,5%) pertenciam ao tipo A, sendo que 279 (32%) vírus pertenciam ao subtipo A(H1)pdm09 e 181 (21%) ao subtipo AH3. Foram detetados casos esporádicos de influenza do tipo B: 6 (0,7%) da linhagem Yamagata e 1 (0,1%) da linhagem Victoria.

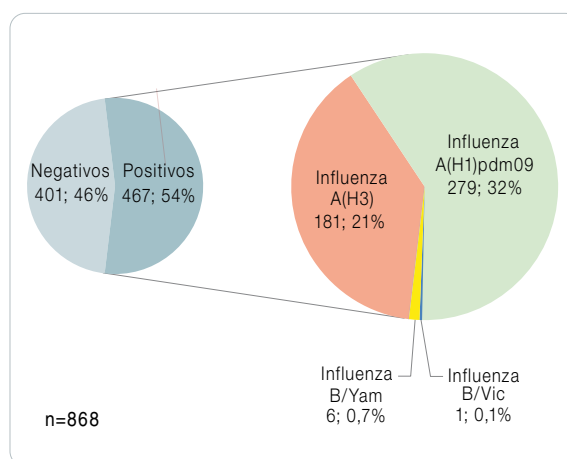


Figura 3 – Distribuição percentual dos casos de SG notificados com envio de exsudado da nasofaringe, segundo os resultados obtidos no diagnóstico laboratorial para gripe.

2.7.2. Ocorrência no Tempo

Na [Figura 4](#) pode ser observada a distribuição temporal da ocorrência dos 467 casos de SG em que foi possível obter a confirmação laboratorial do diagnóstico de Gripe.

Na época 2013/2014, a percentagem de casos positivos para vírus influenza foi superior a 50% durante 9 semanas consecutivas (entre a semana 51/2013 e 7/2014), com um máximo de 70,9% de casos positivos registado na semana 3/2014 (janeiro).

Foram detetados casos de gripe entre a semana 43/2013 e 20/2014 ([Figura 4](#)). Os vírus influenza dos subtipos A(H1)pdm09 e A(H3), co-circularam durante a época 2013/2014, e foram detectados em circulação simultânea no decorrer de praticamente todo o inverno, especialmente entre as semanas 51/2013 e 8/2014. Os vírus do tipo B foram detetados em pequeno número e de forma esporádica, principalmente na fase final da época de gripe.

2.7.3. 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 VI](#)).

Quadro VI – Distribuição dos exsudados da nasofaringe recebidos e dos casos positivos de infecção por vírus influenza detetados por Região de Saúde, na época 2013/2014.

Região de origem da notificação	nº exsudados analisados	nº casos positivos	% casos positivos
Norte	277	143	30,6
Centro	145	73	15,6
Lisboa e Vale do Tejo	247	137	29,3
Alentejo	63	28	6,0
Algarve	14	4	0,9
Açores	40	26	5,6
Madeira	82	56	12,0
Total	868	467	100,0

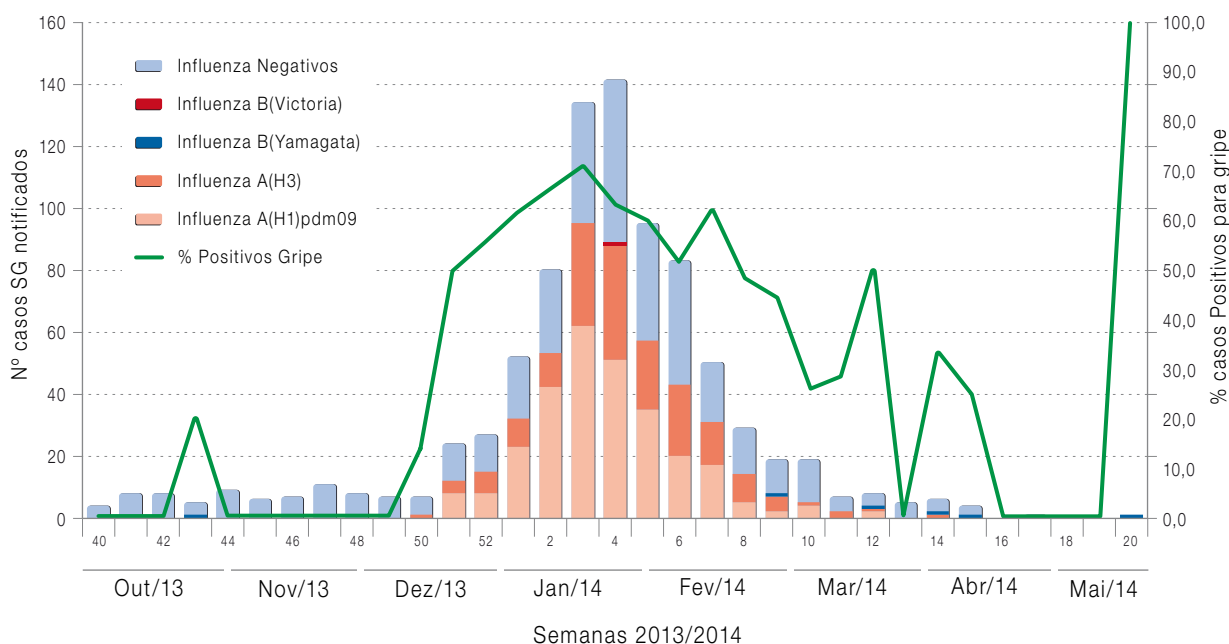


Figura 4 – Distribuição semanal dos casos de Gripe detetados por RT-PCR em tempo-real, por tipo/subtipo do vírus influenza e segundo a semana de início da doença, ao longo do período em estudo.



A distribuição temporal dos vírus da gripe detetados por região foi igualmente avaliada, tendo como objetivo a avaliação da distribuição espacial dos tipos e subtipos do vírus influenza ao longo do inverno de 2013/2014 (Figura 5).

Foi na região do norte que foi notificado o maior numero de casos SG e detetado o maior nº de casos de gripe, onde claramente predominou o vírus influenza A(H1)pdm09. Nas restantes regi-

ões de Portugal Continental e Região Autónoma da Madeira verificou-se a co-circulação dos dois subtipos do vírus influenza A (H1pdm09 e H3). Já na região autónoma dos Açores predominou o subtipo A(H3).

O início da deteção laboratorial dos vírus da gripe, considerando as 7 regiões de saúde, ocorreu entre as semanas 50 e 52/2013 (Figura 5).

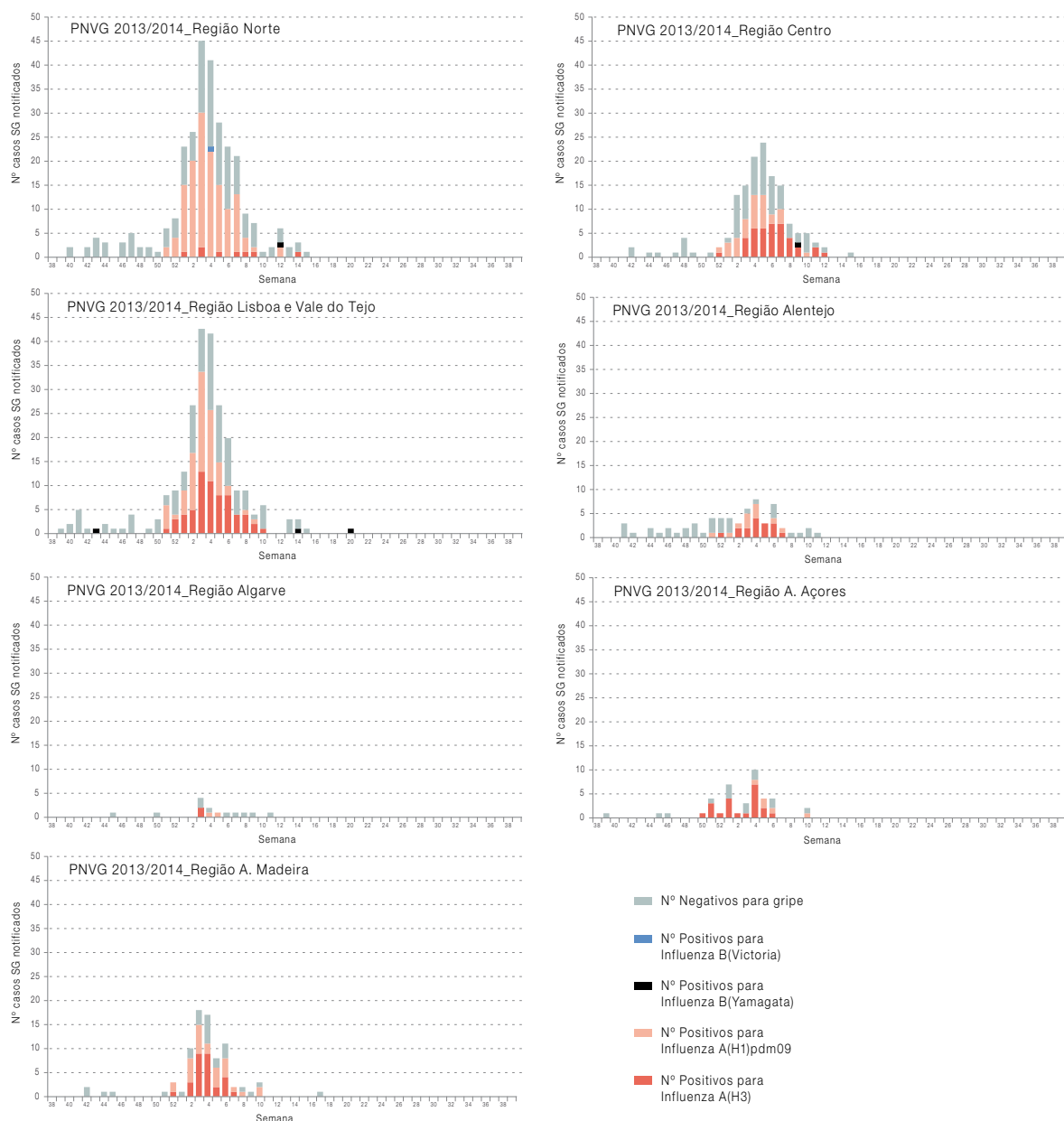


Figura 5 – Distribuição semanal dos casos de Gripe detetados por RT-PCR em tempo-real, por tipo/subtipo do vírus influenza e segundo a semana de início da doença, ao longo do período em estudo, para cada uma das regiões de saúde.

2.7.4. Caracterização dos Casos de Gripe

Na **Figura 6** é apresentada a caracterização por grupo etário dos casos de Gripe confirmados laboratorialmente. De entre os casos de SG notificados para cada grupo etário, a percentagem mais elevada de casos de gripe foi verificada no grupo etário dos jovens e adultos com idade compreendida entre os 15 e os 44 anos (57,0%; 231/405).

Relativamente ao género, e apesar do maior número de casos analisados ter sido do género feminino, o que está em acordo com a constituição da população portuguesa, na presente época em análise observou-se uma percentagem de casos de gripe substancialmente superior para o género masculino (**Quadro VII**).

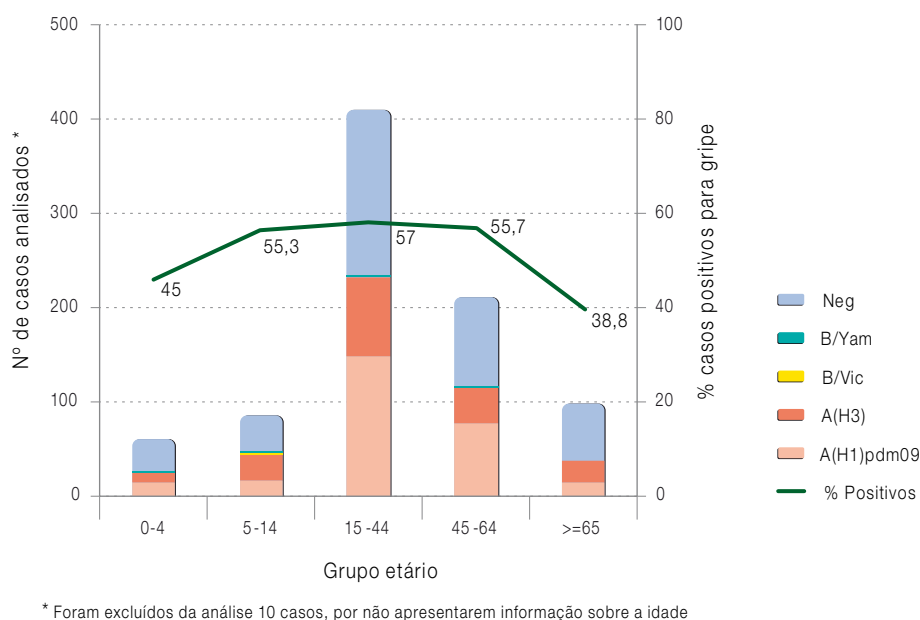


Figura 6 – Distribuição dos casos de Gripe por grupo etário no período em estudo.

Quadro VII – Distribuição dos casos de Gripe por género, na época 2013/2014.

Género	nº de casos analisados (%)	nº de casos gripe	% de casos de gripe	% população portuguesa ^a
Masculino	371 (42,8%)	271	73,0	47,78
Feminino	496 (57,2%)	195	39,3	52,22
Total*	867	466	53,7	-

* Não está incluído 1 caso para o qual não foi obtida informação sobre o género

^a Segundo os Censos 2011 (INE), disponível em http://www.ine.pt/scripts/flex_definitivos/Main.html

2.8. Grávidas e Gripe

Entre os casos notificados pelas redes dos Serviços de Urgência (SU) e de Obstetrícia (Grávidas e Gripe), 52 apresentavam informação quanto à gravidez, sendo que 51 dos casos de SG correspondiam a casos de mulheres grávidas (Quadro VIII). No grupo de mulheres grávidas, 58,8% foram casos de infecção pelo vírus da gripe, estando os vírus A(H1)pdm09 e A(H3) presentes em 47,1% e 11,8% dos casos, respectivamente. Quando olhamos para todos os casos de SG, de

mulheres em idade fértil, reportados pela Rede SUs, a percentagem de casos de gripe positivos é semelhante ao grupo das mulheres grávidas (60,4%), sendo no entanto, a percentagem de vírus detetados do subtipo A(H1)pdm09 menor neste grupo (35,1%).

Para além da gripe foram detetados outros agentes virais respiratórios associados aos casos de SG em grávidas, sendo os vírus RSV, hMPV e hRV, os detetados com maior frequência (Figura 7).

Quadro VIII – Distribuição dos casos de Gripe por mulheres grávidas e em idade fértil, na época 2013/2014.

Mulheres	n	% positivos	A(H1)pdm09	A(H3)	Negativos
Grávidas	51	58,8	24 (47,1%)	6 (11,8%)	21
Férteis (15-44 anos)*	134	60,4	47 (35,1%)	34 (25,4%)	53

* Casos reportados pelos Serviços de Urgência

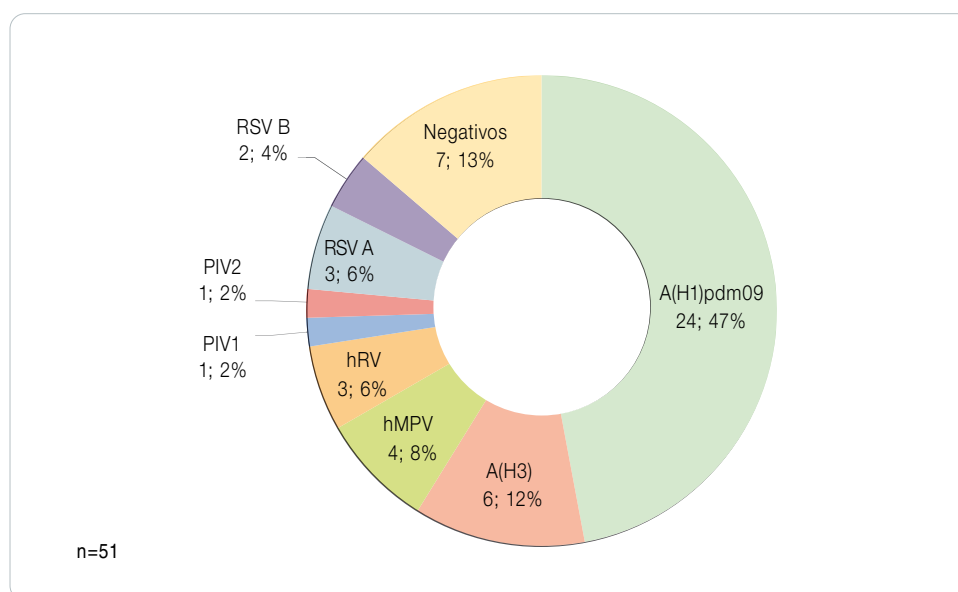


Figura 7 – Distribuição percentual dos casos notificados de SG de mulheres grávidas, segundo os resultados obtidos no diagnóstico diferencial para vírus respiratórios.

2.9. Doenças Crónicas e Gripe

Na época 2013/2014 foi recolhida a informação referente às doenças crónicas nos casos de SG (Quadro IX). Em 130 doentes foi referida a presença de pelo menos uma doença crónica. Em cerca de 50% dos doentes que referiram doença crónica cardio-vascular, obesidade, diabetes e doença respiratória crónica, foi confirmado laboratorialmente a infeção pelo vírus da gripe. Foi no grupo dos doentes com obesidade que a percentagem de vírus da gripe detetados foi mais elevada (66,7%).

2.10. Vacinação Antigripal e Casos de Gripe

O Quadro X mostra a informação recolhida sobre a administração da vacina antigripal nos casos de SG.

A informação sobre a administração da vacina antigripal foi reportada em 949 casos, 102 (10,7%) dos quais referiam terem sido vacinados. A estes indivíduos as vacinas foram administradas entre setembro de 2013 e janeiro de 2014.

Quadro X – Administração da vacina antigripal nos casos de SG notificados, na época 2014/2015.

Administração da vacina antigripal	nº casos SG notificados	%
Vacinados	102	10,7
Não vacinados	847	89,3
Total*	949	100,0

* Não estão incluídos 89 casos para os quais não foi obtida informação sobre a administração da vacina antigripal

Na população estudada, a proporção de casos vacinados foi reduzida (10,7%) quando comparamos com as estimativas disponibilizadas pelo estudo ECOS (disponível em: <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/2327>) relativas à época de 2013/2014, que indicam uma cobertura vacinal na população portuguesa de 17,1%.

Nos casos vacinados, os indivíduos foram considerados imunizados 14 dias após a data da administração da vacina antigripal.¹³

Dos 102 casos notificados como vacinados, apenas em 83 casos foi realizado o diagnóstico laboratorial do vírus da gripe (Quadro XI). Nestes,

Quadro IX – Casos de Gripe detetados em doentes crónicos, na época 2013/2014.

Doença crónica	% Positivos	A(H1) pdm09	A(H3)	B	Negativos
Cardio-vascular	55,6	12	7	1	16
Obesidade	66,7	9	3	–	6
Diabetes	53,3	6	10	–	14
Renal crónica	a)	–	3	–	4
Respiratória crónica	47,2	9	8	–	19
Hepática	a)	–	1	–	3
Imunodeficiência	a)	1	1	–	2
Neuromuscular	a)	1	–	–	2
Outra	a)	3	5	–	7
Não refere	a)	1	1	–	1

Não foram incluídos 3 casos de doença crónica para os quais não foi obtida informação sobre qual o tipo de doença

a) Não é referida a percentagem devido ao reduzido número de casos notificados



Quadro XI – Proporção de casos de SG notificados e vacinados em 2013/2014 e de casos imunizados* (indicados entre parêntesis), por grupo etário.

Grupos etários	A(H1) pdm09	A(H3)	Positivos	% Positivos	Negativos	Total
0-4 anos	–	–	–	–	1	1
5-14 anos	–	–	–	–	1	1
15-44 anos	3 (1)	3 (3)	6 (4)	31,6 (21)	13	19
45-64 anos	9 (8)	6 (4)	15 (12)	57,7 (46,2)	11	26
>=65 anos	5 (5)	5 (5)	10 (10)	27,8 (27,8)	26	36
Total	17 (14)	14 (12)	31 (26)	37,3 (31,3)	52	83

* Consideram-se imunizados os indivíduos aos quais a vacina antigripal foi administrada 14 ou mais dias antes do início dos sintomas¹²

foram detetados 31 (37,3%) casos de infecção pelo vírus da gripe, consideradas falhas da vacina antigripal, 17 das quais associadas ao vírus influenza A(H1)pdm09 e 14 ao A(H3). A maior percentagem de falhas da vacina em indivíduos imunizados ocorreu no grupo etário dos 45 aos 64 anos (46,2%), estando estes associados essencialmente a casos de infecção pelo vírus A(H1)pdm09.

2.11. Terapêutica Antiviral

Na [Figura 8](#) é apresentada a informação recolhida pelo PNVG sobre a prescrição de antivirais nos

casos de SG notificados, em consequência da consulta médica. Esta informação foi notificada em 549 (63,2%) casos de SG do total do analisados laboratorialmente.

Os antivirais foram prescritos em 89 casos de SG, dos quais apenas 41 (46,1%) vieram a revelar-se positivos para a pesquisa do vírus da gripe ([Figura 6](#) e [Quadro XII](#)). Os casos de gripe com prescrição de antiviral foram detetados com maior frequência no grupo etário dos 15-44 anos de idade (51,2%) e o vírus influenza A(H1)pdm09 foi o detetado em mais elevada percentagem (30/41; 73,2%).

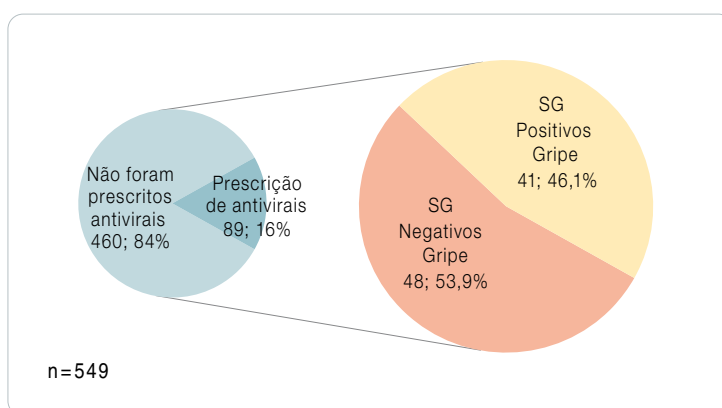


Figura 8 – Prescrição de antivirais específicos para a Gripe nos casos de SG notificados, no período em estudo.

Quadro XII – Prescrição de antivirais específicos para a gripe e a deteção do vírus influenza por grupo etário, na época em estudo.

Grupo etário	Prescrição de antivirais e vírus da gripe detetado			
	A(H1)pdm09 n	A(H3) n	B/Yamagata n	Total n (%)
15-44	17	3	1	21 (51,2%)
45-64	12	5		17 (41,5%)
>=65	1	2		3 (7,3%)
Total*	30 (73,2%)	10 (24,4%)	1 (2,4%)	41 (100,0%)

O antiviral prescrito a um maior número de casos foi o oseltamivir, o antiviral de primeira linha e licenciado em Portugal. O oseltamivir atua ao nível da proteína de superfície, a Neuraminidase, impedindo a libertação do vírus influenza da célula hospedeira, um passo crítico para a replicação antiviral.

(RSV A) e B (RSV B), o rinovírus humano (hRV), o vírus parainfluenza humano tipo 1 (PIV1), 2 (PIV2) e 3 (PIV3), o coronavírus humano (hCoV), o adenovírus (AdV) e o metapneumovirus humano (hMPV), através da metodologia de PCR em tempo real em multiplex.

2.12. Diagnóstico Diferencial de Vírus Respiratórios

Com o objectivo de estudar a etiologia da síndrome gripal foi efectuado o diagnóstico diferencial de vírus respiratórios nos casos de SG analisados laboratorialmente com resultado negativo para o vírus da gripe. Nestes casos, foram pesquisados os vírus sincicial respiratório tipo A

(RSV A) e B (RSV B), o rinovírus humano (hRV), o vírus parainfluenza humano tipo 1 (PIV1), 2 (PIV2) e 3 (PIV3), o coronavírus humano (hCoV), o adenovírus (AdV) e o metapneumovirus humano (hMPV), através da metodologia de PCR em tempo real em multiplex.

Nas 868 amostras testadas, foram detetados 668 (77%) casos positivos para pelo menos um dos agentes virais pesquisados, incluindo os vírus influenza (Figura 9). O vírus da gripe foi o agente detetado em maior número de casos de SG, como era esperado (53,7%, 466/868).

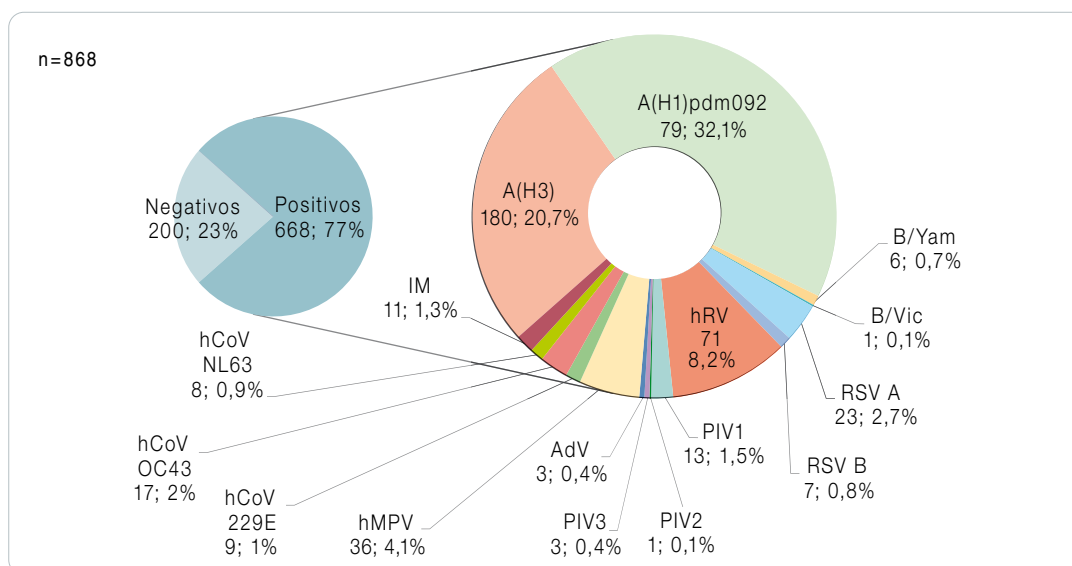


Figura 9 – Distribuição das amostras de SG segundo o resultado do diagnóstico diferencial.

O hRV (8,2%;71/868), hMPV (4,1%; 36/868), hCoV (3,9%;34/868) e RSV (3,5%; 30/868) foram os agentes mais frequentemente detetados, para além do vírus da gripe no inverno 2013/14 (Figura 9). O AdV (0,4%; 3/868) e o PIV (2%; 17/868) foram detetados com frequências mais baixas. O estudo das infeções mistas entre o vírus influenza e outros vírus respiratórios não foram objeto de estudo, no entanto foram detetadas coinfeções por 2 ou mais vírus respiratórios, excluindo o vírus da gripe, em 11 (1,3%) casos analisados (Figura 9).

A circulação dos vírus respiratórios ocorre com maior frequência durante os meses de inverno, no entanto, foi possível verificar que o hRV foi detetado em circulação ao longo de toda a época de vigilância da gripe (Figura 10). Já o hMPV, hCoV e o RSV, circularam predominantemente durante o período epidémico da gripe (Figuras 9 e 10).

Quando consideramos os resultados do diagnóstico laboratorial referente aos vírus respiratórios pesquisados em cada um dos grupos etários, destaca-se a elevada percentagem de casos de SG positivos nas crianças com idade inferior a 4 anos (95%, 57/60) (Quadro XIII). Os grupos etários dos 5 aos 14 e dos 15 aos 44 anos apresentam uma percentagem de SG positivos, também elevada, superior a 77%.

Em todos os grupos etários, o vírus mais detetado foi o vírus da gripe (como é de esperar numa amostragem orientada para a pesquisa de SG). Em todos os grupos etários, à exceção das crianças até aos 4 anos, o vírus respiratório mais detetado para além do vírus influenza foi o hRV, sendo de destacar a frequência mais elevada nas crianças entre os 5 e 14 anos (10,6%; 9/85) e nos indivíduos com idade igual ou superior aos 65 anos

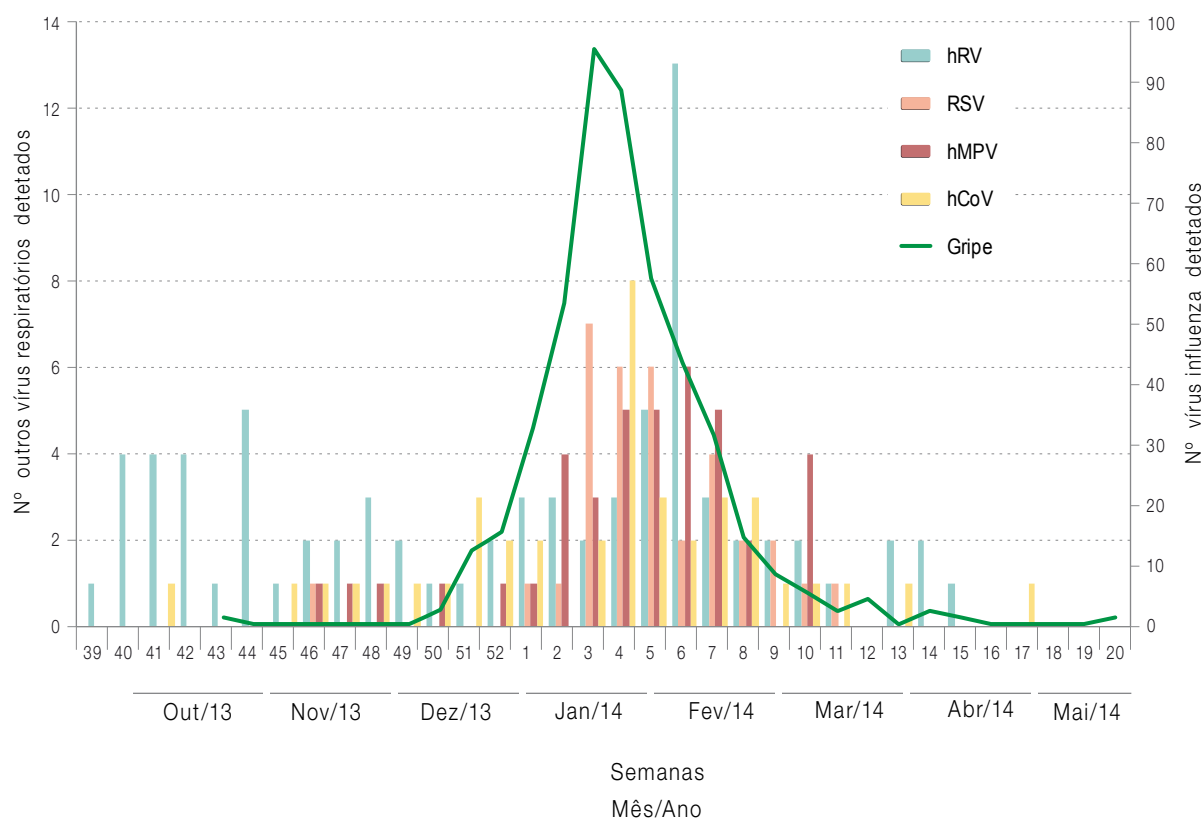


Figura 10 – Detecção dos vírus da Gripe, sincicial respiratório (RSV), rinovírus (hRV), metapneumovirus humano (hMPV) e coronavírus humano (hCoV), em amostras de SG, por semana.



(11,2%; 11/98). Nas crianças com menos de 4 anos o RSV foi o agente mais frequentemente detetado e responsável pelas infecções respiratórias em 21,7% dos casos (13/60).

O AdV, apesar de detetado em baixa frequência, esteve sempre associado a crianças com idade inferior a 14 anos.

Os casos de infeção mista entre 2 ou mais vírus respiratórios foram essencialmente detetados em crianças muito jovens com idade inferior a 4 anos (11,7%; 7/60).

2.13. Sinais e Sintomas na Síndrome Gripal

Relativamente a cada um dos sintomas/sinais considerados para a definição de caso de SG é apresentado, no [Quadro XIV](#), as *odds ratio* (razões de possibilidades) de se observarem cada um dos sintomas e sinais descritos nos casos de gripe, nos casos de gripe associados ao vírus influenza A(H1)pdm09 e A(H3), nos casos de infeção por hRV, RSV, hMPV, hCoV e outro vírus respiratório, em comparação com os casos de síndrome gripal negativos.

É possível constatar que, na época 2013/2014, dos sintomas/sinais analisados, o mal estar, as cefaleias, as mialgias, a tosse e os calafrios apre-

sentaram um odds ratio que indica um risco aumentado de confirmação laboratorial de um caso de Gripe. A presença de tosse e calafrios está igualmente associada a um maior risco para a confirmação laboratorial de infeção pelo vírus da gripe A(H1)pdm09. Já uma infeção pelo vírus A(H3) está significativamente associada às cefaleias, mialgias e calafrios.

A dificuldade respiratória tem uma associação significativa com a infeção por RSV e uma probabilidade muito baixa de estar associada à infeção pelo vírus influenza, particularmente do subtipo A(H3).

A dor de garganta, por sua vez, indica um risco aumentado de confirmação laboratorial de um caso de hRV.

O início súbito dos sintomas bem como a presença de cefaleias e de mialgias indica uma associação negativa com a infeção por RSV. A presença de calafrios está também associada negativamente com as infeções por RSV e hRV. O mesmo sucede com o mal estar em relação à infeção por hMPV.

Não foi possível detectar nenhuma associação de sinais e sintomas com a infeção por outros vírus respiratórios, como o hCoV, PIV e o AdV.

Quadro XIII – Distribuição dos casos de SG por Grupo etário e por resultado do diagnóstico diferencial.

Grupo etário	Prescrição de antivirais e vírus da gripe detetado									
	Reportados (%)	Positivos (%) ^a	Influenza (%) ^a	hRV (%) ^a	RSV (%) ^a	hPIV (%) ^a	AdV (%) ^a	hMPV (%) ^a	hCoV (%) ^a	Infeção mista (%) ^a
0-4	60 (7,0)	57 (95,0)	26 (43,3)	1 (1,7)	13 (21,7)	2 (3,3)	12 (3,3)	3 (5,0)	3 (5,0)	7 (11,7)
5-14	85 (9,9)	66 (77,6)	47 (55,3)	9 (10,6)	3 (3,5)	1 (1,8)	1 (1,8)	4 (4,7)	1 (1,2)	0 (0)
15-44	405(47,2)	315 (77,8)	231 (57,0)	35 (8,6)	8 (2,0)	8 (2,0)	0 (0)	12 (3,0)	19 (4,7)	2 (0,5)
45-64	210(24,5)	151 (71,9)	117 (55,7)	14 (6,7)	1 (0,5)	4 (1,9)	0 (0)	8 (3,8)	6 (2,9)	1 (0,5)
>=65	98(11,4)	70 (71,4)	38 (38,8)	11 (11,2)	4 (4,1)	2 (2,0)	0 (0)	9 (9,1)	5 (5,1)	1 (1,0)
Total ^b	858 (100)	659 (76,8)	459 (53,5)	70 (8,2)	29 (3,4)	17 (2,0)	3 (0,3)	36 (4,2)	34 (4,0)	11 (1,3)

^a Percentagem refere-se ao total de casos SG positivos dentro de cada grupo etário

^b Não estão incluídos 10 casos reportados, para os quais não foi obtida informação sobre a idade



Quadro XIV – Associação entre a presença dos sintomas/sinais nos casos de infeção por Gripe, influenza A(H1)pdm09, influenza A(H3), hRV, RSV, hMPV, hCOV e outros vírus respiratórios (PIV e AdV).

Sinal/Sintoma	Gripe		Influenza A(H1)pdm09		Influenza A(H3)		hRV		RSV		hMPV		hCoV		Outro VR (PIV, AdV)	
	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%
Início súbito	1,38	(1 - 1,9)	1,16	(0,82-1,65)	1,32	(0,87-2,01)	0,84	(0,49-1,46)	0,40	(0,19 - 0,83)	0,87	(0,42-1,82)	1,70	(0,7 - 4,11)	0,55	(0,2-1,49)
Febre	0,95	(0,88-1,01)	0,93	(0,86-1,01)	1,01	(0,93-1,1)	0,85	(0,7-1,04)	0,77	(0,5-1,18)	1,05	(0,91-1,21)	1,11	(0,98-1,25)	1,07	(0,89-1,28)
Mal estar	2,20	(1,42 - 3,4)	1,62	(0,99-2,65)	1,83	(0,99-3,36)	0,67	(0,34-1,32)	0,46	(0,2-1,1)	0,30	(0,15-0,63)	0,72	(0,29-1,76)	0,64	(0,18-2,25)
Cefaleias	1,39	(1,02 - 1,88)	1,07	(0,77-1,48)	1,67	(1,11 - 2,51)	1,39	(0,78-2,48)	0,41	(0,19 - 0,92)	0,71	(0,36-1,43)	0,89	(0,43-1,84)	0,78	(0,29-2,11)
Mialgias	1,85	(1,23 - 2,79)	1,13	(0,73-1,75)	2,35	(1,26 - 4,4)	0,72	(0,37-1,38)	0,11	(0,05 - 0,26)	0,96	(0,37-2,53)	0,90	(0,34-2,37)	0,85	(0,24-2,95)
Tosse	3,39	(2,08 - 5,5)	3,72	(1,94 - 7,11)	1,61	(0,87-2,98)	1,34	(0,56-3,17)	3,93	(0,53-29,07)	4,43	(0,6-32,67)	0,60	(0,24-1,47)	0,68	(0,2-2,37)
Dor de garganta	0,86	(0,64-1,15)	0,88	(0,65-1,2)	0,96	(0,67-1,38)	3,17	(1,6 - 6,3)	0,69	(0,34-1,42)	0,88	(0,44-1,76)	1,10	(0,53-2,27)	2,61	(0,75-9,04)
Dificuldade respiratória	0,60	(0,45 - 0,81)	0,99	(0,72-1,36)	0,45	(0,29 - 0,68)	1,54	(0,93-2,55)	5,60	(2,69 - 11,69)	1,41	(0,72-2,76)	1,41	(0,72-2,76)	1,54	(0,63-3,76)
Calafrios	2,61	(1,86 - 3,68)	1,82	(1,25 - 2,67)	2,39	(1,46 - 3,89)	0,49	(0,29 - 0,82)	0,16	(0,08 - 0,34)	0,54	(0,26-1,1)	1,16	(0,5-2,7)	1,19	(0,39-3,58)

Sinais/sintomas com *odds ratios* estatisticamente significativos negrito. Associação positiva são indicados a cor negra e com associação negativa a vermelho.



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014

3

Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe

Raquel **Guiomar**¹; Pedro **Pechirra**¹; Patrícia **Conde**¹; Paula **Cristovão**¹; Ana Carina **Maia**¹; Maria José **Silvestre**²; Madalena Almeida **Santos**²; Rita Mouro **Pinto**³; Joana Sobrinho **Simões**³; Maria do Rosário **Costa**³; João Tiago **Guimarães**³; Graça **Ribeiro**⁴; João **Pereira-Vaz**⁴; Lurdes **Correia**⁴; Paula Luísa **Fernandes**⁵; Graça **Andrade**⁵; Luísa Mota **Vieira**⁶; Rita Cabral **Veloso**⁶; Raquel **Moniz**⁶; Tânia **Pereirinha**⁶; Jácome Bruges **Armas**⁷; Ana Rita Pimentel **Couto**⁷; Marta **Soares**⁷; José Melo **Cristino**⁸; Carlos **Ribeiro**⁸; Dinah **Carvalho**⁸; Raquel **Barreto**⁸; Rita **Côrte-Real**⁹; Paula **Branquinho**⁹; Maria Helena **Ramos**¹⁰; Ana Paula **Castro**¹⁰; Mário **Cunha**¹¹; Luís **Martins**¹¹; Sofia **Almeida**¹²; Maria João **Peres**¹³; Regina **Viseu**¹³, Filipe **Inácio**¹³

¹ Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P., Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe e Outros Vírus Respiratórios

² Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E., Hospital de Curry Cabral

³ Hospital de São João, E.P.E.

⁴ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

⁵ Hospital Central do Funchal, E.P.E.

⁶ Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, E.P.E.

⁷ Hospital do Santo Espírito de Angra do Heroísmo, E.P.E.

⁸ Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E.P.E.

⁹ Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.

¹⁰ Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.

¹¹ Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E.

¹² Centro Hospitalar da Cova da Beira, E.P.E.

¹³ Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E.



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014



A Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (RPLDG) integra, atualmente, 15 laboratórios maioritariamente hospitalares (ver Quadro V do anexo 9.6.) e é coordenada pelo Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe (LNRVG) do Departamento de Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. Esta Rede realiza o diagnóstico laboratorial do vírus da gripe assim como de outros vírus respiratórios, permitindo um conhecimento mais preciso da etiologia das infeções respiratórias, particularmente em casos hospitalizados de infeção respiratória aguda grave, constituindo um complemento valioso para o PNVG.

A vigilância do SG e da infeção respiratória aguda grave, no âmbito da Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe mantém-se activa durante todo o ano mas incide, particularmente, no período de vigilância integrada clínica e laboratorial do síndrome gripal, definido pelo PNVG que decorre, habitualmente, entre outubro (semana 40) de um ano até final de maio (semana 20) do ano seguinte.

3.1. Casos de Síndrome Gripal e Infeção Respiratória Aguda Grave

Os casos de SG¹¹ provenientes de emergências hospitalares e casos de Infeção Respiratória Aguda Grave¹⁴, incluindo casos com internamento em unidade de cuidados intensivos, foram notificados pelos laboratórios da Rede ao LNRVG.

A informação relativa aos casos notificados é enviada de forma anónima, inclui dados demográficos, data da colheita, exames laboratoriais efetuados e os resultados obtidos e a informação

acerca do internamento, terapia com antivirais e a ocorrência de óbito.

3.2. Casos 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 produtos biológicos do tracto respiratório.

3.3. Notificação de Casos e Análise dos Dados

Dos 15 laboratórios da Rede, 13 notificaram casos de doença respiratória durante a época de 2013/2014.

Os dados recolhidos foram inseridos em suporte informático tendo as bases de dados sido agregadas numa base de dados comum submetida a um processo de validação de congruência de dados.

Para a caracterização de casos de SG, casos de infeção respiratória aguda grave e de casos de 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.

Todos os resultados apresentados foram obtidos com a folha de cálculo Excel.

3.4. Casos Reportados

Na época 2013/2014, a notificação e análise de casos de infeção respiratória foi realizada por 13 Laboratórios da RPLDG.

Os dados analisados correspondem ao período que decorreu entre a semana 38 de 2013 e a semana 21 de 2014.

Foram notificados pelos Laboratórios da Rede um total de 3790 casos de infeção respiratória, sendo que o vírus influenza A foi pesquisado em 3778 casos enquanto que o vírus do tipo B em 3041 casos.

O maior número de notificações foi observado no mês de janeiro e fevereiro (semanas 2/2014 a 8/2014), com um pico de ocorrência na semana 4/2014 com a notificação de 454 casos de infeção respiratória (Figura 11).

O vírus da gripe foi detetado em 822 casos de infeção respiratória (Figura 12). O vírus influenza A foi identificado em 807 (98,2%) dos casos positivos, destes 403 (49,0%) pertencem ao sub-

tipo A(H1)pdm09, 98 (12,0%) ao subtipo A(H3) e 306 (37,0%) vírus influenza A não foram subtipados. O vírus influenza B foi detetado em 14 (2,0%) casos. Foi identificada 1 infeção mista por vírus influenza A(H1)pdm09 e A(H3) (0,1%).

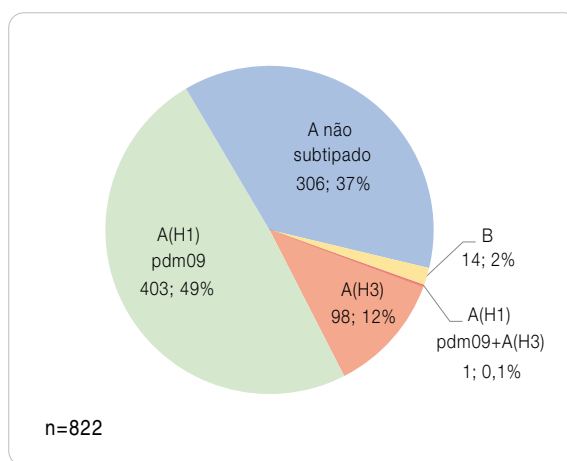


Figura 12 – Tipos e subtipos do vírus da gripe detetados pela Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, na época 2013/2014.

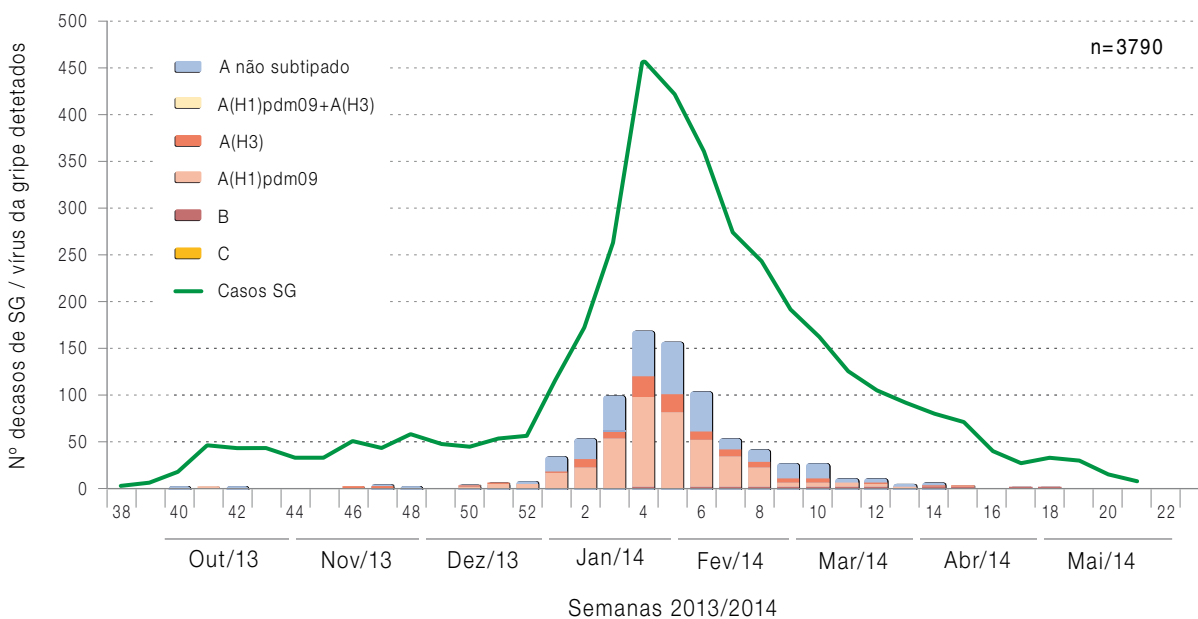


Figura 11 – Número de casos de síndrome gripal e vírus da gripe detetados pela Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, na época 2013/2014.

A distribuição dos casos de gripe por género e por grupo etário foi analisada em 3041 casos para os quais foram pesquisados ambos os tipos de vírus influenza A e B. Observou-se uma percentagem de casos positivos ligeiramente superior para o género feminino (género feminino: 52,1%; 303/581; género masculino: 47,9%; 278/581) (Quadro XV).

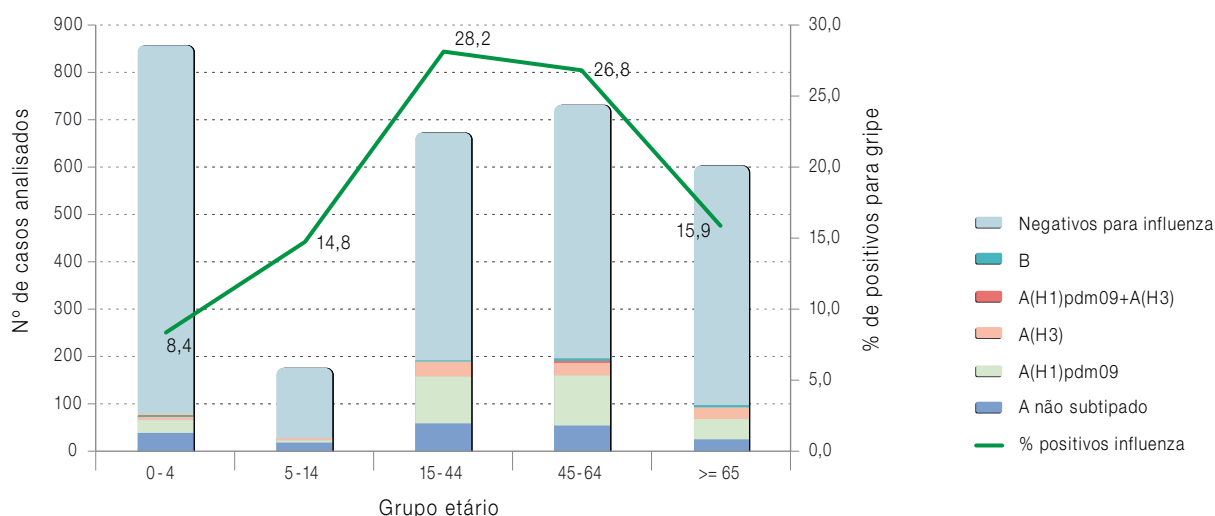
A maior percentagem de casos de gripe foi observada em indivíduos entre os 15 e e os 64 anos (Figura 13) sendo o vírus influenza A(H1)pdm09 o predominantemente detetado. Nas crianças com menos de 4 anos o vírus influenza foi detetado numa proporção reduzida, apenas em 8,8% dos casos analisados laboratorialmente.

Quando analisada a distribuição dos tipos/subtipos do vírus influenza pelos diferentes grupos etários verifica-se que o vírus A(H1)pdm09 foi detetado em todos os grupos com maior expressão nos jovens e adultos. O vírus influenza A(H3) foi detetado essencialmente em indivíduos com idade superior a 15 anos. O reduzido número de vírus da gripe do tipo B detetados, limita a análise da sua distribuição por grupo etário.

Os casos, para os quais foram pesquisados ambos os tipos de influenza A e B (n=3041), foram divididos em 3 grupos distintos: os casos registados em ambulatório (n=1049), os notificados em situação de internamento hospitalar (n=998) e os casos de internamento em Unidades de Cuidados Intensivos (n=624).

Quadro XV – Distribuição dos casos de gripe por género

Género	Influenza A não subtipado	Influenza A(H1)pdm09	Influenza A(H3)	Influenza A(H1)pdm+A(H3)	Influenza B	Influenza Positivos	Influenza Negativos	Sub-total
Feminino	95 (49,7%)	151 (53,7%)	48 (51,1%)	1 (100%)	8 (57,1%)	303 (52,1%)	1131 (46,0%)	1434 (47,2%)
Masculino	96 (50,3%)	130 (46,3%)	46 (48,9%)	–	6 (42,9%)	278 (47,9%)	1329 (54,0%)	1607 (52,8%)
Total	191	281	94	1	14	581	2460	3041



Não estão incluídos 4 casos para os quais não foi obtida informação sobre o grupo etário. Está incluído um caso que apresentou infecção mista de influenza A e B

Figura 13 – Número de casos de gripe detectados por grupo etário.



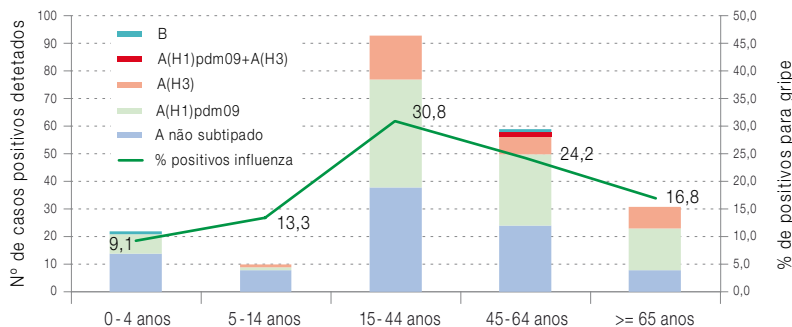
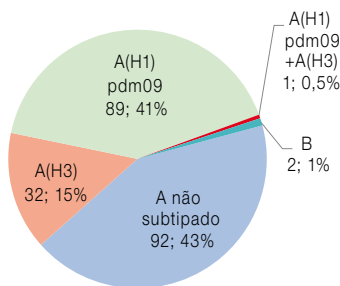
Em 370 casos notificados não foi possível apurar a sua localização nos três grupos anteriormente descritos. Esta distribuição dos casos analisados permite inferir acerca da gravidade da doença nos casos notificados e para os quais foi detetado o vírus da gripe.

para 15,3% (153/998) nos casos de internamento hospitalar e para 15,2% (95/624) nos casos de internamento em UCIs.

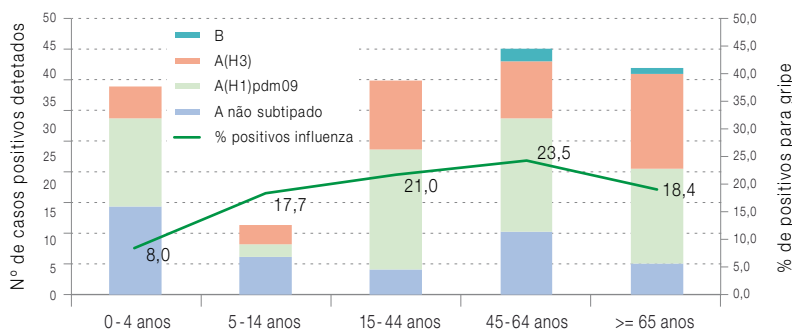
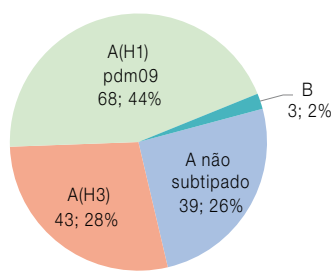
Dos 1049 casos de doentes observados em ambulatório, em 20,6% (n=216) foi detetado um vírus influenza (Figura 14). Esta percentagem desce

quanto à distribuição destes casos por grupo etário (Figura 14), verifica-se que as maiores percentagens de casos positivos de infecção pelo vírus influenza são observadas nos adultos dos 15 aos 64 anos, quer para os casos notificados em ambulatório quer em internamento e UCI.

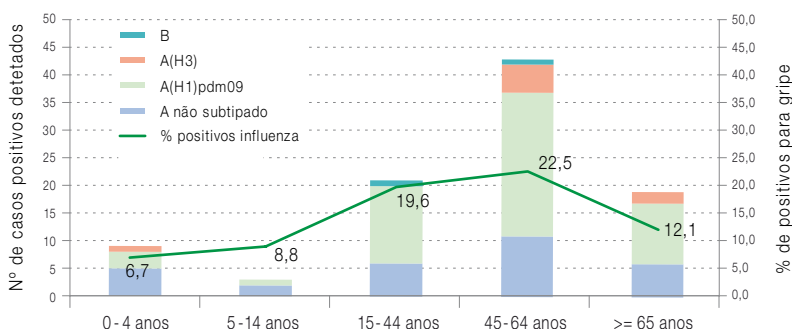
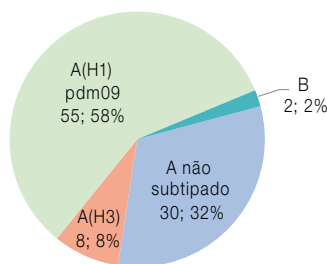
Ambulatório (n=216)



Internamento (n=153)



Internamento UCI (n=95)



Não estão incluídos 370 casos para os quais não foi obtida informação sobre o tipo de consulta ou internamento

Figura 14 – Número de casos de gripe (total e por grupo etário) detectados em ambulatório em internamento e internamento em UCI.

Os vírus influenza A(H1)pdm09 e A(H3) foram detetados em todas as valências hospitalares. No entanto relativamente ao vírus influenza A(H1)pdm09, verifica-se que a percentagem deste entre os vírus detetados, é mais elevada em UCI, quando comparado com o ambulatório e internamento, e está essencialmente associado a infeção nos indivíduos com idade entre os 45 e os 64 anos (Figura 14).

A maior percentagem de vírus influenza A(H3) caracterizados foi detetada nos casos de internamento.

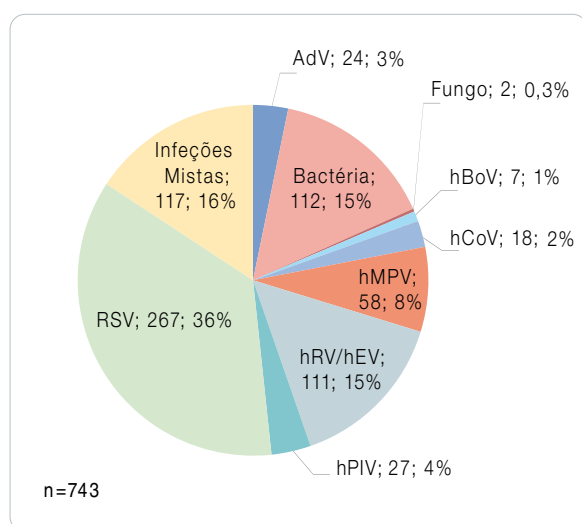


Figura 15 – Agentes respiratórios detetados pela RPLDG.

3.4.1. Outros Agentes Respiratórios detetados

O diagnóstico laboratorial de outros agentes respiratórios (excluindo o vírus da gripe) foi realizado em 929 casos notificados pela RPLDG. Em 743 (80%) casos foi detetado pelo menos um agente respiratório (Figura 15). O vírus sincicial respiratório (RSV), as bactérias, os picornavírus (hRV/hEV)

e o metapneumovirus humano (hMPV) foram os agentes respiratórios mais detetados com 36%, 15%, 15% e 8% dos casos, respectivamente. Foram também detetados em menor quantidade o vírus parainfluenza humano (hPIV), o adenovírus (AdV), o coronavírus humano (hCoV), o bocavírus humanos (hBoV) e fungos. Foram registadas infeções mistas num número considerável de casos (16,0%; 117/743) (Figura 15).

O maior número de casos positivos para agentes respiratórios foi verificado entre as semanas 2/2014 e 11/2014 o que se sobrepõe com o período epidémico da gripe na época de 2013/2014. (Figura 16).

A distribuição temporal dos vírus respiratórios, de acordo com a sua deteção laboratorial, demonstra que o hRV tem uma circulação ao longo de todos os meses de inverno. O vírus RSV é o detetado num número elevado de casos e a sua circulação sobrepõem-se em muito com a epidemia da gripe. O hMPV e o hCoV foram igualmente detetados no início da epidemia da gripe, mas a circulação do hMPV prolongou-se para além do período epidémico da gripe (Figura 16a). Relativamente aos vírus detetados com menor frequência, AdV, PIV e hBoV a sua circulação verificou-se ao longo de todos os meses de inverno. Os agentes bacterianos respiratórios foram detetados com maior frequência durante e após a epidemia de gripe (Figura 16b).

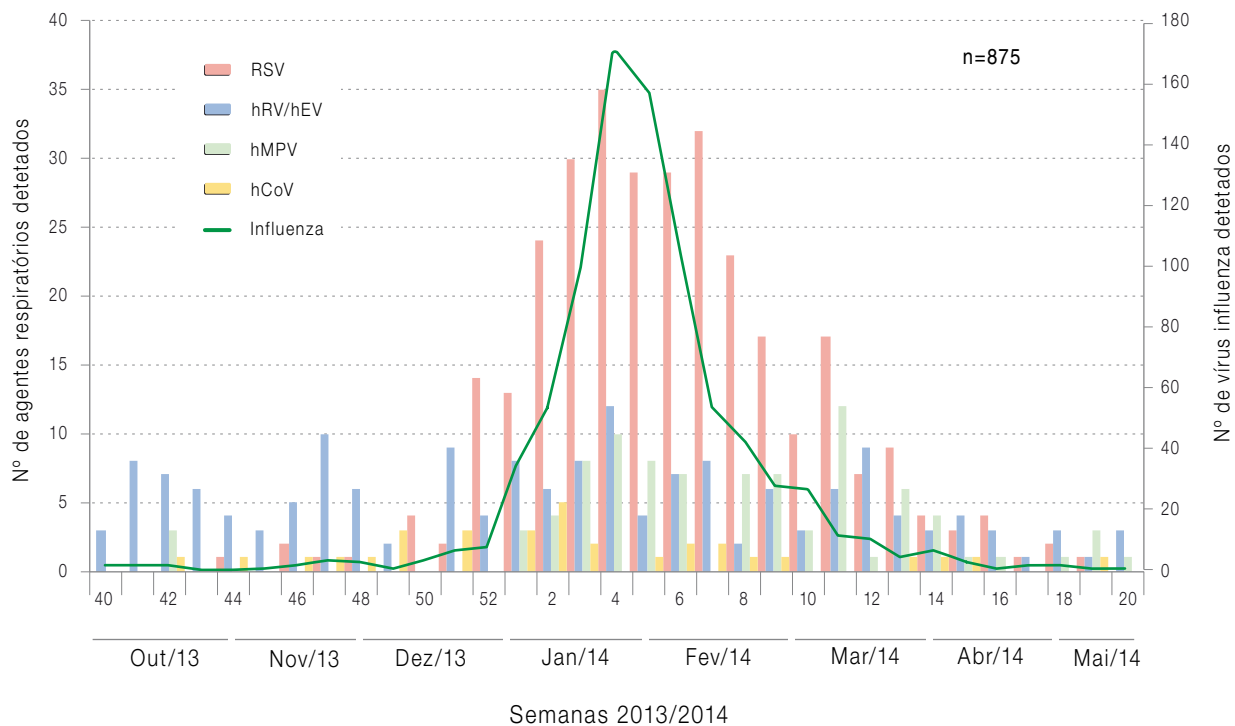


Figura 16a – Distribuição temporal dos agentes respiratórios mais detetados pela RPLDG.

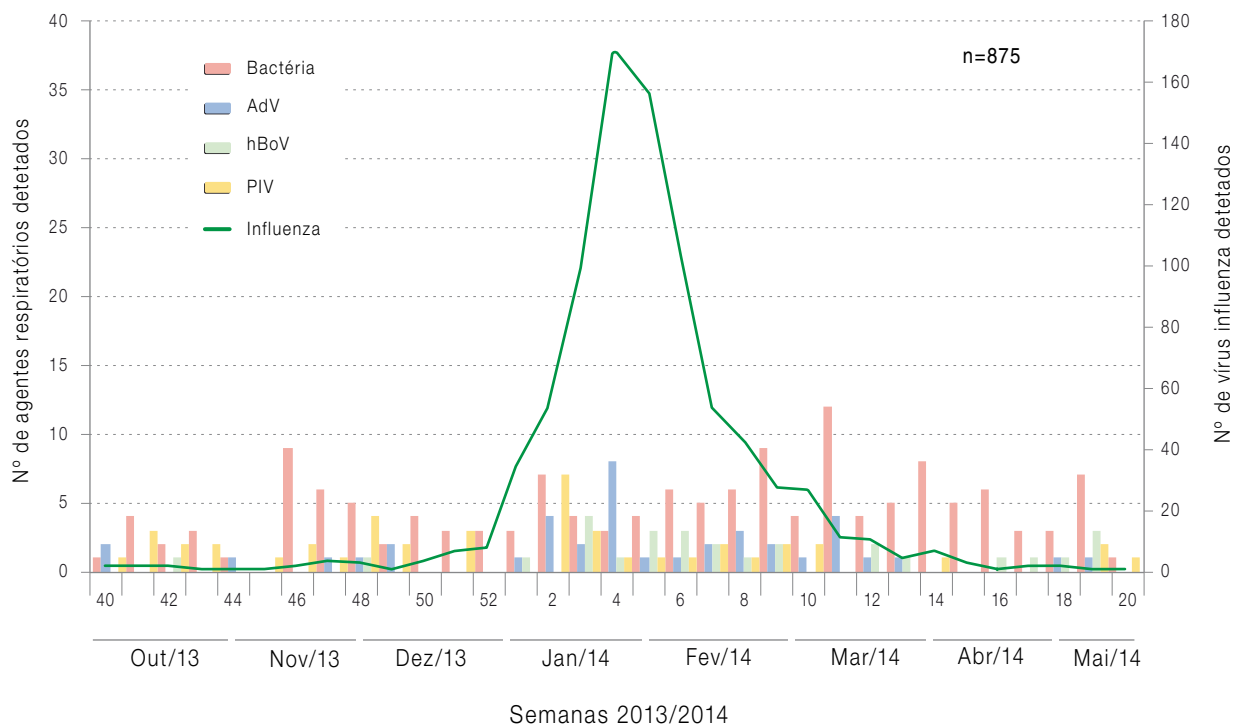


Figura 16b – Distribuição temporal dos agentes respiratórios detetados em menor número pela RPLDG.

A grande maioria dos casos positivos para outros agentes respiratórios foi detetado nas crianças até aos 4 anos. O agente largamente predominante neste grupo etário é o RSV (Figura 17). Os agentes bacterianos são encontrados em maior proporção nas crianças dos 5 aos 14 anos e nos adultos e idosos a partir dos 45 anos.

Os hRV/hEV predominam nos adultos (entre 15 e 64 anos) enquanto que o hMPV tem a sua maior expressão nas crianças até aos 14 anos e nos adultos com idade superior a 65 anos. O hCoV é detetado em maior percentagem na faixa etária dos jovens adultos dos 15 aos 44 anos. As infecções mistas estão presentes em proporção semelhante em todos os grupos etários, sendo no entanto mais frequentes nas crianças de idade inferior a 4 anos (Figura 17). O AdV e PIV foram mais frequentemente detetados em crianças enquanto que o hBoV foi essencialmente detetado nos adultos.

3.4.2. Caracterização dos Casos de Infecção Respiratória em que Ocorreu o Óbito

A informação relativamente ao óbito foi indicada em 471 dos casos notificados. Em 12 casos (2,5%) foi registado o óbito. Os indivíduos eram na sua maioria adultos, tendo se registado 1 caso numa criança com idade inferior a 4 anos, 1 caso num adulto com idade compreendida entre os 15 e 44 anos, 6 casos em indivíduos com idade compreendida entre os 45 e 64 anos e 4 casos em doentes com idade superior a 65 anos.

Em 7 doentes o diagnóstico laboratorial foi positivo para pelo menos um agente respiratório. Em 5 dos doentes foi detetado o vírus influenza, sendo 4 casos atribuídos ao vírus influenza A, [em 2 dos quais identificado o subtipo A(H3)], e 1 caso atribuído ao vírus influenza B (numa infeção mista com hBoV). Num doente foi detetada a presença de rinovírus humano e no doente mais jovem a co-infeção de RSV, CMV e agente bacteriano.

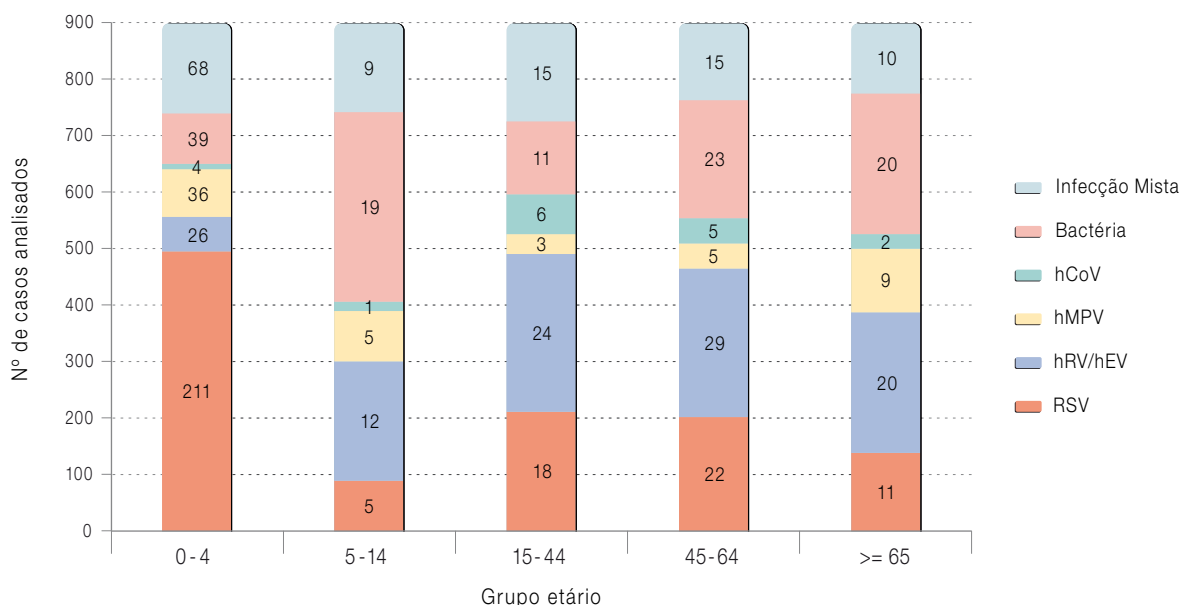


Figura 17 – Distribuição por grupos etários dos agentes respiratórios detetados pela RPLDG.



Três dos casos onde foi identificado o vírus da gripe são provenientes de uma unidade de saúde especializada para prestação de cuidados de saúde a doentes oncológicos, e por este motivo considerados doentes de risco. Para os restantes não foi possível apurar a existência de risco acrescido para a infeção.

4

Análise antigénica, genética e suscetibilidade aos antivirais

Raquel **Guiomar**, Patrícia **Conde**, Paula **Cristovão**,
Ana Carina **Maia**, Pedro **Pechirra**

Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe
Unidade de Referência e Vigilância Epidemiológica
Departamento de Doenças Infecciosas
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014

Durante a época de gripe 2013/2014, o LNRVG procedeu à análise complementar de amostras biológicas, seleccionadas a partir do total de amostras recebidas, quer através do PNVG (n=868), quer através da Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (n=125 amostras recebidas no LNRVG).

A análise complementar dos vírus da gripe em circulação consistiu no isolamento viral e posterior caracterização antigénica, na caracterização genética e na monitorização da suscetibilidade dos vírus influenza aos antivirais.

4.1. Caracterização Antigénica do Vírus da Gripe

Para a caracterização antigénica dos vírus de gripe em circulação no inverno de 2013/2014, foi efectuado o isolamento viral em cultura celular (células MDCK-Siat1, “*Mardin-Darby canine kidney cells-Siat1*”) seguido da caracterização antigénica das estirpes isoladas pelo teste de inibição de hemaglutinação (HAI)¹⁵ utilizando diferentes antisoros de referência e/ou vacinais, contendo anticorpos para as estirpes de referência ou estirpes que integram a vacina antigripal da época 2013/2014. Para o isolamento viral foram seleccionadas amostras ao longo de toda a época de vigilância. Durante o período epidémico foram preferencialmente seleccionadas amostras com resultado positivo por RT-PCR.

Foram isolados e analisados antigenicamente 149 vírus da gripe [124 vírus do subtipo A(H1)pdm09, 21 vírus A(H3), 3 vírus B/Yamagata e 1 vírus B/Victoria].

A análise dos dados antigénicos mostra que as 145 estirpes do vírus influenza do tipo A e as 3 estirpes B/Yamagata são semelhantes às estirpes vacinais¹⁶ [A/California/7/2009 para o vírus A(H1)pdm09, A/Texas/50/2012 para os vírus A (H3) e B/Massachusetts/2/2012 para os vírus do tipo B] (Figura 18).

Apenas foi caracterizado um vírus do tipo B da linhagem Victoria que se revelou semelhante à antiga estirpe vacinal B/Brisbane/60/2008, actualmente não representada na composição da vacina antigripal (Figura 18).

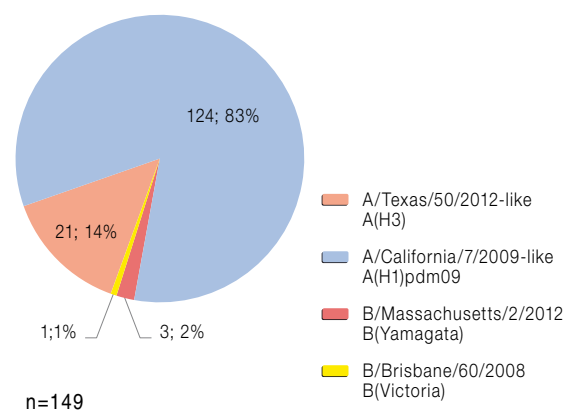


Figura 18 – Caracterização antigénica das estirpes de vírus influenza A e B, isoladas na época 2013/2014.

4.2. Caracterização Genética do Vírus da Gripe

Para a seleção das amostras para análise genética, considerou-se a sua distribuição ao longo de toda a época (período inicial, epidémico e final) e igualmente a associação à gravidade da doença, ao estado vacinal e à possível diminuição da suscetibilidade aos antivirais.

A análise genética (baseada na subunidade HA1 do gene da hemaglutinina), foi realizada para 75 vírus da gripe detetados em circulação ao longo de todo o período de vigilância, mas essencialmente entre as semanas 50 de 2013 e 10 de 2014 (Figura 19).

Regista-se uma grande diversidade de diferentes grupos filogenéticos em circulação ao longo de todo o período epidémico (Figura 19).

O LNRVG caracterizou geneticamente 36 vírus influenza A(H1)pdm09, 34 vírus A(H3), 4 vírus B/Yamagata e um vírus B/Victoria (Figura 20).

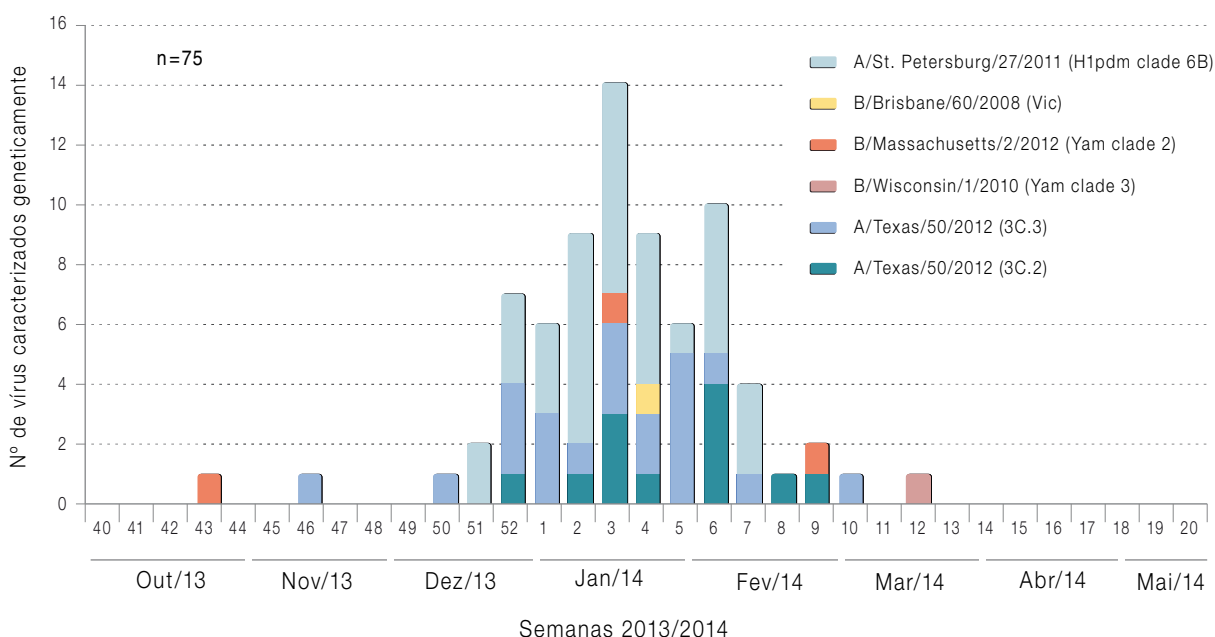


Figura 19 – Distribuição semanal dos vírus influenza, caracterizados geneticamente através da filogenia da subunidade HA1 do gene da hemaglutinina.

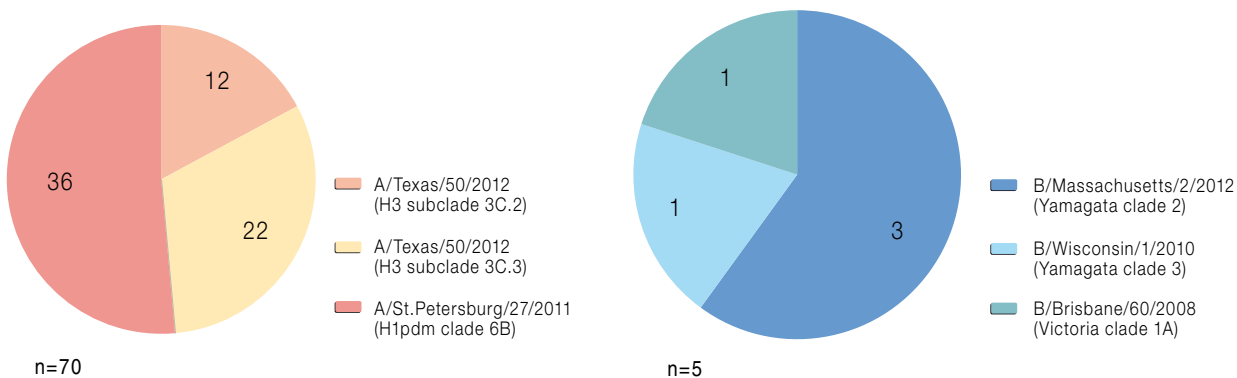
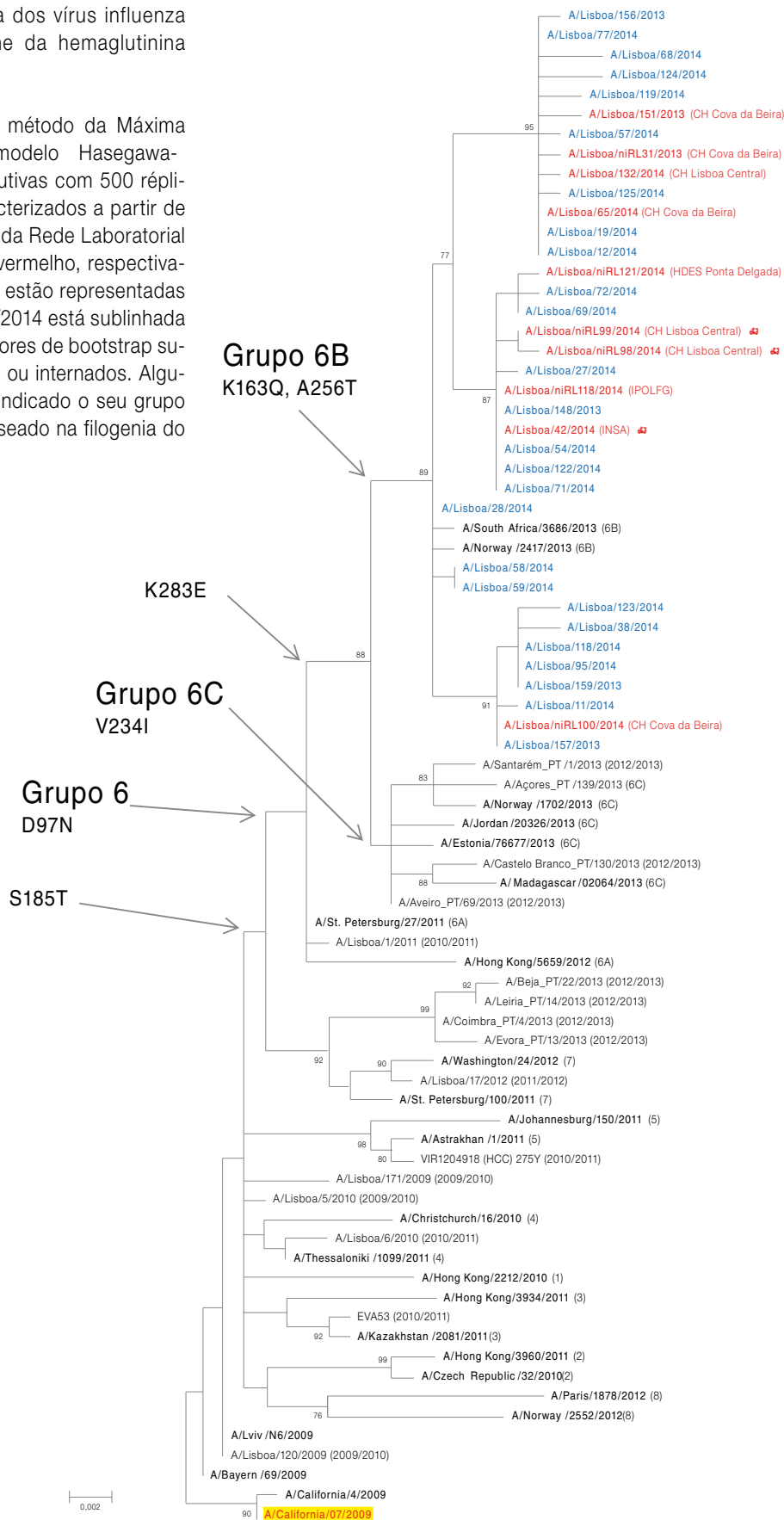


Figura 20 – Caracterização genética dos vírus da gripe detectados na época 2013/2014.



Figura 21 – Árvore filogenética dos vírus influenza A(H1N1)pdm09, baseada no gene da hemaglutinina (subunidade HA1).

Árvore filogenética obtida pelo método da Máxima Verosimilhança segundo o modelo Hasegawa-Kishino-Yano de distâncias evolutivas com 500 réplicas de bootstrap. Os vírus caracterizados a partir de amostras biológicas do PNVG e da Rede Laboratorial estão representados a azul e a vermelho, respectivamente. As estirpes de referência estão representadas a negrito. A estirpe vacinal 2013/2014 está sublinhada a amarelo. São mostrados os valores de bootstrap superiores a 70. 🚑 - casos graves ou internados. Algumas estirpes de referência têm indicado o seu grupo filogenético entre parêntesis (baseado na filogenia do gene da hemaglutinina).





Quadro XVI – Substituições de aminoácidos observadas na subunidade HA1 da hemaglutinina dos vírus influenza A(H1)pdm09 relativamente à estirpe vacinal A/California/7/2009.

Locais Antigénicos			Cb		Ca2			Sa		Sb		Ca1																	
Aminoácidos			8	44	71	77	83	97	119	138	163	172	185	186	203	204	215	223	234	249	256	260	272	273	283	286	321		
Estirpes virais	Obs.	Clade																											
A/California/07/2009		1	H	L	S	S	P	D	K	H	K	E	S	A	S	S	A	Q	V	V	A	N	V	H	K	I	I		
A/St. Petersburg/27/2011		6A	S	N	T	.	T	.	.	R	V		
A/Hong Kong/5659/2012		6A	S	N	N	R	.	.	T	.	T	L	V		
A/Norway/2417/2013		6B	S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/South Africa/3686/2013		6B	S	N	.	.	Q	.	T	T	T	T	.	.	E	.	V			
A/Estonia/76677/2013		6C	S	N	T	.	T	.	.	.	I	E	.	V			
A/Jordan/20326/2013		6C	S	N	.	.	.	K	T	.	T	.	.	.	I	.	.	.	Y	E	V	V			
A/Norway/1702/2013		6C	S	N	T	.	T	.	.	V	.	I	.	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/148/2013		6B	S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/151/2013			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	.			
A/Lisboa/156/2013			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	.			
A/Lisboa/157/2013			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/159/2013			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/niRL31/2013	ac		S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	.			
A/Lisboa/11/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/12/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	.			
A/Lisboa/19/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	.			
A/Lisboa/27/2014			.	.	P	.	S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/28/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/38/2014			.	.	.	P	S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/42/2014	🚑		S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/54/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/57/2014			.	I	.	.	S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	.			
A/Lisboa/58/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/59/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/65/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	.			
A/Lisboa/68/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	.			
A/Lisboa/69/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	F	E	.	V			
A/Lisboa/71/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/72/2014			R	.	.	.	S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	F	E	.	V			
A/Lisboa/77/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	.			
A/Lisboa/95/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/118/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/119/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	T	.	.	E	.	.			
A/Lisboa/122/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/123/2014			T	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/124/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	D	.	E	.	.			
A/Lisboa/125/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	.			
A/Lisboa/132/2014			S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	.			
A/Lisboa/niRL98/2014	ac 🚑		S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V			
A/Lisboa/niRL99/2014	ac 🚑	S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V				
A/Lisboa/niRL100/2014	ac	S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V				
A/Lisboa/niRL118/2014	ac	S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	.	E	.	V				
A/Lisboa/niRL121/2014	ac	S	N	.	.	Q	.	T	.	T	T	.	F	E	.	V				

As substituições ocorridas em diferentes locais antigénicos estão assinalados com diferentes cores

Clade - grupo genético 🚑 - casos graves ou internados ac – amostra clínica



Os 36 vírus influenza pandémicos A(H1)pdm09 caracterizados geneticamente pertencem ao subgrupo genético 6B, o qual integra o grupo genético 6, representado pela estirpe de referência A/St. Petersburg/27/2011¹⁷ (Figura 20 e 21). Todas as estirpes do subgrupo 6B apresentaram 7 substituições de aminoácidos em relação à A/California/7/2009 (Quadro XVI), sendo que três dessas substituições se apresentam em locais antigenicamente importantes da hemaglutinina: K163Q (local Sa), S185T (local Sb) e S203T (local Ca1)¹⁸. Pontualmente, ocorreram também outras duas substituições de aminoácidos em locais antigénicos nas estirpes A/Lisboa/27/2014 e A/Lisboa/119/2014 (Quadro XVI).

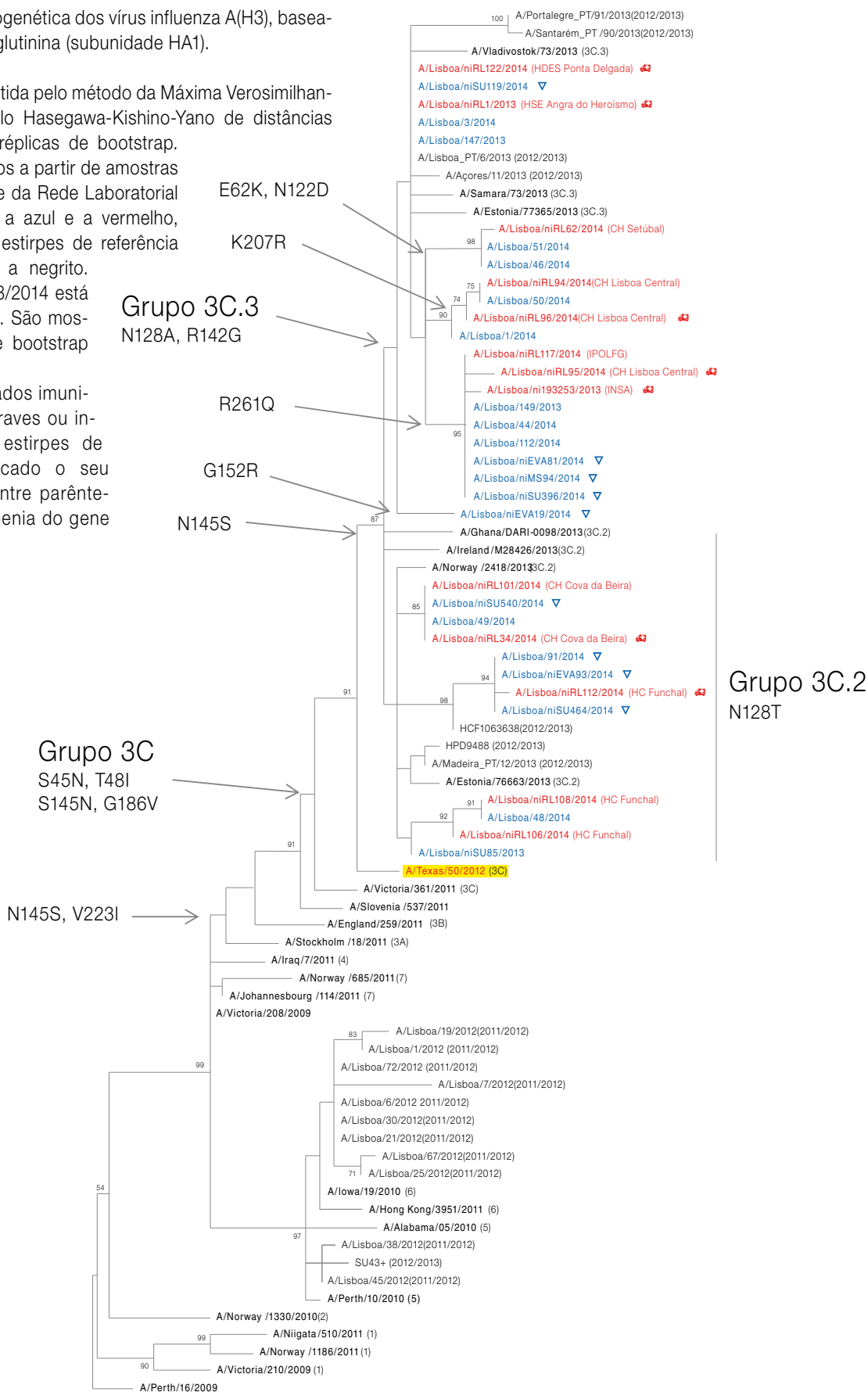
Por sua vez, os vírus influenza A(H3) analisados filogeneticamente, pertenciam a 2 subgrupos genéticos diferentes: 22 vírus do subgrupo 3C.3 e 12 do subgrupo 3C.2 (ambos integram o grupo genético 3C cujo protótipo é a estirpe vacinal A/Texas/50/2012¹⁷) (Figura 20 e 22). Todos os vírus A(H3) analisados apresentam, pelo menos, 3 substituições de aminoácidos em locais antigénicos (N128T/A, N145S e P198S). No entanto, a maioria dos vírus do grupo 3C.3 chegam a ter 6 substituições localizadas em locais antigénicos¹⁹ (Quadro XVII).



Figura 22 – Árvore filogenética dos vírus influenza A(H3), baseada no gene da hemaglutinina (subunidade HA1).

Árvore filogenética obtida pelo método da Máxima Verosimilhança segundo o modelo Hasegawa-Kishino-Yano de distâncias evolutivas com 500 réplicas de bootstrap. Os vírus caracterizados a partir de amostras biológicas do PNVG e da Rede Laboratorial estão representados a azul e a vermelho, respectivamente. As estirpes de referência estão representadas a negro. A estirpe vacinal 2013/2014 está sublinhada a amarelo. São mostrados os valores de bootstrap superiores a 70.

▽ - casos considerados imunizados. 🚑 - casos graves ou internados. Algumas estirpes de referência têm indicado o seu grupo filogenético entre parêntesis (baseado na filogenia do gene da hemaglutinina).





Quadro XVII – Substituições de aminoácidos observadas na subunidade HA1 da hemaglutinina dos vírus influenza A(H3) relativamente à estirpe vacinal A/Texas/50/2012.

Locais antigénicos			C	E		A		B	A			B	D	B	D					E			C						
Aminoácidos			25	53	62	94	106	122	124	128	140	142	145	157	171	198	207	214	221	225	252	260	261	262	309	313	326		
Estirpes virais	Obs.	Clade																											
A/Texas/50/2012 (3C)		3C.1	I	D	E	Y	A	N	S	N	I	R	N	L	N	P	K	I	P	N	I	I	R	S	V	T	K		
A/Norway/2418/2013		3C.2	T	.	.	S	.	.	S	N	.	
A/Estonia/76663/2013			.	.	H	.	.	.	T	.	.	S	.	.	S	D	
A/Ghana/DARI-0098/2013			N	.	T	.	.	S	.	.	S	
A/Ireland/M28426/2013			T	.	T	.	.	S	.	.	S	
A/Estonia/77365/2013		3C.3	A	.	G	S	.	D	S	.	.	.	L		
A/Vladivostok/73/2013			N	A	.	G	S	.	S		
A/Samara/73/2013			A	K	G	S	.	S		
A/Lisboa/niSU85/2013	ac	3C.2	T	.	.	S	.	.	S		
A/Lisboa/niRL34/2014	ac		N	T	.	.	S	.	.	S		
A/Lisboa/48/2014			.	.	H	.	.	T	.	.	S	.	.	S	.	.	V		
A/Lisboa/49/2014			T	.	.	S	.	.	S		
A/Lisboa/niRL101/2014	ac		N	T	.	.	S	.	.	S		
A/Lisboa/91/2014	▽		T	.	.	S	.	.	S	R		
A/Lisboa/niEVA93/2014	ac ▽		T	.	.	S	.	.	S		
A/Lisboa/niSU464/2014	ac ▽		T	.	.	S	.	.	S		
A/Lisboa/niSU540/2014	ac ▽		N	T	.	.	S	.	.	S		
A/Lisboa/niRL108/2014	ac		.	.	H	.	.	T	.	.	S	.	.	S	.	.	V		
A/Lisboa/niRL106/2014	ac		.	.	H	.	.	T	.	.	S	.	.	S		
A/Lisboa/niRL112/2014	ac		T	.	.	S	.	.	S	I	.	R		
A/Lisboa/147/2013			3C.3	A	.	G	S	.	.	S	
A/Lisboa/149/2013				A	.	G	S	S	.	S	Q	.	.	.	
A/Lisboa/1/2014		A	.	G	S	S	.	S		
A/Lisboa/3/2014		A	.	G	S	.	.	S		
A/Lisboa/niRL1/2013	ac	A	.	G	S	.	.	S		
A/Lisboa/ni193253/2013	ac	A	.	G	S	S	.	S	.	.	.	V	Q	.	.	.		
A/Lisboa/44/2014		A	.	G	S	S	.	S	Q	.	.	.		
A/Lisboa/46/2014		V		K	.	.	D	A	.	G	S	S	.	S	Q	.	.	.		
A/Lisboa/50/2014		A	.	G	S	S	.	S	R	L		
A/Lisboa/51/2014		V		K	.	.	D	A	.	G	S	S	.	S		
A/Lisboa/niRL62/2014	ac	V		K	.	.	D	A	.	G	S	S	.	S		
A/Lisboa/112/2014		A	.	G	S	S	.	S	Q	.	.	.		
A/Lisboa/niRL94/2014	ac	A	.	G	S	S	.	S	R	L	.	Q	.	.		
A/Lisboa/niRL95/2014	ac	.		.	G	.	.	A	.	G	S	S	.	S	Q	.	.	.		
A/Lisboa/niRL96/2014	ac	A	.	G	S	S	.	S	R	Q	.	.	.		
A/Lisboa/niEVA19/2014	ac ▽	.		.	N	.	.	A	.	.	S	.	.	S	N	.	.		
A/Lisboa/niEVA81/2014	ac ▽	A	.	G	S	S	.	S	Q	.	.	.		
A/Lisboa/niSU119/2014	ac ▽	A	.	G	S	.	.	S		
A/Lisboa/niSU396/2014	ac ▽	A	.	G	S	S	.	S	Q	.	.	.		
A/Lisboa/niMS94/2014	ac ▽	A	.	G	S	S	.	S	Q	.	.	.		
A/Lisboa/niRL117/2014	ac	A	.	G	S	S	.	S	Q	.	.	.		
A/Lisboa/niRL122/2014	ac	A	.	G	S	.	.	S		

As substituições ocorridas em diferentes locais antigénicos estão assinalados com diferentes cores

Clade - grupo genético ▽ - casos considerados imunizados 🚑 - casos graves ou internados ac - amostra clínica

Dos 4 vírus influenza B/Yamagata caracterizados, 3 pertenciam ao clade 2 (que integra a estirpe vacinal B/Massachusetts/2/2012) e um ao clade 3, representado pela estirpe de referência B/Wisconsin/1/2010 (Figura 20)¹⁷.

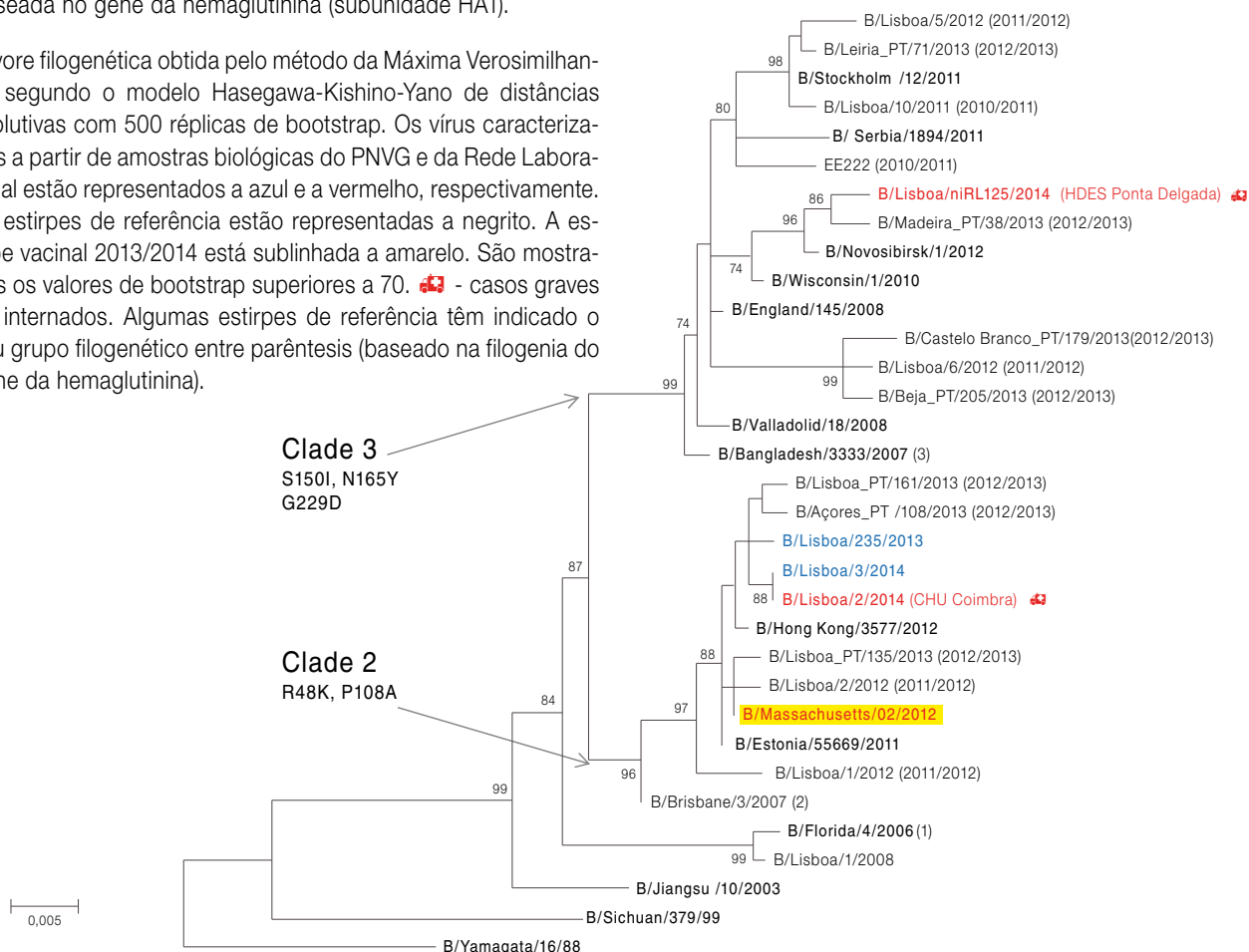
Apenas um dos 3 vírus Yamagata do clade 2 (n=3) apresenta uma substituição de aminoácidos em relação à estirpe vacinal B/Massachusetts/02/2012 (V176I) mas não está localizada em algum site antigénico (Figura 23). O vírus B/Yamagata do clade 3 (B/Lisboa/niRL125/2014) difere da estirpe vacinal em 11 substituições de aminoácidos na hemaglutinina, sendo que duas delas se encontram em locais antigénicos da molécula: N165Y (160-loop) e N202S (190-loop) (Quadro XVIII)²⁰.

O único vírus B/Victoria caracterizado antigénica e geneticamente (B/Lisboa/7/2014) pertence ao clade genético 1A¹⁷ (Figura 24) e apresenta duas substituições de aminoácidos que se encontram fora dos locais antigénicos da hemaglutinina (Quadro XIX)²⁰.

A monitorização de substituições de aminoácidos nas hemaglutininas virais não encontrou substituições exclusivamente associadas a casos graves/internados em UCI ou a casos considerados imunizados, onde se verificou falha da vacina antigripal.

Figura 23 – Árvore filogenética dos vírus influenza B/Yamagata, baseada no gene da hemaglutinina (subunidade HA1).

Árvore filogenética obtida pelo método da Máxima Verossimilhança segundo o modelo Hasegawa-Kishino-Yano de distâncias evolutivas com 500 réplicas de bootstrap. Os vírus caracterizados a partir de amostras biológicas do PNVG e da Rede Laboratorial estão representados a azul e a vermelho, respectivamente. As estirpes de referência estão representadas a negrito. A estirpe vacinal 2013/2014 está sublinhada a amarelo. São mostrados os valores de bootstrap superiores a 70. 🚑 - casos graves ou internados. Algumas estirpes de referência têm indicado o seu grupo filogenético entre parêntesis (baseado na filogenia do gene da hemaglutinina).





Quadro XVIII – Substituições de aminoácidos observadas na subunidade HA1 da hemaglutinina dos vírus influenza B/Yamagata relativamente à estirpe vacinal B/Massachusetts/02/2012.

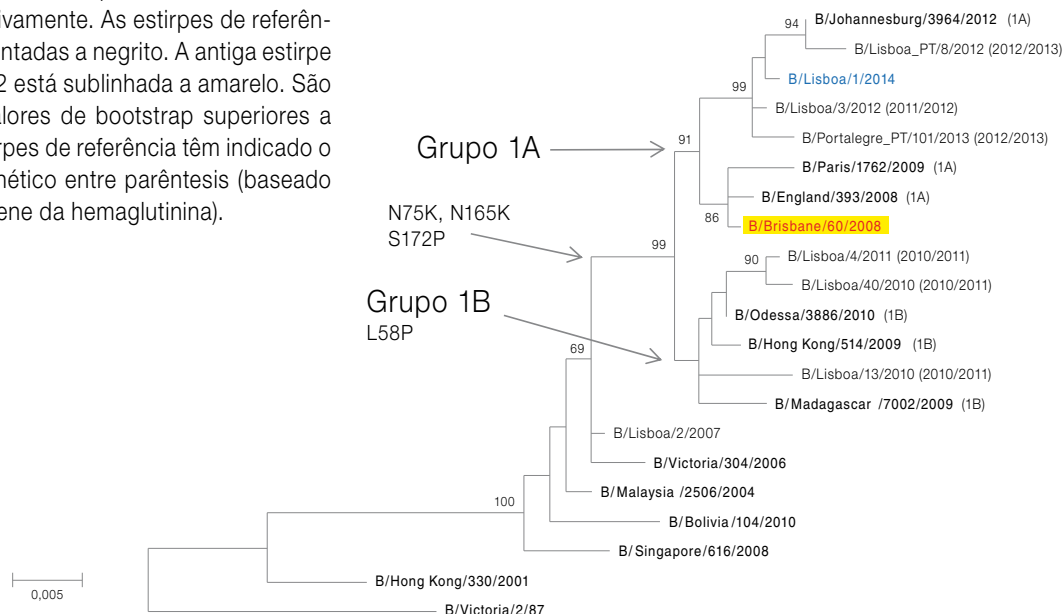
Locais Antigénicos			160-loop					190-loop											
Aminoácidos (numeração B/Massachusetts/02/2012)			29	48	88	108	116	150	165	172	176	181	196	202	229	251	253	298	312
Estirpes virais	Obs.	Clade																	
B/Massachusetts/02/2012		2	V	K	R	A	N	S	N	L	V	A	N	N	G	M	K	K	E
B/Florida/4/2006		1	.	R	K	P	T	D	.	S
B/Brisbane/3/2007		2	T
B/Estonia/55669/2011		
B/Hong Kong/3577/2012		
B/Bangladesh/3333/2007		3	.	R	.	P	.	I	Y	.	.	T	D	.	D
B/Serbia/1894/2011			.	R	.	P	.	I	Y	D	V	R	.	.
B/Stockholm/12/2011			A	R	.	P	.	I	Y	Q	.	T	.	.	D	V	.	.	.
B/Wisconsin/1/2010			.	R	.	P	.	I	Y	.	.	T	.	S	D
B/Novosibirsk/1/2012			.	R	.	P	K	I	Y	.	.	T	.	S	D	.	.	E	K
B/Lisboa/235/2013		2	I
B/Lisboa/2/2014	🇵🇹	
B/Lisboa/3/2014		
B/Lisboa/niRL125/2014	ac 🇵🇹	3	.	R	.	P	K	I	Y	Q	.	T	.	S	D	.	.	E	K

As substituições ocorridas em diferentes locais antigénicos estão assinalados com diferentes cores

Clade - grupo genético 🇵🇹 - casos graves ou internados ac - amostra clínica

Figura 24 – Árvore filogenética dos vírus influenza B/Victoria, baseada no gene da hemaglutinina (subunidade HA1).

Árvore filogenética obtida pelo método da Máxima Verosimilhança segundo o modelo Hasegawa-Kishino-Yano de distâncias evolutivas com 500 réplicas de bootstrap. Os vírus caracterizados a partir de amostras biológicas do PNVG e da Rede Laboratorial estão representados a azul e a vermelho, respetivamente. As estirpes de referência estão representadas a negrito. A antiga estirpe vacinal 2011/2012 está sublinhada a amarelo. São mostrados os valores de bootstrap superiores a 70. Algumas estirpes de referência têm indicado o seu grupo filogenético entre parêntesis (baseado na filogenia do gene da hemaglutinina).



**Quadro XIX** – Substituições de aminoácidos observadas na subunidade HA1 da hemaglutinina dos vírus influenza B/Victoria relativamente à antiga estirpe vacinal B/Brisbane/60/2008.

Locais Antigénicos			190-loop									
Aminoácidos (numeração B/Brisbane/60/2008)			47	58	146	190	197	202	209	225	255	279
Estirpes virais	Obs.	Clade										
B/Brisbane/60/2008		1A	T	L	I	V	N	A	K	V	S	R
B/Paris/1762/2009			.	.	.	I	.	.	.	I	P	.
B/Johannesburg/3964/2012		1A	A	.	V
B/England/393/2008			S
B/Hong Kong/514/2009			.	P	V	K
B/Madagascar/7002/2009		1B	.	P	V	.	.	V
B/Odessa/3886/2010			.	P	V
B/Lisboa/1/2014		1A	.	.	V	.	.	.	N	.	.	.

As substituições ocorridas em diferentes locais antigénicos estão assinalados com diferentes cores.

4.3. Avaliação da Resistência aos Antivirais

Os antivirais têm uma longa e extensa história no tratamento e prevenção da gripe, sendo hoje uma importante opção para o tratamento da doença, bem como a principal medida de prevenção numa fase inicial de uma pandemia.²¹

O reduzido número de compostos antivirais licenciados para o tratamento da gripe, levanta algumas preocupações especialmente no que diz respeito às resistências aos antivirais²¹, sendo da maior importância o estudo não só da epidemiologia do vírus da gripe bem como dos mecanismos de resistência aos antivirais inibidores da neuraminidase. O vírus da gripe por ser um microrganismo em constante evolução e adaptação requer uma monitorização constante da suscetibilidade aos antivirais, quer na comunidade quer a nível hospitalar. Dentro dos antivirais para o vírus influen-

za disponíveis, os inibidores da neuraminidase (NAI), são hoje em dia os mais utilizados e os que apresentam maior valor clínico. Estão aprovados desde 1999, na maioria dos países, o oseltamivir e o zanamivir, gerando a necessidade de ferramentas que permitam a monitorização da suscetibilidade dos vírus da gripe a estes fármacos. Presentemente a monitorização da suscetibilidade aos antivirais é realizada através da combinação de dois procedimentos laboratoriais: ensaios fenotípicos de inibição enzimática da neuraminidase (NA), utilizando o substrato fluorescente MUNANA¹⁵ que permite determinar a concentração do antiviral necessária para reduzir a atividade enzimática em 50% (IC50) e ensaios genotípicos para a identificação de substituições de aminoácidos associadas à diminuição da suscetibilidade aos antivirais [sequenciação genómica da NA e RT-PCR para pesquisa da substituição H275Y no vírus influenza A(H1N1)pdm09].^{22, 23, 24}

Após a avaliação dos resultados dos ensaios fenotípicos, foram considerados major outliers os isolados que apresentaram um valor de IC50 superior a 3SD da mediana, e minor outliers os valores de IC50 superiores a 1.65SD da mediana. Para as estirpes virais que apresentaram valores de IC50 considerados outliers foi realizada a análise genética, do gene da NA, para a pesquisa de marcadores associados a uma redução de sensibilidade aos antivirais.

Na presente época foram avaliados 296 vírus influenza A(H1)pdm09, 12 vírus A(H3), 3 vírus influenza B(Yamagata) e 1 vírus influenza B(Victoria) para a suscetibilidade aos antivirais.

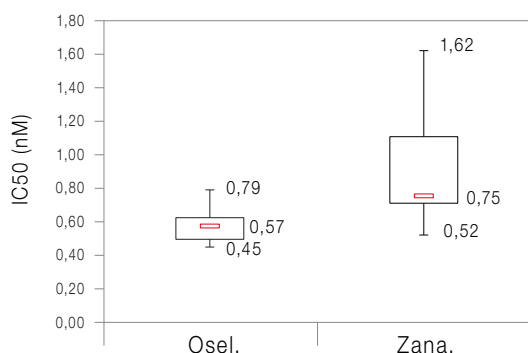


Figura 25 – Análise dos valores de IC50 (nM) para os vírus da gripe A(H3), para a época 2013/2014, obtidos pelo ensaio de inibição da neuraminidase (fluorescência).

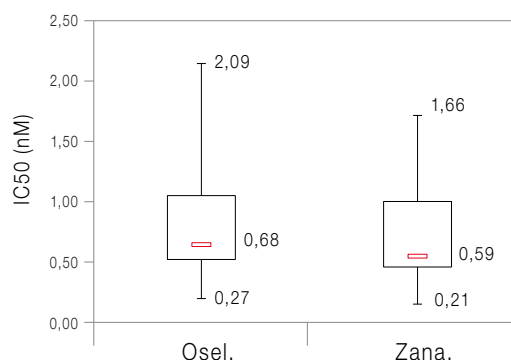


Figura 26 – Análise dos valores de IC50 (nM) para os vírus da gripe A(H1)pdm09, para a época 2013/2014, obtidos pelo ensaio de inibição da neuraminidase (fluorescência).

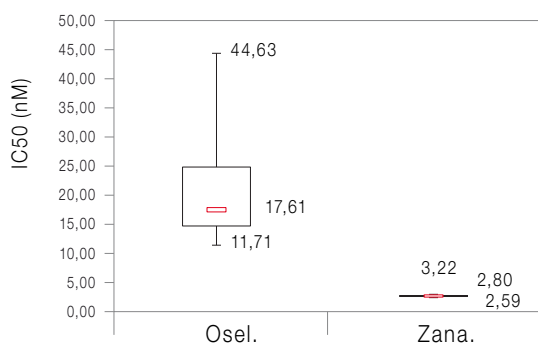


Figura 27 – Análise dos valores de IC50 (nM) para os vírus da gripe B, para a época 2013/2014, obtidos pelo ensaio de inibição da neuraminidase (fluorescência).

Os ensaios fenotípicos de sensibilidade aos NAI foram realizados a 89 estirpes do vírus influenza [73 influenza A(H1)pdm09, 12 influenza A(H3) e 4 influenza B]. A susceptibilidade dos vírus influenza ao oseltamivir e zanamivir difere de acordo com o tipo/subtipo do vírus influenza (tipo de neuraminidase). Os vírus influenza do tipo A mostram uma maior sensibilidade aos NAI quando comparados com os vírus influenza B (Figuras 25-27). Os vírus influenza A(H3) são mais suscetíveis ao oseltamivir quando comparados como subtipo A(H1)pdm09.

Os vírus influenza B são mais suscetíveis ao zanamivir que ao oseltamivir, e quando analisados os vírus das duas linhagens verifica-se que os vírus influenza B/Yamagata têm maior susceptibilidade ao oseltamivir que os vírus da linhagem B/Victoria (Quadro XX).

Todos os vírus influenza A(H1)pdm09 (n=73), testados fenotipicamente, revelaram uma inibição normal ao oseltamivir e zanamivir, tendo sido iden-

**Quadro XX** – Valores de IC₅₀ para os vírus influenza A e B, na época de 2013/2014.

Vírus influenza (sub)tipo	Mediana ± Desvio-padrão robusto ^a (nM)		
	n	Oseltamivir	Zanamivir
A(H3)	12	0,57 ± 1,17	0,75 ± 1,39
A(H1)pdm09	73	0,68 ± 1,68	0,59 ± 1,40
B	4 ^b	17,61 ± 1,48	2,80 ± 1,07
B/Yamagata	3	15,57 ± 1,44	2,84 ± 1,15
B/Victoria	1	44,63	2,76

^a Os valores de linha de base IC50 foram determinados pela análise estatística efetuada pelo programa *Robust Excel*

^b Na época 2013/2014 foi detetado um número reduzido de vírus influenza B

tificados 5 minor outliers para o oseltamivir e 14 outliers para o zanamivir (13 minor outliers e 1 major outlier).

Em 270 vírus influenza A(H1)pdm09 foi igualmente pesquisada a substituição H275Y no gene da NA, tendo sido detetada num dos vírus estudados. A substituição H275Y está associada a elevada diminuição da suscetibilidade ao oseltamivir. O vírus em causa foi detetado num doente sob terapêutica com oseltamivir e com doença crónica imunossupressora. A situação clínica era de elevada gravidade e foi verificado o óbito do doente.

A avaliação fenotípica, da elevada diminuição da suscetibilidade ao oseltamivir, não foi realizada por impossibilidade de isolamento da estirpe viral em cultura celular.

Os casos de elevada diminuição da suscetibilidade ao oseltamivir descritos²⁵ estão geralmente associados a terapêutica antiviral prévia e a doentes com doença crónica imunossupressora, sendo esta a situação do doente em causa. Na época 2013/2014, a frequência de deteção de casos de elevada diminuição da suscetibilida-

de ao oseltamivir corresponde a 0.4% dos casos analisados, uma baixa frequência que está de acordo com o detetado a nível europeu, inferior a 1.2%.²⁵

Os 9 vírus influenza A(H3) testados para o oseltamivir e zanamivir apresentaram uma inibição normal, com a deteção de 2 minor outliers para o oseltamivir e 1 minor outlier para o zanamivir.

Os 4 vírus influenza B, detetados na presente época, apresentaram inibição normal para os inibidores da NA, apesar de um vírus influenza B da linhagem Victoria ser considerado minor outlier para o oseltamivir e um vírus influenza B da linhagem Yamagata se considerado minor outlier para o zanamivir.

Os ensaios genómicos, para monitorização da suscetibilidade aos inibidores da NA dos vírus influenza A e B que incluem, para além de outros, os isolados considerados outliers nos testes fenotípicos, não evidenciaram qualquer substituição de aminoácidos associada à redução de suscetibilidade aos inibidores da NA.^{26, 27, 28}

A vigilância da suscetibilidade aos antivirais inibidores da neuraminidase para os vírus influenza A e B, com exceção de um vírus A(H1)pdm09 com elevada diminuição da suscetibilidade ao oseltamivir, revelou que na sua maioria as estirpes apresentam uma inibição normal aos NAI, sendo consideradas sensíveis ao oseltamivir e zanamivir.

5

Monitorização da Mortalidade por “todas as causas” – Sistema Vigilância Diária da Mortalidade (VDM)

Baltazar Nunes, Inês Batista, Susana Silva e Emanuel Rodrigues

Departamento de Epidemiologia
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014



O VDM²⁹ é um sistema de vigilância epidemiológica que pretende detetar e estimar de forma rápida os impactos de eventos ambientais ou epidémicos relacionados com excessos de mortalidade. Este sistema funciona com base num protocolo de cooperação entre o INSA e o Instituto dos Registos e Notariado e o Instituto de Gestão Financeira e Equipamentos da Justiça (ex-ITIJ) do Ministério da Justiça. Para isso, diariamente o INSA recebe pelo IGFEJ os óbitos registados nas Conservatórias do Registo civil Português no dia anterior em todo o país. O INSA elabora gráficos de série temporal semanais pela data de ocorrência do óbito que são incluídos no boletim de vigilância epidemiológica da gripe.

Esta componente pretende avaliar o impacto da epidemia de gripe em termos de severidade.

Para esse efeito, anualmente é estabelecida uma linha de base da mortalidade esperada na ausência de epidemias de gripe. Define-se como período de excesso de mortalidade, o conjunto de semanas consecutivas, num mínimo de duas, durante as quais o número absoluto de óbitos ocorridos é superior ao limite superior de 95% de confiança da linha de base. O total de óbitos em excesso foi calculado pela diferença entre os óbitos observados e a linha de base durante os períodos de excesso de mortalidade. Um período de excesso de mortalidade diz-se associado a epidemia de gripe se este estiver contido no período epidémico³⁰.

Durante a época de gripe 2013-2014 o número observado de óbitos por “todas as causas” esteve sempre dentro dos limites da linha de base (Figura 28 e 29). Não se observou mortalidade semanal em excesso durante o outono e inverno de 2013-2014.

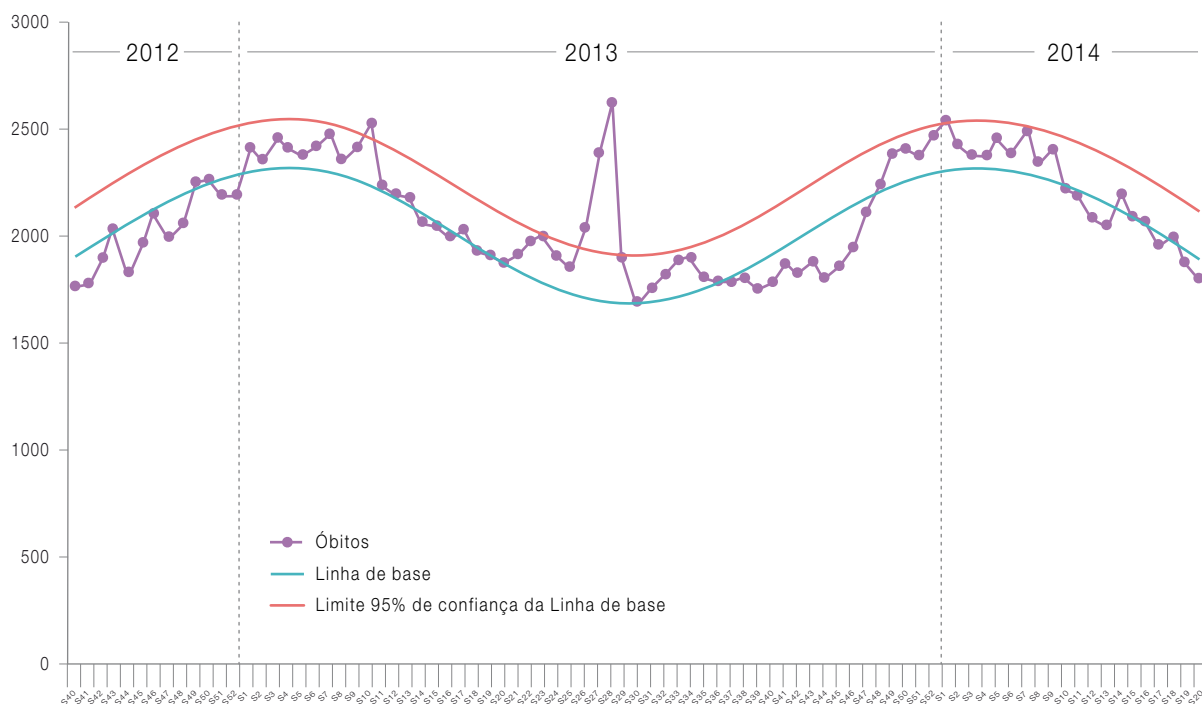


Figura 28 – Evolução da mortalidade semanal (nº absoluto) por “todas as causas”, desde a semana 40 de 2012 até à semana 20 de 2014.

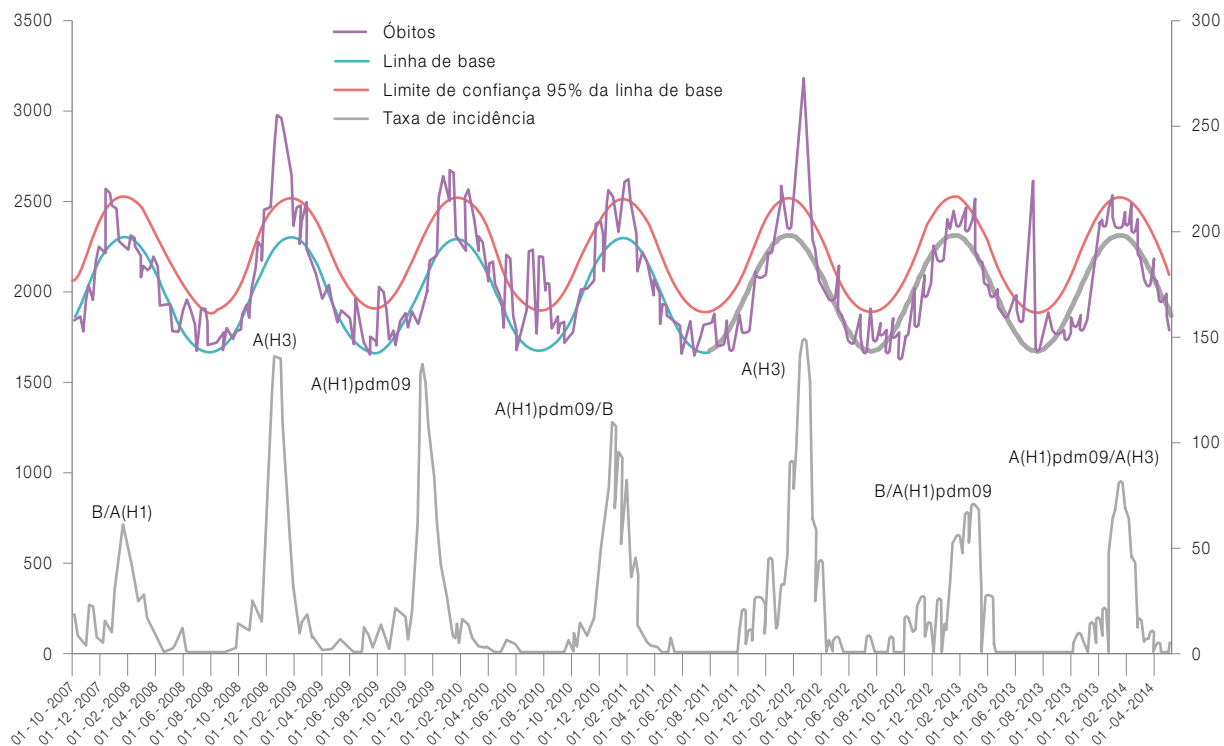


Figura 29 – Evolução da mortalidade semanal (nº absoluto) por “todas as causas” e da taxa de incidência de síndrome gripal (Médicos-Sentinela), desde a semana 40 de 2007 até à semana 20 de 2014.

6

Vigilância de Gripe em UCI na Época 2013/2014 em Portugal

Isabel Marinho Falcão¹, Baltazar Nunes²

¹ Unidade de Apoio à Autoridade de Saúde Nacional e às Emergências e Saúde Pública
Direção-Geral da Saúde

² Departamento de Epidemiologia
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014



6.1. Introdução

Após a pandemia de gripe de 2009, onze Estados-Membro implementaram sistemas para monitorização dos casos graves de doença respiratória aguda³¹. Portugal foi um desses países. Assim, no início da época gripal de 2011-2012 foi lançado um estudo piloto para vigiar os casos graves de gripe admitidos em UCI; e, nas épocas seguintes a metodologia testada foi aplicada a mais UCI.

Os resultados que a seguir se apresentam referem-se à vigilância na época 2013-2014.

6.2. Objetivos

- Estimar a proporção de casos de gripe admitidos em UCI por semana;
- Caracterizar os casos de gripe por sexo, idade, presença de doença crónica subjacente, estado vacinal dos doentes, tipo e subtipo de vírus identificado, medidas terapêuticas aplicadas e ocorrência de óbito.

6.3. Métodos

Um sistema sentinela³², baseado nas UCI de vários hospitais portugueses, foi implementado para vigiar, semanalmente, a intensidade e tendência da atividade gripal, utilizando os procedimentos de rotina dos hospitais participantes. Este sistema de vigilância resultou numa parceria entre a DGS e o INSA na área da vigilância da gripe e a sua coordenação ficou a cargo da Unidade de Apoio à Autoridade de Saúde Nacional e Emergências de Saúde Pública da DGS (UESP).

A seleção da amostra de ICU foi de conveniência e a participação é voluntária. Nesta amostra estão incluídos os maiores hospitais das 5 regiões de saúde do território do continente e ainda

os 2 maiores das 2 regiões autónomas (RA Madeira e RA Açores).

Definição de caso: doentes admitidos em Unidade de Cuidados Intensivos dos hospitais participantes, com gripe confirmada laboratorialmente.

A cada UCI foi pedida a confirmação laboratorial do diagnóstico de gripe (procedimento de rotina). O estudo piloto foi implementado durante a época de gripe 2011-2012 (da semana 40 de 2011 à semana 20 de 2012). No início da época gripal de 2012-2013 a metodologia testada durante o ano prévio foi aplicada a mais UCI. Os hospitais cujos laboratórios não tinham capacidade para identificar e subtipar os vírus influenza, enviaram as amostras biológicas para o Laboratório Nacional de Referência (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, INSA).

Em cada hospital foi designado um ponto focal, responsável pelo envio dos dados semanais para a coordenação do sistema, na Direção-Geral da Saúde (DGS).

Cada UCI reportou semanalmente, para a UESP, por *e-mail*, o número de doentes admitidos por gripe, confirmada por laboratório, bem como o número total de doentes admitidos por todas as causas.

Um conjunto de questões, num ficheiro excel, sobre cada caso reportado foi respondido pelo médico: variáveis demográficas, estado vacinal do doente, presença de doença crónica subjacente e sua definição como fator de risco*, presença de obesidade (BMI 30) ou gravidez, terapêutica antiviral prescrita ou outras medidas de suporte terapêutico, óbito ou alta e informação laboratorial.



Todas as segundas-feiras foi enviado um e-mail aos pontos focais lembrando a necessidade de notificarem os casos. Para evitar duplicações foram cruzadas algumas variáveis (data de nascimento, sexo, data de admissão em ICU e data da alta ou óbito).

A transferência de doentes duma UCI para outra com acesso a ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) foi reportada. Todas as dúvidas levantadas foram esclarecidas pelos pontos focais.

A proporção de casos de gripe admitidos em ICU foi estimada através do seguinte cálculo:

Número de doentes com gripe confirmada laboratorialmente na semana A/número total de doentes admitidos por qualquer causa na semana Ax100.

A duração do internamento em UCI foi estimada com base na data da admissão e da alta/óbito. No caso de ter havido transferência do doente para outras UCI, a duração total do internamento foi

obtida somando os vários períodos de internamento reportados.

Descrevem-se a seguir, de forma resumida, alguns resultados preliminares da vigilância da gripe na época passada. Uma análise mais aprofundada só terá lugar depois da validação total dos dados.

6.4. Resultados

Colaboraram vinte e nove (29) UCI, incluindo três pediátricas, pertencentes a 23 hospitais, num total de cerca de 300 camas. Foram reportados cento e sete casos de gripe (107). A proporção de admissões por gripe foi mais elevada na semana 3 de 2014 (Quadro XXI).

Verificou-se que a proporção de casos de gripe admitidos em UCI aumentou a partir da semana 51 de 2013 até ao valor máximo atingido na semana 3 de 2014 e decresceu depois até à semana 12, onde readquiriu valores próximos da linha de base (Quadro XXI).

Quadro XXI – Número de casos de gripe e de hospitais que os reportaram e % de doentes com gripe admitidos em UCI por semana em 2013-2014.

Época		40-49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Total
2013/2014	nº de casos de gripe	0	1	0	5	11	11	25	13	22	12	3	2	4	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	114***
	nº de hospitais que reportaram	**	10	11	13	14	15	16	14	15	20	16	17	16	17	16	15	16	15	16	10	14	15	14	15	-
	% de doentes com gripe admitidos em UCI *	0,0	0,5	0,0	2,6	5,8	4,9	15,3	5,6	9,3	5,3	1,4	0,8	1,9	1,4	0,5	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-

* Dados de todas as semanas atualizados até 22/05/14

** Durante estas semanas o número de hospitais que reportaram variou entre 10 e 13

*** O nº total de casos reportados, depois de validados foi 107

* Classificação utilizada durante a pandemia 2009 sobre fatores de risco para doença grave no decurso de infeção por gripe: doença pulmonar crónica (asma, DPOC, fibrose quística); doença renal crónica; doença cardíaca crónica (exclui hipertensão); doença hepática crónica; doença hematólogica crónica (hemoglobinopatias, excluindo neoplasmas); doença crónica neurológica/neuromuscular; doença metabólica crónica (diabetes); neoplasias (sólidas e tumores hematológicos); imunossupressão (doença congénita associada a infeção por HIV e transplantação de órgãos, post quimioterapia, post corticoterapia; terapêutica crónica com salicilatos. Circular Informativa nº 33/DSPCD de 08/09/2009 disponível em <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/circular-informativa-n-33dspcd-de-08092009.aspx>

Verificou-se que a admissão dos doentes em UCI na época 2013-2014 teve início e fim respetivamente nas semanas 51 de 2013 e 12 de 2014 enquanto na época 2012-2013 o início tinha sido na semana 2 de 2012 e o fim na semana 15 de 2013 (Figura 30).

6.4.3. Presença de Doença Crónica Subjacente

Verificou-se que setenta e sete doentes (72%) tinham doença crónica subjacente (pelo menos uma). No **Quadro XXII** podem ver-se as doenças crónicas presentes, por ordem de frequência.

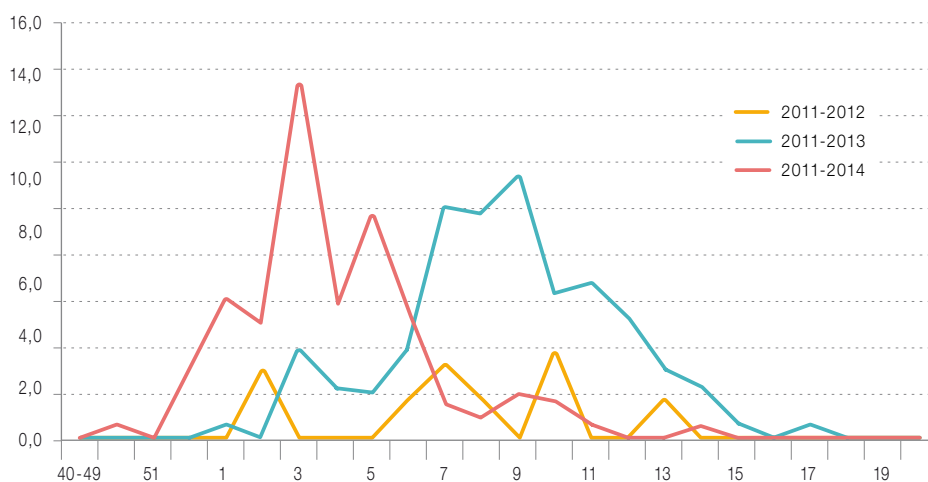


Figura 30 – Evolução da proporção semanal de casos de gripe admitidos em UCI nas épocas de gripe 2012-2013, 2013-2014 e 2011-2012 (estudo-piloto).

6.4.1. Sexo e Idade dos Doentes

Com menos de 10 anos de idade foram reportados 3 casos (2,9%); com idade entre 25 e 44 anos registaram-se três (22,1%); 52 (50%) tinham entre 45 e 54 anos e 26 (25%) tinham 65 ou mais anos.

A proporção de doentes do sexo masculino foi 50,5% e do feminino 49,5%.

6.4.2. Tipo de Vírus Influenza

O vírus A(H1)pdm09 foi identificado em 89 (83,2%) doentes; o A(H3) em 10 (9,3%); e o A não subtípado em 8 (7,5%) doentes.

Quadro XXII – Presença de doença crónica subjacente por ordem decrescente de frequência.

Doença/situação (n=107)	n	%
Cardíaca	37	34,6
Respiratória	36	33,6
Obesidade	34	31,8
Hematológica	20	18,7
Renal	15	14,0
Diabetes	14	13,1
Imunitária	12	11,2
Hepática	4	3,7
Neuromuscular	4	3,7
Gravidez	3	-



6.4.4. Estado Vacinal dos Doentes

Verificou-se que três (3,8%) doentes estavam vacinados contra a gripe sazonal (N=78).

6.4.5. Terapêutica Antiviral e Outras Medidas Terapêuticas de Suporte

Verificou-se que a 101 (96,8%) doentes foi prescrito oseltamivir e zanamivir a 5 (4,7%); 75 (70,1%) foram sujeitos a ventilação mecânica invasiva e 9 (8,4%) a ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation). Verificou-se que a 24 (22,4%) doentes foi aplicada ventilação mecânica não invasiva.

6.4.6. Óbitos e Taxa de Letalidade

Treze doentes morreram durante a estadia na UCI, estimando-se a taxa de letalidade em 12,1%. Metade dos óbitos ocorreu no grupo etário 45-64 anos e 3 (25%) tinham 75 ou mais anos.

6.5. Discussão e Conclusões

6.5.1. Limitações do Estudo

- Este sistema de vigilância tem por objetivo vigiar, exclusivamente, os casos graves de gripe admitidos em UCI. São excluídos outros casos, tais como os internados noutras unidades ou em enfermarias. Assim, estes resultados não refletem as hospitalizações por gripe em Portugal, consideradas numa forma geral, nem tampouco a totalidade dos casos de gripe mais graves. Acreditamos, no entanto, que podem ser interpretados como indicadores grosseiros da gravidade da gripe;
- A amostra de UCI que participa neste sistema foi selecionada por conveniência, pelo que a sua representatividade não está garantida. No

entanto, nela estão incluídas as UCI dos principais e maiores hospitais portugueses. Não foi encontrada informação sobre o nº de camas existentes por UCI nem tampouco sobre o nº de UCI no país. O nº total de camas vigiadas por este sistema é de cerca de 300, considerando-se que algumas poderão ser consideradas de cuidados intensivos ou intermédios, dependendo da situação. Saliente-se que este nº varia ao longo das semanas, uma vez que nem todas as ICU reportam todas as semanas. Assim, para garantir maior rigor na estimativa da proporção de casos admitidos com gripe, em cada semana, nas UCI, o denominador utilizado resultou do somatório do nº de camas das UCI que, de facto, responderam, reportando zero ou mais casos;

- Uma vez que apenas os casos confirmados laboratorialmente foram reportados, os resultados obtidos poderão estar enviesados. De facto, a suspeita de gripe pode ser mais forte em doentes jovens, com quadros graves, do que nos mais idosos; e também depende dos tipos de vírus circulantes em cada época, que podem afetar de forma diferente os mais jovens quando comparados com os mais idosos. Até ao momento não foram recolhidos dados sobre os resultados laboratoriais negativos mas a questão será equacionada num futuro próximo uma vez que esses dados poderão ser importantes;
- Os dados recolhidos permitem estimar a taxa de letalidade da gripe na UCI mas não após a alta da UCI. Este facto pode subestimar a taxa de letalidade da gripe pelo que se considera uma limitação do estudo;

- Considerando o número reduzido de casos os resultados seguintes desta deverão ser interpretados com cautela.

6.5.2. Resultados

Verificou-se que a época de gripe 2013-2014 em UCI foi cerca de 3 semanas mais “precoce” do que a anterior.

Tal como se verificou na comunidade, o vírus prevalente foi o A(H1N1)pdm09, identificado em mais de 80% dos doentes. Não foi possível obter informação laboratorial sobre o subtipo do vírus, pelo que, no futuro dever-se-á garantir o envio da informação laboratorial completa.

A percentagem de casos com mais de 65 anos de idade foi 25%, um pouco mais do dobro da que foi estimada na comunidade (11,7%)³³. Esta diferença pode ser parcialmente explicada pelo facto da existência de doença crónica subjacente ser mais frequente entre os mais idosos e poder contribuir para o agravamento da situação clínica do doente, requerendo hospitalização.

O grupo etário melhor representado foi o de 45-64 anos (50%), mais elevado do que a percentagem de 40,1% encontrada pelo sistema inglês³⁴ (assumindo-se, sem certezas, que a metodologia e os procedimentos para admissão dos doentes em ambos os sistemas é igual).

Mais de 72% dos doentes tinha, pelo menos, uma doença crónica subjacente que poderá ter contribuído para agravar a gripe. A mais frequente foi a doença cardíaca crónica seguindo-se-lhe a respiratória. A presença de doença cardíaca crónica (34,6%) foi mais frequente em 2013-2014 do

que durante o período da pandemia em Portugal (20,7%)³⁵.

A maior parte dos doentes não estava vacinada contra a gripe. Apesar de mais de 72% ter doença crónica subjacente, apenas 3,8% tinham sido vacinados contra a gripe sazonal. Estima-se que a vacina contra a gripe previna anualmente milhares de gripes e de hospitalizações^{33,36,37}.

Quase todos os doentes (96,8%) fizeram terapêutica com oseltamivir³⁸.

Cerca de 70% dos doentes foram submetidos a ventilação mecânica invasiva e 8,4% tiveram suporte de ECMO. Em Portugal, durante a pandemia de 2009, quase todos os doentes falecidos (supostamente os casos mais graves), tinham sido previamente submetidos a ventilação mecânica invasiva e apenas 2,4% tinham tido suporte de ECMO.

Salientamos que a proporção de doentes que tiveram suporte de ECMO pode estar sobreavaliada. De facto, considerando que, em Portugal, apenas 3 hospitais dispõem de ECMO e todos eles participam neste sistema de vigilância, podemos presumir que todos os casos de ECMO a nível nacional foram reportados, apesar de não terem sido reportados todos os casos admitidos em UCI. Também por esta razão as estimativas apresentadas deverão ser cuidadosamente interpretadas.

6.5.3. Óbitos e Taxa de Letalidade

Treze doentes morreram durante a estadia na UCI, estimando-se a taxa de letalidade em 12,1%.



Verificou-se que 50% dos óbitos ocorreu em doentes com idades compreendidas entre 45 e 64 anos. Esta proporção é semelhante à que foi estimada em Portugal, durante a pandemia, no mesmo grupo etário (46,8%)³⁵

Salienta-se a ausência de dados históricos sobre letalidade em UCI, publicados, para comparação. Note-se que esta estimativa se refere a óbitos ocorridos apenas durante a hospitalização na UCI e que poderão ter ocorrido mais óbitos após a alta da UCI ou transferência para enfermarias.

O sistema poderá ser melhorado nas próximas épocas aumentando o número de UCI participantes e a inclusão de outras UCI pediátricas.

Parece pertinente e adequado conhecer o nº total de ICU bem como o número de camas dos serviços públicos e privados.

6.6. Agradecimento

Lista dos hospitais

- Centro Hospitalar Alto Ave (H. Guimarães)
- Centro Hospitalar Cova da Beira (H. da Covilhã)
- Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (H. São Francisco Xavier e H. Egas Moniz)
- Centro Hospitalar de S. João E.P.E
- Centro Hospitalar do Algarve (H. do Barlavento Algarvio)
- Centro Hospitalar do Médio Tejo (Hospital de Abrantes)

- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E. (H. S. José, H. Curry Cabral, H. Capuchos, H.D. Estefânia e H. Sta. Marta)
- Centro Hospitalar Lisboa Norte E.P.E (H. Santa Maria e H. Pulido Valente)
- Centro Hospitalar Tondela Viseu (H. S. Teotónio)
- H. Cuf Descobertas
- H. de Cascais Dr. José de Almeida
- H. Distrital de Castelo Branco
- H. do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada
- H. do Litoral Alentejano
- H. Prof. Doutor Fernando Fonseca |
- H. Vila Franca de Xira

Os autores agradecem à equipa de especialistas do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge a participação nesta vigilância.

7

Discussão e Conclusões



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014



Na época de vigilância 2013/2014 a atividade gripal foi moderada com taxa de incidência máxima de 88,3 casos de SG por 100 000 habitantes na semana 4/2013. o período epidémico teve a duração de 6 semana (entre as semanas 2/2013 e 8/2013). Os vírus que predominantemente circularam foram os vírus influenza do tipo A. Os vírus influenza dos subtipos A(H1)pdm09 e A(H3), co-circularam durante a época e foram detectados em circulação simultânea no decorrer de praticamente todo o inverno. Os vírus do tipo B foram detetados em pequeno número e de forma esporádica, principalmente na fase final da época de gripe. Durante o inverno foram também identificados outros vírus respiratórios em casos de SG. O vírus hRV e o RSV foram os mais frequentemente detetados, o hRV durante todo o inverno e o RSV no período epidémico da gripe. Foram detetados casos de infeção respiratória grave em unidades de cuidados intensivos, pela Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, e pela componente do PNVG de vigilância da gripe em UCI, especialmente associados ao vírus influenza A(H1)pdm09.

A análise virológica permitiu a identificação da co-circulação dos dois subtipos do vírus influenza do tipo A: A(H1)pdm09 e A(H3) que predominaram relativamente aos vírus tipo B. Foram identificados 460 (98,5%) vírus do tipo A, sendo que 279 (32%) vírus pertenciam ao subtipo A(H1)pdm09 e 181 (21%) ao subtipo AH3. Foram detetados casos esporádicos de influenza do tipo B: 6 (0,7%) da linhagem Yamagata e 1 (0,1%) da linhagem Victoria. A circulação dos (sub)tipos do vírus da gripe em Portugal está em concordância com os vírus detetados na maioria dos países da região Europa, na época 2013/2014.²⁵

A percentagem mais elevada de casos de gripe foi verificada no grupo etário dos jovens e adultos com idade compreendida entre os 15 e os 44 anos (57,0%; 231/405). O vírus influenza A(H1)pdm09 e A(H3) foram encontrados em todos os grupo etários.

No grupo de mulheres grávidas, 58,8% foram casos de infeção pelo vírus da gripe, estando os vírus A(H1)pdm09 e A(H3) presentes em 47,1% e 11,8% dos casos, respectivamente. Foram igualmente detetados outros agentes virais respiratórios associados aos casos de SG em grávidas, sendo os vírus RSV, hMPV e hRV, os detetados com maior frequência.

Em cerca de 50% dos doentes que referiram doença crónica cardio-vascular, obesidade, diabetes e doença respiratória crónica, foi confirmado laboratorialmente a infeção pelo vírus da gripe. Foi no grupo dos doentes com obesidade que a percentagem de vírus da gripe detetados foi mais elevada (66,7%).

Dos sintomas/sinais analisados, o mal estar, as cefaleias, as mialgias, a tosse e os calafrios apresentaram um risco aumentado de confirmação laboratorial de um caso de gripe. A presença de tosse e calafrios está igualmente associada a um maior risco para a confirmação laboratorial de infeção pelo vírus da gripe A(H1)pdm09. Já uma infeção pelo vírus A(H3) está significativamente associada às cefaleias, mialgias e calafrios.

Na população estudada, a proporção de casos vacinados foi reduzida (10,7%), nos 83 casos com diagnóstico laboratorial, foram detetados 31 (37,3%) casos de infeção pelo vírus da gripe,



considerados falhas da vacina antigripal, 17 das quais associadas ao vírus influenza A(H1)pdm09 e 14 ao A(H3). A maior percentagem de falhas da vacina em indivíduos imunizados ocorreu no grupo etário dos 45 aos 64 anos (46,2%), estando estes associados essencialmente a casos de infecção pelo vírus A(H1)pdm09.

Os antivirais foram prescritos em 89 casos de SG, dos quais apenas 41 (46,1%) vieram a revelar-se positivos para a pesquisa do vírus da gripe. Os casos de gripe com prescrição de antiviral foram detetados com maior frequência no grupo etário dos 15-44 anos de idade (51,2%) e o vírus influenza A(H1)pdm09 foi o detetado em mais elevada percentagem (30/41; 73,2%).

A administração de antivirais deve seguir critérios bem definidos e de acordo com as recomendações da DGS³⁹ para evitar situações de administração indevida com o conseqüente risco de indução de diminuição de suscetibilidade no vírus influenza. As estirpes do vírus influenza A(H1)pdm09, A(H3) e B estudadas revelaram na sua maioria ser susceptíveis aos antivirais oseltamivir e zanamivir. A elevada diminuição da suscetibilidade ao oseltamivir verificou-se numa estirpe do vírus influenza A(H1)pdm09, detetada num doente com doença crónica imunossupressora e a realizar terapêutica com oseltamivir.

Foi efectuado o diagnóstico diferencial de vírus respiratórios nos casos de SG analisados laboratorialmente com resultado negativo para o vírus da gripe. Em 668 (77%) foi possível identificar pelo menos um dos agentes virais pesquisados, incluindo os vírus influenza. O hRV circulou ao longo de todos os meses de inverno. O vírus RSV

foi detetado num número elevado de casos e a sua circulação sobrepõem-se em muito com a epidemia da gripe. O hMPV e o hCoV foram igualmente detetados no início da epidemia da gripe, mas a circulação do hMPV prolongou-se para além do período epidémico da gripe.

A percentagem de casos de SG positivos foi mais elevada nas crianças com idade inferior a 4 anos (95%, 57/60) sendo o RSV o agente mais frequente detetado e responsável pelas infecções respiratórias em 21,7% dos casos. À exceção das crianças até aos 4 anos, o vírus respiratório mais detetado para além do vírus influenza foi o hRV, sendo de destacar a frequência mais elevada nas crianças entre os 5 e 14 anos (10,6%; 9/85) e nos indivíduos com idade igual ou superior aos 65 anos (11,2%; 11/98).

O estudo dos sinais/sintomas para os vírus respiratórios revelou que a dificuldade respiratória tem uma associação significativa com a infecção por RSV e uma probabilidade muito baixa de estar associada à infecção pelo vírus influenza, particularmente do subtipo A(H3). A dor de garganta, por sua vez, indica um risco aumentado de confirmação laboratorial de um caso de hRV.

A Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe assume desde 2009 um importante papel na vigilância da gripe a nível nacional, particularmente em casos de infeção respiratória grave, com internamento hospitalar. Na época 2013/2014, o maior número de casos de gripe foi detetado entre janeiro e fevereiro, sendo mais frequente o vírus influenza do tipo A. A maioria dos casos de gripe foi observado nos grupos etários dos 15 aos 64 anos.



O maior número de casos notificados pela Rede Laboratorial encontrava-se em ambulatório (n=1049), sendo também notificados casos em situação de internamento hospitalar (n=998) e de internamento em Unidades de Cuidados Intensivos (n=624). Os vírus influenza A(H1)pdm09 e A(H3) foram detetados em todas as valências hospitalares. No entanto o número de vírus influenza A(H1)pdm09, é mais elevada em UCI, quando comparado com o ambulatório e internamento, e está essencialmente associado a infeção nos indivíduos com idade entre os 45 e os 64 anos. A maior percentagem de vírus influenza A(H3) caracterizados foi detetada nos casos de internamento.

O diagnóstico laboratorial de outros agentes respiratórios realizado pela Rede Laboratorial revelou em 80% dos casos a deteção de pelo menos um agente de doença respiratória. O vírus sincicial respiratório (RSV), as bactérias, os picornavírus (hRV/hEV) e o metapneumovirus humano (hMPV) foram os agentes respiratórios mais frequentemente detetados.

As estirpes do vírus influenza A(H1)pdm09, A(H3) e B, isoladas em cultura celular, apresentam elevada homologia com as estirpes incluídas na vacina antigripal da época 2013/2014 (A/California/7/2009 para o vírus A(H1)pdm09, A/Texas/50/2012 para os vírus A (H3) e B/Massachusetts/2/2012 para os vírus do tipo B). Apenas foi caracterizado um vírus do tipo B da linhagem Victoria que se revelou semelhante à antiga estirpe vacinal B/Brisbane/60/2008, actualmente não representada na composição da vacina antigripal.

A análise genética, relativa à subunidade HA1 do gene da hemaglutinina, revelou que os vírus in-

fluenza A(H1)pdm09 caracterizados geneticamente pertencem ao subgrupo genético 6B, o qual integra o grupo genético 6, representado pela estirpe de referência A/St. Petersburg/27/2011. Os vírus influenza A(H3), pertencem ao grupo genético 3C (subgrupos genéticos 3C.3 e 3C.2) representado pela estirpe vacinal A/Texas/50/2012. Os vírus B/Yamagata detetados distribuíram pelos grupos genéticos 2 e 3, representados pelas estirpes B/Massachusetts/02/2012 e B/Wisconsin/1/2010, respetivamente.

O estudo da susceptibilidade do vírus influenza A e B aos antivirais inibidores da Neuraminidase revelou, que a maioria das estirpes analisadas são susceptíveis ao oseltamivir e ao zanamivir. Foi identificado um vírus influenza com uma elevada redução da suscetibilidade ao oseltamivir, portador da substituição H275Y no gene da neuraminidase. O doente apresentava doença respiratória grave, encontrava-se a fazer tratamento com oseltamivir e era portador de doença crónica imunossupressora.

Durante o período de vigilância da gripe não se observaram excessos de mortalidade por “todas as causas”.

Na vigilância dos casos confirmados de gripe admitidos em UCI durante a época 2013-2014 foram reportados cento e sete casos de gripe (107) em vinte e nove Unidades de Cuidados Intensivos, incluindo três pediátricas, pertencentes a 23 hospitais, num total de cerca de 300 camas. A proporção de admissões por gripe em UCI foi mais elevada na semana 3 de 2014. O vírus prevalente foi o A(H1)pdm09, identificado em mais de 80% dos doentes. Apenas 3,8% tinham sido vacinados contra a gripe sazonal.



Mais de 72% dos doentes em UCI tinha, pelo menos, uma doença crónica subjacente que poderá ter contribuído para agravar a gripe. A mais frequente foi a doença cardíaca crónica, seguindo-se-lhe a doença respiratória. Quase todos os doentes (96,8%) admitidos fizeram terapêutica com oseltamivir. Ocorreram 13 óbitos durante o internamento na UCI, estimando-se a taxa de letalidade em 12,1%, tendo 50% ocorrido em doentes com idades compreendidas entre 45 e 64 anos.

8

Comentário Final



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014



Todos os Sistemas de Vigilância devem obter e disponibilizar informações o mais precisas possível, de modo a poderem contribuir para a aplicação de medidas de controlo. 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 actual 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 uma forma de ultrapassar as limitações acima identificadas constituindo assim 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 SG, 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 as precauções daí decorrentes.

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.

Para tal são complementares a este PNVG a componente de vigilância da gripe em unidades de cuidados intensivos, coordenada pela DGS e a RPLDG tendo como objetivo comum a caracterização, de forma mais completa, da epidemiologia da gripe cujos resultados são publicados semanalmente no Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe¹⁰.

Assim através desta integração o PNVG permitiu descrever de um modo adequado a atividade gripal em Portugal na época de 2013/2014 assim como outras infecções respiratórias superiores relevantes.



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014

9

Anexos



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014



9.1. Nota Metodológica

9.1.1. Definição de Epidemia de Gripe e dos Indicadores de Atividade Gripal, Período de Vigilância e Variáveis estudadas

Epidemia de Gripe

Para a análise das epidemias de Gripe é utilizada uma área de atividade 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 20) das taxas de incidência inferiores a 50 casos por 100 000 habitantes, Este valor limite (50/105) foi estabelecido pela relação entre a frequência da distribuição semanal das taxas de incidência durante 10 anos e a análise da média dos vírus detetados no mesmo intervalo de tempo.^{40, 41}

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

Indicadores de Atividade Gripal

Os indicadores de atividade 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 atividade gripal na mesma população.⁴²

Indicadores de Intensidade da Atividade Gripal

A intensidade da atividade 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 atividade basal, e número e tipo de vírus influenza detetados em circulação).

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

Baixa – taxa de incidência abaixo ou na área de atividade basal;

Moderada – nível usual de atividade gripal associado à presença de vírus influenza e correspondendo a uma taxa de incidência provisória de Síndrome Gripal inferior ou igual a 120 / 105;

Alta – nível elevado de atividade gripal associado à presença de vírus influenza e correspondendo a uma taxa de incidência provisória de Síndrome Gripal superior a 120 / 105.

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 dis-



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

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

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

Atividade 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 atividade basal. Em algumas regiões a taxa de incidência pode manter-se abaixo da área de atividade basal.

Atividade 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 atividade basal.

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 39/2012 e 20/2013.

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.

9.1.2. 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 ≤ 12 h;
- Tosse;
- Arrepios;
- Febre ($\geq 37^\circ\text{C}$);
- 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).¹¹

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 detetado a ocorrência de casos (de facto, há todas as semanas um certo número de médicos que não está em atividade, devido a doença, férias, formação, etc).

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 atividade 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:

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

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 Gripal¹⁰, divulgado no site do Instituto Nacional de Saúde, acessível no endereço www.insa.pt.

9.1.3. 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 cada um dos sinais/sintomas entre os casos de gripe e os casos de síndrome gripal negativos. Foram calculadas odd ratios brutas por regressão logística e os respectivos intervalos de confiança a 95%;

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



9.2. Quadro I - Lista dos Médicos e das Unidades de Saúde participantes no PNVG no contexto da Rede Médicos-Sentinela, na época 2013/2014

Nomes a negrito indicam participantes que efectivamente reportaram informação durante a época; (*) indicam participantes que além das notificações clínicas de Síndrome Gripal efectuaram a recolha de exsudados para análise laboratorial.

Região de Saúde	Médico Sentinela	Unidade de Saúde
Norte	João Dinis	USF Novocuidar
	Francisco Fachado Gonzalez (*)	USF Gualtar
	Artur Freitas (*)	CS Braga - USF Maxi Saude
	Rui Tiago Aguiar Cardoso	USF Carvalhosa - Porto
	Sérgio António Sousa Vieira (*)	USF Além d'Ouro
	Maria Elvira Pinto Costa Silva	CS Barão do Corvo
	Fernando Ferreira	USF Sto. André de Canidelo
	José Armando Baptista Pereira (*)	USF Baltar
	Joaquim Baptista da Fonseca	CS Sta. Marta de Penaguião
	Maria da Conceição Fraga Costa	CS Peso da Régua
	João Horácio Medeiros (*)	USF Fénix
	Margarida Conceição Reis P. Lima	USF Gualtar
	José Rui Caetano	USF Gualtar
	Helena Ferreira	CS Barcelos - USF Sto. António
	Alzira Florinda C. Alves Gomes	USF Além d'Ouro
	Paulo Santos	USF S. João do Porto
	Luís Carlos Marques Viana Jorge	ACES Porto Ocidental - USF Rainha D. Amélia - CS Batalha
	Jonathan Pinheiro dos Santos	ACES Tâmega II - Vale de Sousa Sul - USF Terras de Souza - CS Paredes
Maria José Ribas	ACES Porto Ocidental - USF Garcia de Orta	
Centro	Maria Manuela Moreira Sucena Mira (*)	CS Águeda - Ext. Aguada de Cima
	Ana Maria da Conceição Ernesto (*)	CS Mealhada
	Rosa Maria Ferreira da Costa	CS Oliveira do Bairro - UCSP 2 - Extensão da Palhaça
	Fernan da Amaral	CS S. Miguel
	José Augusto Rodrigues Simões	CS Cantanhede
	Aldora Firmo	USF Vitasaurium - CS Soure Cruz Nova
	Rui Artur Silva Nogueira (*)	CS Norton de Matos
	Maria Helena Sequeira (*)	CS Tábua - UCSP Tábua
	Nuno Pina	CS Tábua - UCSP Tábua
	Ana Maria Rodrigues Barros (*)	CS Dr. Gorrão Henriques - USF Cidade do Lis
	Lia Martins Ferreira Cardoso (*)	CS Viseu - Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados
	Cristina Sousa Castela	CS Tarouca
	Elisa Maria Bento da Guia (*)	CS Moimenta da Beira
	José António Nunes de Sousa	USF Famílias
	Rui Manuel Tabora Gonçalves	CS Pinhel - Ext. Freixedas
Luís Miguel Rodrigues Nogueira	ULS Guarda - CS Seia	
Sara Marques	ACES Dão Lafões - UCSP Tomaz Ribeiro - CS Tondela	
Lisboa e Vale do Tejo	Olga Xavier da Rocha	USF Emergir
	Vitor Manuel Borges Ramos (*)	USF Marginal
	Vera Gaspar Costa	USF Monte da Lua
	Paulo Goucha	USF Gerações - CS Benfica
	Daniel Pinto	USF S. Julião - CS Oeiras
Filomena Maria Lima Monteiro	USF ARS Médica	

Continua →



Região de Saúde	Médico Sentinela	Unidade de Saúde
Alentejo	António João Passão Lopes (*)	Évora - Unidade de Saúde Portas de Avis
	João Adélio Trocado Moreira (*)	CS Avis
	Rui Pereira Alves Brás	CS Castelo de Vide
	Isabel Taveira Pinto	CS Ponte de Sôr
	Zaida Leal Alves	CS Santiago do Cacém
	Graça Pacheco Coito	CS Grândola
	Maria Celestina Ventura	CS Sines
	Anne Paula Lemaire (*)	CS Sto. André - Ext. Santiago Cacém
	Elsa Colaço Alcantra Melo	USF Eborae
	Algarve	Maria José Salgueiro (*)
Madeira	Maria Filomena Mina Henriques	CS Sto. António da Serra
	Marília Vasconcelos Jardim Fernandes	CS S.Roque

9.3. Quadro II - Lista dos Médicos e Unidade de Saúde participantes no PNVG, no contexto do Projecto EuroEVA, na época 2013/2014

Nomes a negrito indicam participantes que efectivamente notificaram casos e recolheram exsudados da nasofaringe para análise laboratorial; (*) indicam participantes pertencentes à Rede Médicos-Sentinela.

Região de Saúde	Médico participante	Unidade de Saúde
Norte	Berto Moreira Ferreira Gomes	USF Baltar
	Margarida Barbosa	CS Vizela - USF Physis
	Henrique Alcino Machado	CS Vizela - USF Physis
	Maria Elvira Pinto Costa Silva (*)	USF Arco do prado
	Fernando Ferreira (*)	USF Stº André do Canidelo
	Alexandra Nunes de Sousa	CS Matosinhos
	José Armando Baptista Pereira (*)	USF Baltar
	Maria da Conceição Fraga Costa (*)	CS Peso da Régua
	João Horácio Medeiros (*)	USF Fénix
Centro	Maria Manuela Moreira Sucena Mira (*)	CS Águeda - Ext. Aguada de Cima
	Ana Maria da Conceição Ernesto (*)	CS Mealhada
	Fernando Manuel Oliveira Fardilha	USF Barrinha - CS Ovar
	João Pinheiro	USF Beira - Douro - Polo de Melres
	Marília José Pereira Diogo	USF Barrinha - CS Ovar
	Pedro Roque	USF Beira - Douro Polo Rio Mau
	Sara Santiago	CS Oliveira de Azeméis
	Rita Xavier	USF Beira - Douro - Polo de Melres
	José Augusto Rodrigues Simões (*)	USF Marquês de Marialva - CS Cantanhede
	Aldora Firmo (*)	USF VitaSaurium - CS Soure
	Rui Nogueira (*)	CS Norton de Matos
	Nuno Pina Soares (*)	CS Tábua
	Maria Manuel Marques Açafrão	CS Doutor Arnaldo Sampaio - Ext. Maceira
	Lia Cardoso (*)	CS Viseu I
	Sara Bento Silva Marques (*)	CS Tondela
	Fabiana Reis Paulo	CS Sátão
Rogério Gaspar	UCSP Juíz de Fora - Pólo de Espinho	

Continua →



Região de Saúde	Médico participante	Unidade de Saúde
Lisboa e Vale do Tejo	Cecília Teixeira (*)	USF Gama - CS Torres Vedras
	Maria Teresa Vieira Libório (*)	USF S. Julião - CS Oeiras
	Vera Gaspar Costa (*)	USF Monte da Lua
	Paulo Goucha (*)	USF Gerações
	Daniel Pinto (*)	USF S. Julião - CS Oeiras
	Guilherme Ferreira	USF Monte Pedral
	Hermínia Jesus Soares Nascimento	CS Linda - a - Velha
	Luísa Santos	USF Monte Pedral
	Marta Cardoso	USF Monte Pedral
	Sílvia Gonçalves	USF Monte Pedral
	Cristina Silveira	USF São João da Talha
	Ana Raimundo	Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados Arcena
	Alentejo	Carina Freitas
Margarida Brito		CS Beja
António João Passão Lopes (*)		USF Sol
João Adélio Trocado Moreira (*)		CS Avis
Isabel Taveira Pinto (*)		CS Ponte de Sôr
Casimiro Bonmatí		CS Elvas
Zaida Leal Alves (*)		CS Santiago do Cacém
António Mendes da Luz		CS Portalegre - USF Portus Alacer
Joaquim Toro		CS Santiago do Cacém
Algarve	Maria José Salgueiro (*)	CS Vila Real de Santo António
Madeira	Filomena Mina (*)	CS Santo da Serra - Machico

9.4. Quadro III - Lista dos Serviços de Urgência, e de interlocutores nesses serviços, que participaram no PNVG na época 2013/2014, no âmbito da Rede de Serviços de Urgência

Nomes a negrito indicam Unidades de Saúde que efectivamente notificaram casos e enviaram exsudados para análise laboratorial.

Região de Saúde	Unidade de Saúde	Interlocutor
Norte	ULS de Matosinhos EPE - Hospital Pedro Hispano - Bloco de Partos	Pedro Tiago Silva
	H Sta. Maria Maior, EPE - Barcelos	Carla Costa, Conceição Sousa, António Rocha
	H Braga	Jorge Teixeira
	Unidade de Saúde Paulo Orósio - Serviço atendimento permanente Piso 0	Manuel José V.Ferraz Sepúlveda, Júlio Prieto
	ACES Alto Trás-os-Montes I - Nordeste - CS Miranda do Douro	Albino Armando Martins Parreira
	H S. João, EPE	Ana Claudia Carvalho
	H Joaquim Urbano - Serviço Pneumologia	José Pinheiro Braga
	USF Porto Douro - Ordelo	Emília Peneda
	ULS Matosinhos, EPE	Lídia Alves, Arlindo Cruz, Vasco Soares
	CH Tâmega e Sousa, EPE - Unidade Padre Américo (Penafiel)	Rui Lopes
	ACES Tâmega III - Vale do Sousa Norte, CS Paços de Ferreira	Fernando António de F. B. Diniz
	CH Porto, EPE - Hospital Sto. António	Pedro Braga Correia de Sá Leuschner
	ACES Grande Porto IX - Espinho/Gaia	Cândida Santos
	CH Tâmega e Sousa, EPE - Unidade São Gonçalo - (Amarante)	Rui Lopes
	CS Montalegre	Joaquim Lopes Pires

Continua →



Região de Saúde	Unidade de Saúde	Interlocutor
Norte	ACES Douro I - Marão e Douro Norte - UCSP Sta. Marta Penaguião	Maria do Carmo Sousa Pinto
	ACES Douro I - Marão e Douro Norte - USF Fenix	João Horácio Medeiros
	Serviço de Urgência Básica Moimenta da Beira (SUB Mta Beira)	Elisa Maria Bento da Guia
	USCP Tabuaço	Pilar Sanjuan
	CH Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE	Fernando José Martins Próspero Luís
Centro	H Infante D. Pedro-Serviço Ginecologia/Obstetricia	Mário Oliveira, Maria José Almeida
	H de São Sebastião - CH entre Douro e Vouga - Serv. Obstreticia	Dina Costa
	CH Tondela - Hospital S. Teotónio - Dep. Obstetricia e Ginecologia	Helena Soalheiro
	H Infante D. Pedro, EPE - Aveiro	Filomena Freitas
	ACES Pinhal Interior Sul	Jorge Pintado Alves
	CH Cova da Beira, EPE	Vitor Branco
	CH Coimbra, EPE - H Geral, Serviço Pneumologia	Filipa Costa
	CH e Universitário Coimbra, EPE	Isabel Fonseca
	ULS Guarda, EPE - H Sousa Martins	Ana Paula Gonçalves
	H Sto. André, EPE - Leiria - Urgência Geral	Alcina Ponte
	H Sto. André, EPE - Leiria - Urgência Pediátrica	José Robalo
CH Oeste - H Caldas da Rainha	Luis Mascarenhas, Claudia Fernandes	
H S. Teotónio, EPE - Viseu - Urgência Geral	Miguel Sequeira	
Lisboa e Vale do Tejo	UCSP Odivelas A	Ana Botelho
	H Garcia de Orta, EPE	Maria Ester Casal
	CH Torres Vedras - Serviço de Urgência	Luis Mascarenhas, Claudia Fernandes
	ACES Lisboa Norte - UCSP Lumiar	Isabel Tavares, Aida Ferreira
	ACES Lisboa Norte - UCSP Sete Rios	Helder Pinto, Matilde Santos
	CH Lisboa Norte, EPE - H Sta. Maria, Urgência Geral	Maria Jesus Morgado
	CH Lisboa Central, EPE - H Dona Estefânia	José Cabral
	ACES Grande Lisboa IV - CS Oeiras	Sara Martins
	CH Lisboa Ocidental, EPE - H S. Francisco Xavier	Ludovina Castelo, Ana Ramos
	H Vila Franca de Xira	Filomena Esteves
	ACES Lisboa VI - Loures, CATUS Moscavide	Fernanda Costa
	USF Vale de Sorraia (CS Coruche)	Carlos Ceia
	H Distrital de Santarém, EPE	Sandra António
	USF Locomotiva Entrocamento	Marta Antunes, Sandra Pinto
	CH Medio Tejo- H Torres Novas; H Tomar e H Abrantes	Carlos Diogo Cortes
ACES Península de Setúbal III - Arco Ribeirinho (USF Lavradio)	Luiz Lains	
CH Setúbal, EPE	Ermelinda Pedroso	
Alentejo	CS Beja	Margarida Brito Rosa
	H José Joaquim Fernandes (Beja)	Catarina Serafim, Rosa Martins Mendes
	Serviço de Urgência Avançada de Moura	Maria José Araújo
	Serviço de Urgência Avançada de Serpa	Maria Lurdes Monge
	Serviço de Urgência Avançada de Castro Verde	João Libânio
	ACES Alentejo Central I - SUB do CS Estremoz	Manuel José Galego
	ACES Alentejo Central - SUB - CS Estremoz	Mohammad Barazi
	ACES Alentejo Central - SUB - CS Reguengos de Monsaraz	Carlos Costa
	ACES Alentejo Central - SUB - Montemor-o-Novo	Agostinho Simão
CS Avis	João Adélio Trocado Moreira	
Algarve	CH Barlavento Algarvio, EPE	Joaquim José Isidoro Duarte
Açores	CS Povoação	Adelino Dinis
	Unidade Genética e Patologia Moleculares-H Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPE	Luisa Mota Vieira, Mariano Eusébio Pacheco, Rita Cabral Veloso
	CS Vila Franca do Campo	Ana Rita Eusébio, Rosa Dinis
	CS Ponta Delgada	Ana Rita Eusébio
Madeira	H Dr. Nélio Mendonça	H Dr. Nélio Mendonça
	CS Machico	CS Machico
	CS Ribeira Brava	CS Ribeira Brava



9.5. Quadro IV - Lista dos Serviços de Obstetrícia, e de interlocutores nesses serviços, que participaram no PNVG na época 2013/2014, no âmbito da Rede Grávidas Gripe

Nomes a negrito indicam Unidades de Saúde que efectivamente notificaram casos e enviaram exsudados para análise laboratorial.

Região de Saúde	Instituição	Interlocutor
Norte	ULS Matosinhos EPE - Hospital Pedro Hispano - Bloco de Partos	Pedro Tiago Silva
Centro	H Infante D. Pedro - Serviço Ginecologia/Obstetrícia	Mário Oliveira; Maria José Almeida
	H de São Sebastião - CH Entre Douro e Vouga - Serv. Obstetrícia	Dina Costa
	CH Tondela - Hospital S. Teotónio - Dep. Obstetrícia e Ginecologia	Helena Soalheiro
Lisboa e Vale do Tejo	UCSP Odivelas A	Ana Botelho
	H Garcia de Orta, EPE	Maria Ester Casal

9.6. Quadro V - Lista das instituições membros da Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe que notificaram casos na época 2013/2014

Instituição	Participantes
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. - Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe e Outros Vírus Respiratórios	Raquel Guiomar, Pedro Pechirra, Patrícia Conde, Paula Cristóvão, Ana Carina Maia
Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E. - Hospital de Curry Cabral	Maria José Silvestre, Madalena Almeida Santos
Hospital de S. João, E.P.E.	Rita Mouro Pinto, Joana Sobrinho Simões, Maria do Maria do Rosário Costa, João Tiago Guimarães
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.	Graça Ribeiro, João Pereira -Vaz, Lurdes Correia
Hospital Central do Funchal, E.P.E.	Paula Luísa Fernandes, Graça Andrade
Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, E.P.E.	Luisa Mota Vieira, Rita Cabral Veloso, Raquel Moniz, Tânia Pereirinha
Hospital do Santo Espírito de Angra de Heroísmo, E.P.E.	Jácome Bruges Armas, Ana Rita Pimentel Couto, Marta Soares
Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E.P.E.	José Melo Cristino, Carlos Ribeiro, Dinah Carvalho, Raquel Barreto
Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E. - Hospital de Curry Cabral	Rita Côrte-Real, Paula Branquinho
Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.	Maria Helena Ramos, Ana Paula Castro
Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E.	Mário Cunha, Luís Martins
Centro Hospitalar da Cova da Beira, E.P.E.	Sofia Almeida
Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E.	Maria João Peres, Regina Viseu, Filipe Inácio



9.7. Quadro VI – Lista de médicos “pontos focais” das UCI que colaboraram na vigilância da gripe

Centro Hospitalar do Algarve, Hospital do Barlavento Algarvio
▪ Dr. Carlos Glória, Diretor da Unidade de Cuidados Intensivos
Centro Hospitalar do Alto Ave, Hospital de Guimarães
▪ Dra. Anabela Bártole - Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
▪ Dra. Paula Mota - Serviço de Patologia Clínica
Centro Hospitalar Cova da Beira, H. da Covilhã
▪ Dr. Vítor Branco, Serviço de Medicina Intensiva
▪ Dra. Sofia Isabel Aguiar Almeida, Laboratório de Patologia Clínica
Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada
▪ Dr. Dionísio Faria e Maia, Diretor do Serviço de Medicina Intensiva;
▪ Doutora Luísa Mota Vieira, Investigadora Principal e Chefe da Unidade de Genética e Patologia Moleculares
▪ Dra. Raquel Moniz, Técnica de Biologia;
▪ Tânia Pereirinha, Técnica de Biologia.
Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E.
▪ Dra. Conceição Botas – Diretora da Área da Urgência Geral e Cuidados Intensivos
▪ Dr. Luís Bento - Coordenador da Unidade de Urgência Médica (UUM), H. S. José
▪ Prof. Doutor Rui Moreno – Coordenador da Unidade de Cuidados Intensivos Neurocríticos (UCINC), H. S. José
▪ Dr. Vítor Lopes - Coordenador da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP 1), H.S. José/H. Capuchos
▪ Dr. Manuel de Sousa- Coordenador da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP 4), H. Sta. Marta
▪ Dra. Judite de Oliveira- Coordenadora da Unidade Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP 7), H. Curry Cabral
▪ Dra. Lurdes Ventura – Coordenadora da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente Pediátrica (UCIPP), H. D. Estefânia
▪ Dra. Rosa Barros – Diretora da Área de Diagnóstico Biomédico
▪ Dr. Carlos Flores – Responsável do Pólo da Área Biomédica
▪ Dra. Rita Corte-Real – Responsável da Biologia Molecular
Centro Hospitalar Lisboa Norte E.P.E
▪ Dr. Carlos França, Diretor do Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Santa Maria;
▪ Dra. Ana Margarida Santos, Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Santa Maria;
▪ Dr. Henrique Bento, Coordenador da Unidade de Cuidados Intensivo Médico-Cirúrgicos do Hospital Pulido Valente;
▪ Dr. Luís Telo, Coordenador da Unidade de Cuidados Intensivos Respiratórios do Serviço de Pneumologia II do Hospital Pulido Valente;
▪ Dr. Filipe Froes, Pneumologista da Unidade de Cuidados Intensivos Respiratórios
▪ Prof. Doutor Melo-Cristino, Diretor do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Sta. Maria;
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
Hospital de São Francisco Xavier
▪ Prof. Doutor Pedro Póvoa – Coordenador da Unidade de Cuidados Intensivos, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa
Hospital Egas Moniz
▪ Dr. Eduardo Monteiro
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
▪ Dr. João Paulo A. Sousa, Diretor da Unidade de Gestão Intermédia da Urgência e Cuidados Intensivos;
▪ Prof. Doutor Jorge Pimentel, Diretor do Serviço de Medicina Intensiva;
▪ Dra. Paula Coutinho, Coordenadora do Serviço de Medicina Intensiva – Hospital Geral;
Centro Hospitalar do Médio Tejo, Hospital de Abrantes
▪ Dr. Nuno Catorze
Centro Hospitalar de S. João E.P.E
▪ Prof. Doutor José Artur Paiva, Diretor da Unidade Autónoma de Gestão da Urgência e Medicina Intensiva;
▪ Dr. José Manuel Pereira, Serviço de Medicina Intensiva;
▪ Dra. Joana Sobrinho Simões, Serviço de Patologia Clínica, Laboratório de Biologia Molecular;
Centro Hospitalar Tondela Viseu (H. S. Teotónio)
▪ Dr. Eduardo Melo, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
Hospital de Cascais Dr. José de Almeida
▪ Dr. Armindo Ramos - Unidade de Cuidados Intensivos;
▪ Dra. Joana Selada, Laboratório Labco;

Continua →



Hospital Cuf Descobertas

- Dr. Paulo Pereira Gomes- Serviço de Medicina Intensiva

Hospital Distrital de Castelo Branco

- Dr. Nulita Lourenço

Hospital do Litoral Alentejano

- Dra. Dulce Pascoalinho, Serviço de Medicina Intensiva

Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

- Dr. Paulo Freitas, Diretor do Serviço de Medicina Intensiva
- Dra. Isabel Serra, responsável pela comissão de Controlo Hospitalar

Hospital de Vila Franca de Xira

- Dr. João Gonçalves Pereira, Serviço de Medicina Intensiva



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014

10

Referências



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014



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 Doutor Ricardo Jorge. 2006. Lisboa.
3. 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.
4. Decreto-Lei 271/2007, Diário da República, 1,ª série – N.º 143 – 26 de Julho de 2007.
5. Decreto-Lei 307/1993, Diário da República, 1,ª série-A – N.º 205 – 1 de Setembro de 1993.
6. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP (INSA) [internet]. MS - Rede Médicos-Sentinela [acedido em 10 Outubro 2014]. Disponível em: <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/Epidemiologia/Unidades/UnInstrObser/Paginas/MS.aspx>
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. Despacho nº 16548/2009, de 21 Julho, Diário da República, 2ª série, Nº 139: 28507. Rede de laboratórios para o diagnóstico da infeccao pelo virus da gripe A(H1N1)v. Disponível em: <http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/134FD47F-1DF8-48DB-8912-B64AC0F540D4/0/2850728507.pdf>
10. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge [internet]. Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe [acedido 10 Outubro 2014]. Disponível em: <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Documents/Gripe2.pdf>
11. 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_definition.aspx.
12. WONCA. Classificação Internacional de Cuidados Primários: ICPC-2, 2ª Edição, APMCG – Departamento editorial,1999. Lisboa.
13. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge [internet]. Vacinação antigripal da população portuguesa na época 2013-2014. Estudo na amostra ECOS [acedido 10 Outubro 2014]. Disponível em: <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/2327>
14. World Health Organization (WHO). WHO Regional Office for Europe guidance for sentinel influenza surveillance in humans. May 2011. Disponível em: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0/020/90443/E92738.pdf
15. World Health Organization (WHO). Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO Global Influenza Surveillance Network. 2011.
16. Direcção-Geral da Saúde [internet]. Orientação 012/2013 de 25/09/2013: Vacinação contra a gripe com a vacina trivalente para a época 2013/2014. [acedido 10 Outubro de 2014]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0122013-de-25092013.aspx>
17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Influenza virus characterisation, Summary Europe, July 2014. Disponível em:



- http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1155
18. Igarashi M, Ito K, Yoshida R, Tomabechi D, Kida H, et al. (2010) Predicting the Antigenic Structure of the Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Virus Hemagglutinin. *PLoS ONE* 5(1): e8553.
19. Lees W.D., Moss D.S., Shepherd A.J. A computational analysis of the antigenic properties of haemagglutinin in influenza A H3N2. *Bioinformatics* (2010) 26 (11): 1403-1408.
20. Wang Q, Cheng F, Lu M, Tian X, Ma J. Crystal Structure of Unliganded Influenza B Virus Hemagglutinin. *J. Virol.* March 15, 2008. 82:63011-3020
21. Wathen, M. W., Barro, M. and Bright, R. A. (2013), Antivirals in seasonal and pandemic influenza—future perspectives. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7: 76–80. doi: 10.1111/irv.12049
22. Okomo-Adhiambo M, Nguyen HT, Abd Elal A, Sleeman K, Fry AM, Gubareva LV (2014). Drug susceptibility surveillance of influenza viruses circulating in the United States in 2011-2012: application of the WHO antiviral working group criteria. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 8(2):258-65.
23. Pozo F et al. Guidance for clinical and public health laboratories testing for influenza virus antiviral drug susceptibility in Europe. *Journal of Clinical Virology*. 2013; 57: 5-12.
24. Okomo-Adhiambo M, Sleeman K, Lysén C, Nguyen HT, Xu X, Li Y, Klimov AI, Gubareva LV (2013). Neuraminidase inhibitor susceptibility surveillance of influenza viruses circulating worldwide during the 2011 Southern Hemisphere season. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7(5):645-58.
25. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Weekly Influenza Surveillance Overview, Surveillance Report, 23 May 2014. Disponível em: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1104
26. Abed Y, Baz M, Bovin G (2006). Impact of neuraminidase mutations conferring influenza resistance to neuraminidase inhibitors in the N1 and N2 genetic background. *Antiviral Therapy*, 11: 971-6.
27. Kiso M et al (2004). Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*, 364: 759-65.
28. Ferraris O, Lina B. Mutations of neuraminidase implicated in neuraminidase inhibitors resistance. *Journal of Clinical Virology*. 2008; 41:13-19.
29. Nogueira PJ, Machado A, Rodrigues E, Nunes B, Sousa L, Jacinto M, Ferreira A, Falcão JM, Ferrinho P. The new automated daily mortality surveillance system in Portugal. *Euro Surveill*. 2010;15(13);pii=19529. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19529>
30. Nunes B, Natário I, Carvalho ML. Time series methods for obtaining excess mortality attributable to influenza epidemics. *Stat Methods Med Res*. 2011 Aug;20(4):331-45. Epub 2010 Mar 8. PubMed PMID: 20212071
31. ECDC. Relatório epidemiológico anual 2011. (consultado 2014 ago 13). Disponível em: http://ecdc.europa.eu/pt/publications/Publications/1111_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf
32. Miquel Porta. Dictionary of epidemiology. Oxford University Press 2008. Fifth edition. (consultado 2014 ago 13). Disponível em: http://www.amazon.com/A-Dictionary-Epidemiology-Miquel-Porta/dp/0195314506#reader_0195314506
33. Kostova D, Reed C, Finelli L, Cheng P, Gargiullo PM, Shay DK, et al. Influenza illness and hospitalizations averted by influenza (consultado 2014 ago 13). Disponível em:



34. Bolotin S, Pebody R, White PJ, McMenamin J, Perera L, Nguyen-Van-Tam J, et al. A New Sentinel Surveillance System for Severe Influenza in England Shows a Shift in Age Distribution of Hospitalised Cases in the Post-Pandemic Period. *Plos One*. (consultado 2014 ago 13). Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0030279>
35. Froes F, Diniz A, Falcão I, Nunes B, Catarino J. Óbitos por gripe pandémica A (H1N1) 2009 em Portugal. Período de Abril de 2009 a Março de 2010. *Rev Port Med Int* 2010; 17(4). (consultado 2014 ago 13). Disponível em: http://www.spci.pt/Revista/Vol_17_4/Revista_SP_Ci_7_Dez_Artigo_PT.pdf
36. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013;310:1711-20. (consultado 2014 ago 13). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=1758749>
37. Neuzil KM. Influenza vaccination 2013-2014; achieving 100% participation. *JAMA* 2013; 310: 1681-2. (consultado 2014 ago 13). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1758725>
38. Dutkowskí R. Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low- and high-risk patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 65: Pp. ii11-ii24. (consultado 2014 ago 13). Disponível em: http://jac.oxfordjournals.org/content/65/suppl_2/ii11.full
39. 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/iO12340.pdf>
40. 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
41. Rebelo-de-Andrade H. Aspectos epidemiológicos e virológicos da gripe em Portugal. Desenvolvimento de um sistema de vigilância [dissertação]. [Lisboa]: Universidade de Lisboa; 2001.
42. 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.



www.insa.pt



Programa Nacional de
Vigilância da Gripe _Época 2013/2014

_Departamento de Doenças Infecciosas

Instituto Nacional de Saúde *Doutor Ricardo Jorge*

Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal

Tel.: (+351) 217 519 200

Fax: (+351) 217 526 400

E-mail: ddi@insa.min-saude.pt

Centro de Saúde Pública *Doutor Gonçalves Ferreira*

Rua Alexandre Herculano, n. 321 4000-055 Porto, Portugal

Tel.: (+351) 223 401 100

Fax: (+351) 223 401 109

E-mail: inforporto@insa.min-saude.pt

Centro de Estudos de Vetores de Doenças Infecciosas

Doutor Francisco Cambournac

Av. da Liberdade, n. 5 2965-575 Águas de Moura, Portugal

Tel.: (+351) 265 938 295

Fax: (+351) 265 938 290

E-mail: cevdi@insa.min-saude.pt