



Observações

Boletim Epidemiológico

editorial

O Biobanco do INSA e a Investigação Epidemiológica

Os biobancos, definidos como a coleção, armazenamento, processamento e distribuição de material biológico humano e dos dados associados para fins de investigação (1), constituem uma ferramenta essencial para uma investigação epidemiológica de excelência, permitindo dissecar a associação entre o *background* genético, os estilos de vida e determinantes ambientais na prevalência, curso natural e resposta a tratamentos de várias doenças complexas. Como estes estudos carecem normalmente de potência estatística, torna-se necessária a colaboração entre múltiplos grupos de investigação, e esforços combinados para desenvolver biobancos de grandes dimensões, com o objetivo de promover estudos futuros. Neste sentido, os biobancos fornecem matéria-prima para alimentar projetos de investigação em áreas distintas, levando a progressos da investigação em saúde que permitem melhorar o diagnóstico, prevenção e tratamento da doença e avançar tanto na medicina personalizada como na saúde pública. Várias iniciativas recentes deste tipo ocorrem um pouco por todo o mundo, como é o caso do UK Biobank (2) que conta já com mais de meio milhão de amostras da população geral do Reino Unido, o Programa Nacional de Biobancos da Suécia (3), ou o Biobanco Nacional da Finlândia (4), que para além de amostras da população geral incluem também amostras de diferentes patologias como autismo, esclerose múltipla ou morte súbita.

Com o objetivo de contribuir para este esforço, o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, encontra-se neste momento a mobilizar recursos com vista a estabelecer um biobanco, o qual contará com milhares de amostras biológicas da população geral Portuguesa e com coleções de valor inestimável de doenças raras e doenças crónicas recolhidas pelos seus investigadores ao longo de vários anos. Estas amostras biológicas, colhidas de acordo com criteriosos padrões de qualidade, terão associadas uma extensa caracterização fenotípica incluindo diagnósticos, fatores de risco, parâmetros físicos e metabólicos (tais como a pressão arterial e o nível de glucose no sangue) ou qualquer outra informação clinicamente relevante, bem como dados associados a fatores comportamentais ou sociais. O biobanco obedecerá aos mais rigorosos requisitos éticos e legais, assegurando desta forma a confidencialidade e a privacidade dos participantes que confiarão o seu material biológico e informação associada ao biobanco do INSA.

Neste contexto, foi estabelecido um grupo de trabalho no início de 2012, o qual definiu um *roadmap* a seguir tendo em vista a implementação do biobanco, o qual contempla entre outros aspetos, os requisitos técnicos, o seu regulamento interno, os *Standard Operating Procedures* (SOP) e um estudo cuidado das complexas questões éticas e legais envolvidas, algumas das quais abordadas já por Ventura (2011)(5). Prevê-se que este *roadmap* esteja concluído durante 2013. → *continua*

Desta forma, colaborando com diversos consórcios internacionais, e utilizando métodos uniformes de colheita e análise de dados, poderemos contribuir de forma significativa para melhorar o conhecimento dos estados de saúde e doença da população portuguesa e da etiologia de diversas patologias, para desenvolvimento de novos alvos terapêuticos, e para o avanço da saúde pública.

Marta Barreto da Silva (Coordenadora do Grupo de Trabalho do Biobanco, INSA)

Referências bibliográficas:

- (1) Knoppers BM, Hudson TJ. The art and science of Biobanking. *Hum Genet.* 2011;130:329-332.
- (2) The UK Biobank [Em linha]. Disponível em: <http://www.ukbiobank.ac.uk/> [consult. 20-12-2012]
- (3) The Swedish National Biobank Program [Em linha]. Disponível em: <http://www.biobanks.se/> [consult. 20-12-2012].
- (4) The National Biobank of Finland [Em linha]. Disponível em: <http://www.nationalbiobanks.fi/> [consult. 20-12-2012]
- (5) Ventura, C. Biobancos e investigação genética: orientações éticas. Lisboa: INSA IP, 2011.

neste número

Editorial Marta Barreto da Silva p 01

Artigos Breves

1 Diagnóstico laboratorial de dengue no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge: casos autóctones na Madeira p 02
Mania João Alves, Fátima Amaro, Hugo Osório, Teresa Luz, Paulo Parreira, Líbia Zé-Zé

2 Ocorrência e avaliação da exposição a contaminantes químicos em alimentos para crianças p 03
Paula Alvíto, Carla Martins, Elsa Vasco, Mania João Barreira, Mania Antónia Calhau

3 Prevalência de Legionella nos sistemas de água p 04
Raquel Rodrigues, Carla Coelho, Filipa Ferreira, Cristina Pizarro

4 Análise de custo-benefício da farmacogenética na terapêutica com varfarina p 06
Ana Raimundo, Isabel Picanço, Marta Barreto da Silva, Astrid Moura Vicente

5 Evolução de casos de transmissão VIH da mãe ao filho em Portugal. p 08
Elizabeth Pádua, Catarina Almeida, Ivone Água-Doce, Baltazar Nunes, Helena Cortes Martins

6 Estudo da etiologia das infeções gastrointestinais agudas em crianças hospitalizadas na área de Lisboa p 11
I Costa, C Júlio, J Rodrigues, MJ Simões, J Machado, L Reis, K. Sarioglu, A Santos, A Marques, J Benoliel, C Correia, C Escobar, T Silva, B Costa, M Oliveira, P Correia, GC Ferreira, M J Brito, M Oleastro

7 Risco fetal de anomalias congénitas com base na idade materna em Portugal. p 13
Paula Braz, Ausenda Machado, Carlos Matias Dias

8 Base de dados internacional de variantes genéticas do gene MTM1: contributos para o perfil epidemiológico da miopatia miotubular. p 15
Jorge Oliveira, Márcia Oliveira, Rosário Santos

9 Avaliação da ingestão de micronutrientes em diabéticos tipo 2. p 17
Ana Valente, Manuel Bicho, Rui Duarte, João F. Raposo, Helena S. Costa

Notícias p 19





artigos breves_ n. 1

Diagnóstico laboratorial de dengue no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge: casos autóctones na Madeira

Maria João Alves¹, Fátima Amaro¹, Hugo Osório¹, Teresa Luz¹, Paulo Parreira¹, Líbia Zé-Zé¹

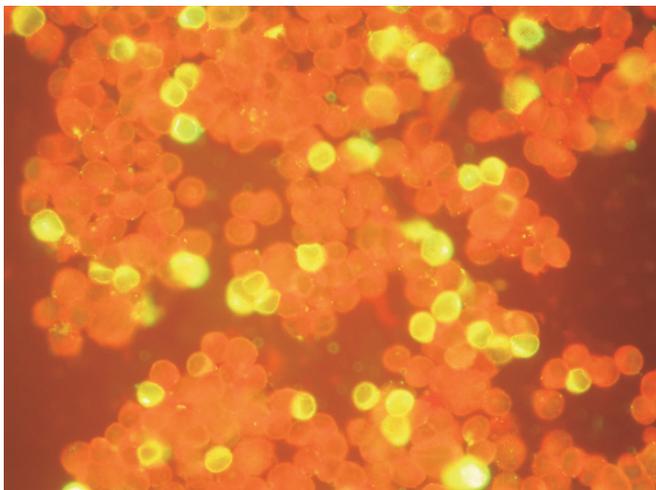
(1) Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas Doutor Francisco Cambournac. Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

_O vírus dengue é um flavivírus transmitido por mosquitos do género *Aedes*, nomeadamente *Aedes aegypti* e *Ae. albopictus*.

_São conhecidos quatro serotipos de vírus dengue, designados DEN-1, 2, 3 e 4, que provocam um vasto espectro de doença no homem, desde casos assintomáticos, à febre de dengue clássica e a casos mais severos (1). A recuperação de uma infeção implica imunidade permanente contra o serotipo envolvido, no entanto confere uma proteção parcial e transitória contra os outros três serotipos. Existe uma evidência clara que uma infeção por serotipo heterólogo resulta em casos mais graves de dengue (2).

_O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) realiza no Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas (CEVDI) o diagnóstico laboratorial de referência de dengue. Para o diagnóstico indireto são utilizadas técnicas de identificação de anticorpos IgG e IgM por Imunofluorescência *in house* (Figura 1), e anticorpos IgM por Imunofluorescência comercial (Euroimmun). O diagnóstico direto para a deteção do RNA viral é feito por técnica de transcriptase reversa em reação de polimerase em cadeia (RT-PCR) convencional (com utilização de *primers* genéricos para flavivírus (3,4) e, específico de dengue, RT-PCR Multiplex dirigido à região CprM) (5,6) e por RT-PCR em tempo real (7). → *continua*

Figura 1: Imagem de Imunofluorescência IgM *in house* positiva para dengue (CEVDI/INSA).



_Anualmente são identificados, no laboratório do INSA, cerca de duas dezenas de casos humanos de importação, com origem, sobretudo, no Brasil, Timor, Índia, Cabo Verde, México, Tailândia, Angola, Paquistão e Vietname.

_Devido à ocorrência recente de casos autóctones de febre de dengue na ilha da Madeira, o INSA realizou o diagnóstico laboratorial confirmatório em amostras de doentes e dadores de sangue enviados pelo Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal. Em doentes foram testadas por métodos indiretos 174 amostras de soro (79 positivas), por métodos diretos foram testadas 43 amostras de sangue total (15 positivas). Em dadores de sangue foram testadas 516 doações (407 do serviço de hemoimunoterapia e 109 do hospital) com identificação de 7 dadores de sangue, assintomáticos, infetados com vírus dengue.

_O laboratório identificou o agente etiológico do surto que está a ocorrer na Madeira como DEN1. A análise das sequências do genoma viral (454 nt) identificado indica 99% de semelhanças com o vírus DEN1 que circulou na Venezuela (2006-2007), Colômbia (2006-2009) e Roraima, norte do Brasil (2010). Conclui-se que o vírus de DEN1, detectado na Madeira, tem origem na América Latina, provavelmente na região do mar das Caraíbas.

_Desde o princípio de outubro até 9 de dezembro ocorreram 2050 casos de dengue na ilha da Madeira (8). Não foram identificados casos severos e o surto está tendencialmente a diminuir (9). O *European Center for Disease Control* (www.ecdc.europa.eu) e a Direção Geral de Saúde (www.dgs.pt) informam semanalmente sobre a evolução deste surto.

_Em casos de surtos de dengue, o laboratório tem um papel essencial para a deteção atempada dos primeiros casos de maneira a contribuir para a tomada de medidas de controlo vetorial, para a identificação exata do agente etiológico e da sua origem e para, no caso do laboratório de referência como o INSA, contribuir para a instalação de novas metodologias e controlo de qualidade em outros laboratórios.

Referências bibliográficas:

- (1) Horstick O, *et al.* Reviewing the development, evidence base, and application of the revised dengue case classification. *Pathogens and Global Health* 2012; 106: 294-101.
- (2) Halstead SB. Immunological parameters of togavirus disease syndromes. In *The togaviruses: biology, structure, replication* (Schlesinger RW, ed.). New York: Academic Press, 1980: 107-170.
- (3) Briese T, *et al.* Phylogenetic Analysis of a Human Isolate from the 2000 Israel West Nile virus Epidemic. *Emerging Infection Diseases*, 2002; 8: 528-531.
- (4) Briese T, *et al.* Identification of a Kunjin/West Nile-like flavivirus in brains of patients with New York encephalitis. *The Lancet*, 1999; 354: 1261-1262.
- (5) Lanciotti RS, *et al.* Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992; 30: 545-5.
- (6) Saxena P, *et al.* Development and Evaluation of one step single tube multiplex RT-PCR for rapid detection and typing of dengue viruses. *Virology* 2008; 30(5): 20.
- (7) Domingo C, *et al.* 2nd International external quality control assessment for the molecular diagnosis of dengue infections. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010; 4 (10):e833. doi:10.1371/journal.pntd.0000833
- (8) European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Outbreak of dengue in Madeira, Portugal. 2012 13 Dec. [Em linha]. Disponível em: http://ecdc.europa.eu/en/press/news/Lists/News/ECDC_DispForm.aspx?List=32e43ee8%2De230%2D4424%2Da783%2D85742124029a&ID=809&RootFolder=%2Fen%2Fpress%2Fnews%2FLists%2FNews [consult. 13-12-2012].
- (9) Direção-Geral da Saúde. Febre de Dengue [Em linha]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/?cn=683368347243AAAAA> [consult. 14-12-2012].



artigos breves_ n. 2

Ocorrência e avaliação da exposição a contaminantes químicos em alimentos para crianças

Paula Alvito, Carla Martins, Elsa Vasco, Maria João Barreira, Maria Antónia Calhau

Departamento de Alimentação e Nutrição, INSA.

A ingestão de alimentos contaminados representa uma importante via de exposição a riscos químicos, em particular, para as crianças. Os lactentes e as crianças jovens são mais susceptíveis às toxinas do que os adultos, devido ao menor peso corporal, maior taxa metabólica, menor capacidade de desintoxicação e devido ao desenvolvimento incompleto de alguns órgãos e tecidos, tal como, o sistema nervoso central (1). Neste âmbito, o DAN desenvolveu um estudo sobre a ocorrência de contaminantes químicos em alimentos para crianças, nomeadamente micotoxinas (patulina, aflatoxinas e ocratoxina A), nitratos e metais pesados (mercúrio total) em 143 amostras preparadas industrialmente, incluindo produtos de origem convencional e biológica, devidamente rotuladas para alimentação infantil e adquiridas entre 2007 e 2008, em Lisboa. A **Tabela 1** apresenta os resultados obtidos.

A patulina (PAT) foi quantificável em 5 das 76 amostras de purés à base de maçã (3) com teores inferiores ao valor legislado (2).

→ continua

A sua presença foi ainda determinada em sumos para consumo geral (também consumidos pelas crianças) sugerindo a necessidade de um controlo mais eficaz por parte das indústrias produtoras e uma seleção mais rigorosa das matérias-primas (3).

A aflatoxina M₁ (AFM₁) foi quantificável em 4, a aflatoxina B₁ (AFB₁) em 1 e a ocratoxina A (OTA) em 10 das 27 amostras de fórmulas infantis (leites em pó) e farinhas à base de cereais. Neste caso, os teores máximos também se situaram abaixo dos valores legislados (2).

A ocorrência simultânea de várias micotoxinas com possíveis efeitos cancerígenos (aflatoxinas e OTA) nas farinhas à base de cereais sugeriu a necessidade do desenvolvimento de estudos toxicológicos com vista ao estudo das suas interações nas misturas e implicações na saúde humana (4). Os nitratos foram quantificáveis em 53 das 79 amostras à base de vegetais, purés e sumos de maçã, apresentando uma amostra à base de vegetais (230 mg/kg) teor superior ao valor legislado (200 mg/kg) (5). A avaliação da exposição aos nitratos, efetuada com base nos dados de consumo de uma população de crianças alemãs (na ausência de dados de consumo da população infantil portuguesa), revelou um risco ocasional para crianças que consomem grande quantidade de produtos preparados à base de vegetais (5). Para confirmar esta situação, será necessário efetuar esta avaliação com base nos consumos reais da população portuguesa. A avaliação dos resultados sobre a ocorrência e avaliação da exposição a mercúrio total em alimentos infantis está em curso.

Tabela 1: Teores máximos de micotoxinas (patulina, aflatoxinas M₁ e B₁ e ocratoxina A) e nitratos em alimentos para crianças comercializados na cidade de Lisboa (n= 143).

Contaminante Químico	Teores máximos legislados (2)	Género alimentício	Nº total de amostras analisadas	Nº total de amostras positivas*	Teor máximo	Ref.
PAT (µg/Kg)	10	Sumos de maçã	10	0	0	(3)
		Purés à base de maçã	76	5	5,7	
AFM ₁ (µg/Kg)	0,25	Farinhas à base de cereais	20	3	0,023	(4)
		Fórmulas infantis	7	1	0,041	
AFB ₁ (µg/Kg)	0,1	Farinhas à base de cereais	20	1	0,009	(4)
		Fórmulas infantis	7	0	0	
OTA (µg/Kg)	0,5	Farinhas à base de cereais	20	8	0,212	(4)
		Fórmulas infantis	7	2	0,136	
Nitratos (mg/kg)	200	Sumos de maçã	10	3	29	(5)
		Purés à base de maçã	39	19	56	
		Produtos à base de vegetais	30	30	230	

(* com teores superiores ao limite de quantificação analítico: patulina 3,9 µg/kg, AFM₁ 0,014 µg/kg, AFB₁ 0,004 µg/kg, OTA 0,028 µg/kg e nitratos 10 mg kg⁻¹.)

Referências bibliográficas:

- (1) Vracko P, et al. Exposure of children to chemical hazards in food. European Environment and Health Information System. Geneva, World Health Organisation, 2007.
- (2) Comissão Europeia. Regulamento (CE) 1881/2006 de 19 Dezembro 2006. Jornal Oficial das Comunidades Europeias L364, 2006.
- (3) Barreira MJ, Alvito PC, Almeida CMN. Occurrence of Patulin in apple-based foods in Portugal. Food Chemistry. 2010;121(3):653-658.
- (4) Alvito PC, et al. Occurrence of Aflatoxins and Ochrotoxin A in Baby Foods in Portugal. Food Analytical Methods. 2010;3(1):22-30.
- (5) Vasco ER, Alvito P. Occurrence and infant exposure assessment of nitrates in baby foods marketed in the region of Lisbon, Portugal. Food Additives & Contaminants Part B. 2011;4(3): 218-225.



artigos breves_ n. 3

Prevalência de *Legionella* nos sistemas de água

Raquel Rodrigues, Carla Coelho, Filipa Ferreira, Cristina Pizarro

Departamento de Saúde Ambiental, INSA.

A *Legionella* é uma bactéria que está presente em ecossistemas naturais de água doce como rios, lagos e nascentes, e em sistemas de água artificiais como as redes de água predial, torres de refrigeração, instalações termais e jacuzzis, onde é capaz de se reproduzir a temperaturas entre os 20°C e os 45°C e sobreviver a temperaturas de 55-60°C. A facilidade com que a *Legionella* prolifera nos sistemas artificiais deve-se à existência de condições favoráveis ao seu desenvolvimento como temperaturas amenas, zonas de estagnação de água, aparecimento de sedimentos que suportam o microbiota como algas e protozoários, presença de cisteína, sais de ferro e de zinco (devido a fenómenos de corrosão) e matéria orgânica, levando à formação de biofilmes (1). Nestes sistemas de água a *Legionella* atinge concentrações muito mais elevadas do que no seu ambiente natural.

Esta bactéria pode provocar duas formas de doença: um estado febril designado por Febre de Pontiac ou uma pneumonia grave denominada por Doença do Legionário. A infeção transmite-se por inalação de aerossóis contaminados. A ocorrência de infeção depende da concentração e patogenicidade das estirpes implicadas e da suscetibilidade do hospedeiro. Os principais fatores de risco incluem a idade (superior a 50 anos), género (maior incidência no sexo masculino), fumadores, sistema imunitário comprometido e a existência prévia de doenças crónicas.

A partir de 1 de janeiro de 1999, a doença passou a ser de declaração obrigatória (2).

Em abril de 2004 foi criado o Programa de Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença dos Legionários. A componente laboratorial é coordenada pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), com a colaboração direta do Laboratório de Microbiologia do Hospital de Santa Cruz (HSC) e o Departamento de Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa (FCM-UNL) (2).

A presente análise pretende mostrar a distribuição desta bactéria nos sistemas artificiais de água de acordo com a sua proveniência e a sua distribuição por espécie (*Legionella pneumophila* e *Legionella spp.* não *pneumophila*) nas amostras analisadas.

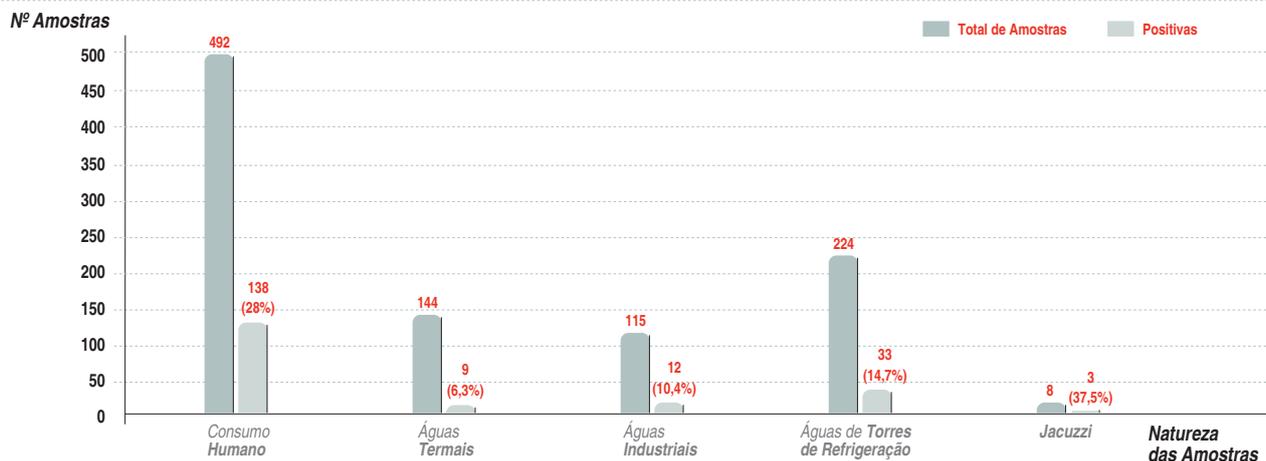
Os dados laboratoriais apresentados são provenientes das análises ambientais efetuadas pelos Laboratórios de Microbiologia de Águas do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (Lisboa e Porto), no âmbito do controlo de rotina, da Vigilância Sanitária e Inquéritos Epidemiológicos, no período de janeiro de 2010 a junho de 2012.

Os dados foram divididos em 5 grupos de acordo com a sua natureza: águas destinadas ao consumo humano, águas termais, águas industriais, águas de torres de refrigeração e jacuzzis. O principal ponto de amostragem da água de consumo humano foram os chuveiros, local de produção de aerossóis.

O método utilizado para a pesquisa, identificação e quantificação de *Legionella* foi baseado na Norma ISO 11731:1998.

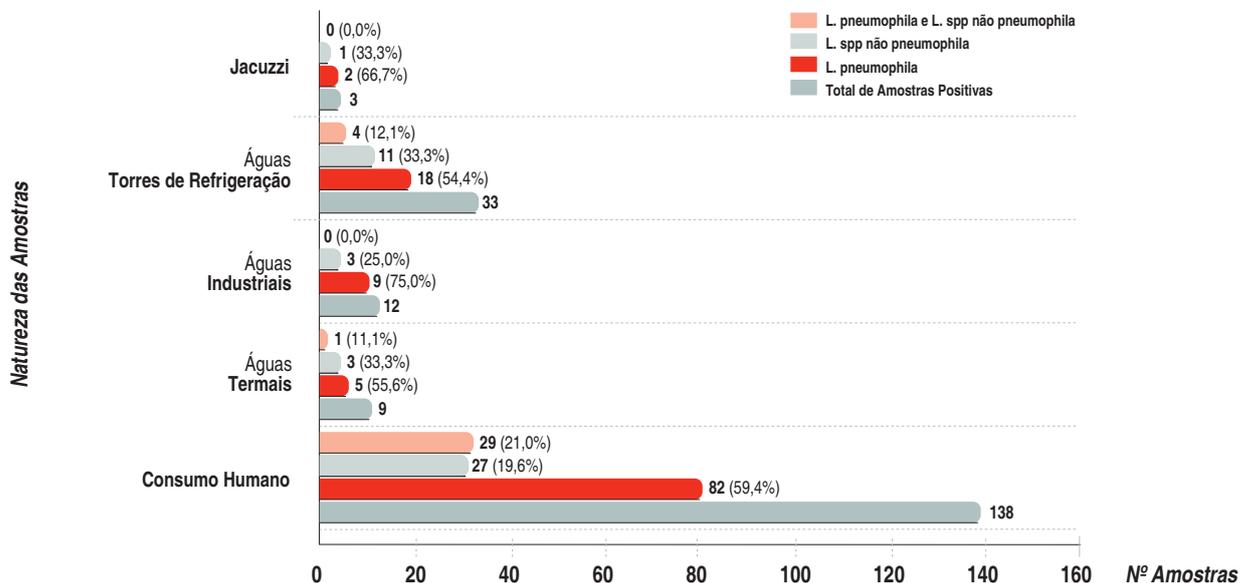
Foram analisadas 975 amostras, das quais 192 se revelaram positivas para *Legionella*. Nas restantes amostras não foi detetada a sua presença. → [continua](#)

Gráfico 1: Total de amostras analisadas (valor absoluto) versus total de amostras positivas (valor absoluto e percentagem) relativas aos cinco grupos analisados no período de Janeiro de 2010 a Junho de 2012.



artigos breves_ n. 3

Gráfico 2: Total de amostras positivas (valor absoluto) e por espécie identificada: *Legionella pneumophila*, *Legionella spp. não pneumophila* e ambas (valor absoluto e percentagem), relativas aos cinco grupos analisados no período de Janeiro de 2010 a Junho de 2012.



Os resultados analisados mostram uma maior percentagem de amostras positivas nos jacuzzis, nas águas destinadas a consumo humano, e nas águas provenientes de torres de refrigeração.

Da análise dos resultados ressalta:

_As bactérias do género *Legionella* encontram-se presentes em todas as naturezas de água analisadas.

_A percentagem de positividade para a totalidade das amostras analisadas é de aproximadamente 20 %.

_Os resultados analisados mostram que a espécie mais frequente em todas as naturezas analisadas corresponde à *Legionella pneumophila*.

_O número de amostras provenientes de jacuzzis apesar de não ser elevado, apresenta uma percentagem de resultados positivos muito significativa (37,5 %).

_Com exceção das águas termais e dos sistemas de refrigeração em edifícios não existe legislação específica que obrigue à pesquisa de *Legionella*. No entanto existem vários documentos que apresentam linhas de orientação, como ações preventivas e corretivas e com definição de valores limite.

_Acréscimo que a eliminação da *Legionella* dos sistemas artificiais contaminados é extremamente difícil, pelo que a melhor forma de prevenção para evitar a infeção consiste na correta construção dos sistemas com materiais adequados, na manutenção das infraestruturas e na implementação de políticas de controlo bem como na elaboração de um plano de monitorização adequado a cada situação.

_A vigilância de determinados edifícios ou locais considerados de maior risco como lares de idosos, hospitais, e outras instituições que prestam cuidados de saúde deveria ser obrigatória e efetuada em intervalos de tempo específicos, por entidades competentes para o efeito.

_ Os resultados aqui expressos bem como a experiência acumulada pelos Laboratórios de Microbiologia da Unidade de Água e Solo do Departamento de Saúde Ambiental ao longo de 20 anos de trabalho analítico nesta área, associados à ocorrência de vários casos e surtos de Doença do Legionário, indicam claramente ser necessário implementar programas de vigilância de pontos críticos.

Bibliografia e referências bibliográficas:

- (1) Chang FY, Yu VL. Legionella Infection. In Harrison's principles of internal medicine (Kasper, DL, et al.) . New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2005. 871-874.
- (2) Direção-Geral da Saúde – Circular Normativa Nº. 05/DEP: Programa de Vigilância Epidemiológica integrada da Doença dos Legionários: notificação clínica e laboratorial de casos. Lisboa: DGS, 2004.

Direção-Geral da Saúde, Direção-Geral do Turismo. Doença dos Legionários: Procedimentos de controlo nos empreendimentos turísticos. Lisboa: DGS:DGT, 2001.



artigos breves_ n. 4

Análise de custo-benefício da farmacogenética na terapêutica com varfarina

Ana Raimundo¹, Isabel Picanço¹, Marta Barreto da Silva², Astrid Moura Vicente¹

(1) Unidade de Investigação e Desenvolvimento. Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, INSA.

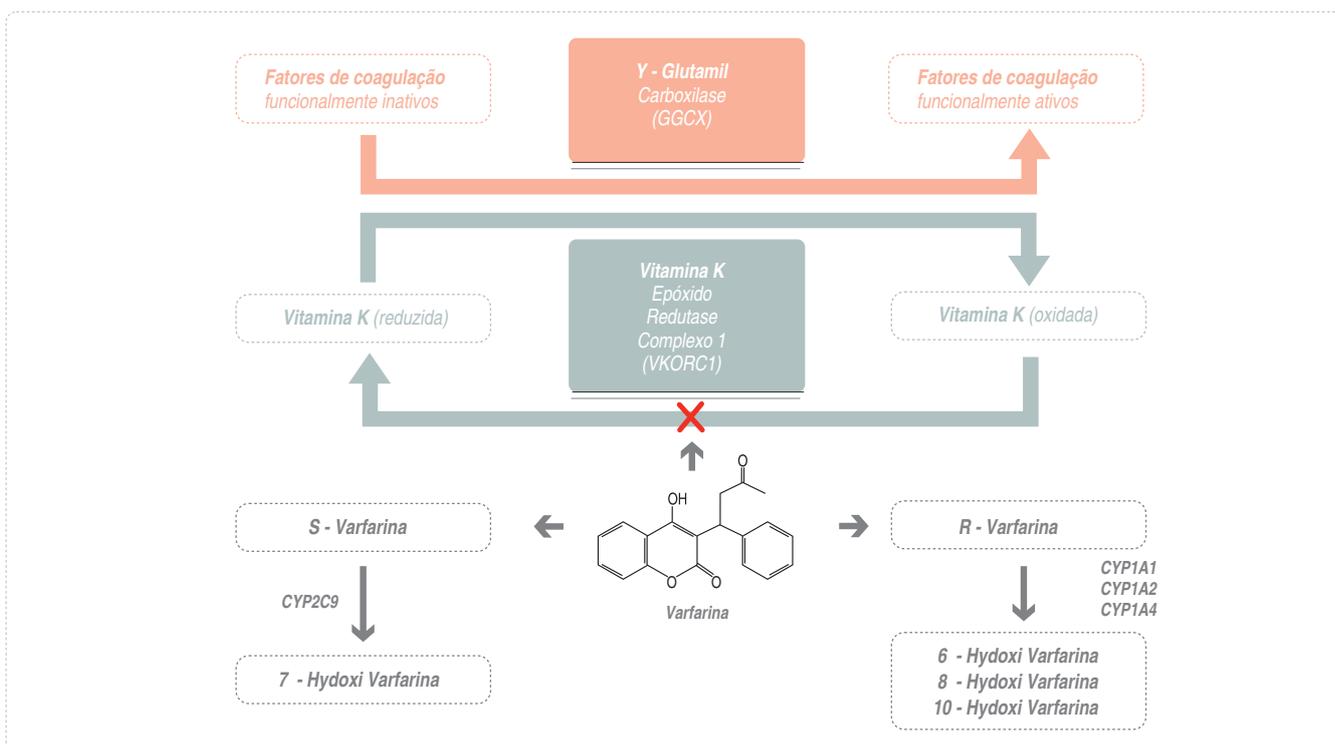
(2) Departamento de Epidemiologia, INSA.

Farmacogenética da Varfarina

A varfarina é um anticoagulante oral de grande eficácia na terapêutica das doenças cardiovasculares (1), que apresenta, no entanto, um intervalo terapêutico muito estreito e uma elevada variabilidade inter-individual na resposta. Durante a fase de estabilização da dosagem, os doentes apresentam, por isso, um risco elevado de sofrerem episódios hemorrágicos ou trombóticos (2).

A varfarina produz o seu efeito anticoagulante ao interferir no ciclo de interconversão da vitamina K e do seu epóxido, essencial para a ativação dos fatores de coagulação em circulação (Figura 1), pertencendo ao grupo dos fármacos "Antagonistas da Vitamina K" (3,4).

Figura 1: Representação esquemática do ciclo da Vitamina K, e do modo de ação e metabolização da varfarina no organismo (adaptado de Mahajan et al, 2010).



O gene *VKORC1*, que codifica a enzima alvo da varfarina, e o gene *CYP2C9*, que codifica a principal enzima responsável pela metabolização da varfarina no organismo, estão associados à resposta à terapêutica com varfarina. Estes genes foram estudados em várias populações, demonstrando-se que as variantes genéticas *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* e *VKORC1-1639G>A* aumentam, no indivíduo portador, a sensibilidade à varfarina. Estes polimorfismos explicam até 56% da variabilidade individual na resposta ao tratamento, quando associados a fatores clínicos como medicação concomitante, indicação para a terapêutica, peso e idade (4).

Dados de genotipagem destes polimorfismos na população portuguesa evidenciam que 36% dos indivíduos genotipados tem pelo menos uma das variantes alélicas *CYP2C9*2* e **3* e que 70% tem a variante *VKORC1-1639G>A* (5,6).

Tabela 1: ↓ Frequência dos genótipos de *CYP2C9* e *VKORC1* em Portugal (n = 469). Compilação de dados de três estudos na população portuguesa (DPSPDNT, Castelo Branco et al, 2011 e Jorge et al, 2010).

Genótipo	Nº de indivíduos	%
<i>CYP2C9*1*1</i>	301	64,2%
<i>CYP2C9*1*2</i>	112	23,9%
<i>CYP2C9*2*2</i>	15	3,2%
<i>CYP2C9*1*3</i>	31	6,6%
<i>CYP2C9*3*3</i>	1	0,2%
<i>CYP2C9*2*3</i>	9	1,9%
<i>VKORC1 GG</i>	142	30,3%
<i>VKORC1 GA</i>	260	55,4%
<i>VKORC1 AA</i>	67	14,3%



artigos breves_ n. 4

A elevada prevalência destas variantes na população portuguesa, associada à sua importância na predição da dose adequada de varfarina para cada indivíduo, são fatores que podem justificar a análise farmacogenética de doentes em início de terapêutica ou com dificuldades em estabilizar a dose, contribuindo para um ajuste mais rápido e consequente redução dos eventos adversos associados a este anticoagulante.

Análise de Custo-Benefício

Para se proceder à avaliação dos custos e benefícios da análise farmacogenética da varfarina, determinou-se que o ensaio, no INSA, tem um custo de cerca de 78 €. A partir de dados fornecidos pelo Infarmed estima-se que, anualmente, 16.600 doentes iniciam esta terapêutica, assumindo um período de tratamento médio de 3 anos (7). Os doentes que poderão beneficiar de uma análise farmacogenética são os portadores das variantes *CYP2C9*2* e **3*, associadas a metabolização lenta da varfarina e risco aumentado de hemorragia, e os portadores da variante *VKORC1-1639G>A*, associada ao tempo necessário para atingir a dosagem adequada. Assumindo uma genotipagem de 95% dos casos (15.770 doentes), 36% (5.677) dos doentes a iniciar terapêutica serão portadores das variantes *CYP2C9*2* e **3*. O risco de hemorragia grave ou fatal destes indivíduos estima-se em 12,5 por 100 doentes-ano (709 doentes/ano), mais do dobro do risco dos indivíduos *wt* (5,6 por 100 doentes-ano, ou 318 doentes/ano) (7,8,9). Prevê-se que a genotipagem do *CYP2C9* reduza o risco dos portadores das variantes para o nível dos indivíduos *wt*, levando a uma diminuição anual de 391 internamentos por hemorragia grave devidos à terapêutica com varfarina (7). Sendo o custo médio destes internamentos de 4.067€ (10,11), a genotipagem destes doentes traduz-se numa poupança em assistência hospitalar de cerca de 1,6 Milhões €/ano para o Serviço Nacional de Saúde. Considerando que os custos da análise farmacogenética são de cerca de 1,2 Milhões€/ano, a economia global é de 0,4 Milhões€/ano. Outros benefícios intangíveis, mas de enorme importância, são a melhoria da qualidade e da esperança de vida do doente. A genotipagem do gene *VKORC1* não foi considerada porque as suas variantes influenciam principalmente o estabelecimento rápido da dosagem adequada, mais difícil de analisar quantitativamente (9). No entanto, os dados de genotipagem de ambos os genes são incluídos, conjuntamente com dados clínicos, físicos e demográficos, num algoritmo para estabelecimento da dosagem personalizado (www.warfarindosing.org).

Conclusão

Este estudo evidenciou que os benefícios para a Saúde Pública ultrapassam os custos inerentes à implementação do serviço de farmacogenética da varfarina no INSA (Quadro 1), trazendo outros proveitos ao nível da esperança média e da qualidade de vida dos doentes, particularmente em início de terapêutica ou em situações de maior dificuldade na estabilização da dose. A farmacogenética tem assim o potencial de aumentar a segurança e a eficácia da administração de fármacos como a varfarina, apresentando uma relação custo/benefício positiva.

Quadro 1: Resumo dos principais custos e benefícios estimados associados à implementação da análise farmacogenética da varfarina à população portuguesa em início de tratamento.

Custos previstos	1,2 M €/ano (análise farmacogenética de 15.770 doentes/ano)
Benefícios previstos	1,6 M €/ano (menos 391 internamentos por episódios hemorrágicos graves/ano)
Tangíveis	
Intangíveis	Melhor qualidade de vida Maior esperança de vida

Referências bibliográficas:

- Ansell J, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun; 133(6 Suppl):160S-198S.
- Infarmed - Prontuário Terapêutico – 10 : Março de 2011 [Em linha]. Lisboa: Infarmed, 2011. [consult. 14-12-2011] Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO/pt10_web.pdf
- Mahajan P, et al. Clinical applications of pharmacogenomics guided warfarin dosing. Int J Clin Pharm. 2011 Feb;33(1):10-9.
- Wadelius M, et al. Common *VKORC1* and *GGCX* polymorphisms associated with warfarin dose. Pharmacogenomics J. 2005;5(4):262-70.
- Castelo Branco C, Mota-Vieira L. The Genetic Makeup of Azoreans Versus Mainland Portugal Population. In Human Genetic Diseases (ed. D. Plaseska-Karanfilska). Croatia: InTech, 2011: 129-160. ISBN: 978-953-307-936-3.
- Jorge E, et al. Caracterização genética da sensibilidade aos dicumarínicos numa população de doentes anticoagulados e portadores de patologia cardíaca [131]. Rev. Port. Cardiol. 2010; 29 (2): 1831-1838.
- McWilliam A, Lutter R, Nardinelli C. AEI-Brookings Joint Center for Regulatory Studies Health Care Savings from Personalizing Medicine Using Genetic Testing: The Case of Warfarin. AEI-Brookings Joint Center; AEI-Brookings Joint Center for Regulatory Studies, 2006.
- Higashi MK, et al. Association between *CYP2C9* genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA. 2002 Apr 3;287(13):1690-8.
- Limdi NA, et al. Influence of *CYP2C9* and *VKORC1* 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin. Clin. Pharmacol. Ther. 2008;83:312–321
- Fanikos J, et al. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. Am J Cardiol. 2005;96:595-598.
- Administração Central do Sistema de Saúde. Contabilidade Analítica 2006. Hospitais do SNS [Em linha]. Lisboa: ACSS, 2007. [consult. 14-12-2011] Disponível em: http://www.acss.min-saude.pt/1DDA6CD2-C029-4F76-BF71-BB7B8E317A81/FinalDownload/DownloadId-6ACE70E55C92FAB139552516B79AD413/1DDA6CD2-C029-4F76-BF71-BB7B8E317A81/Portals/0/DownloadsPublicacoes/SNS/Info_gestao/Contab_Analitica_2006_Hospitais_SNS.pdf



Evolução de casos de transmissão VIH da mãe ao filho em Portugal

Elizabeth Pádua¹, Catarina Almeida¹, Ivone Água-Doce¹, Baltazar Nunes², Helena Cortes Martins¹

(1) Laboratório Nacional de Referência para o VIH e VHB/VHC. Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

(2) Departamento de Epidemiologia, INSA.

Em 1998, o então designado Laboratório de Referência da SIDA implementou, no INSA, um protocolo laboratorial para diagnóstico precoce da transmissão mãe-filho (TMF) dos vírus da imunodeficiência humana tipo 1 e tipo 2 (VIH-1 e VIH-2) (1). A implementação deste protocolo tem permitido um apoio laboratorial diferenciado aos pediatras de infeciologia e a execução de estudos complementares no contexto da transmissão VIH da mãe ao filho. Os dados resultantes desta atividade, que presentemente conta com a colaboração de 38 instituições de saúde do país (maternidades e hospitais do continente e ilhas), têm contribuído, ao longo dos anos, para a vigilância epidemiológica nacional da transmissão do VIH em crianças nascidas de mães infetadas.

O diagnóstico precoce da infeção VIH-1 e/ou VIH-2 nestas crianças é realizado através da pesquisa de DNA proviral pela técnica de *nested* PCR, usando iniciadores de amplificação específicos para o tipo de vírus identificado em amostra materna previamente analisada (1). Para o efeito, o laboratório recebe sangue colhido em tubo com anticoagulante (EDTA), bem como informação relativa ao cumprimento das medidas de prevenção para redução do risco da transmissão do VIH em cada par mãe-filho estudado. O seguimento laboratorial da criança deve incluir o processamento de pelo menos 3 amostras sequenciais no tempo, a primeira das quais colhida até às 48 horas de vida (1,2). A importância deste marco temporal advém de que um resultado negativo ou um resultado positivo obtido nesta fase pode, respetivamente, excluir ou confirmar a infeção *in utero*.

Entre 1999 a 2010, e num total de 2656 crianças em risco de infeção VIH (2418 nascidas de mães infetadas por VIH-1, 224 nascidas de mães infetadas por VIH-2 e 14 nascidas de mães duplamente infetadas por VIH-1 e VIH-2) foram diagnosticados 73 casos de TMF (70 casos VIH-1, 1 dos quais numa criança nascida de mãe duplamente infetada por VIH-1 e VIH-2 e 3 casos de transmissão do VIH-2). Em 49 (67,1%) casos o diagnóstico da infeção foi realizado numa primeira amostra de sangue enviada ao Laboratório. No entanto, a calendarização da colheita feita até às 48h de vida da criança foi respeitada unicamente em 17 (23,3%) casos, podendo apenas nestes ser determinada a ocorrência provável de uma infeção *in utero*.

As taxas anuais de transmissão mãe-filho do VIH (ambos os tipos de vírus) obtidas para o período em observação (Gráfico 1), mostram uma evolução positiva, que se traduz na sua redução, situação que é associada

aos benefícios da implementação de terapia anti-retrovírica (TAR) de prevenção nesta população (Tabela 1). Contudo, nos últimos cinco anos observou-se uma estabilização das taxas de TMF em valores próximos dos 2%, o que demonstra ainda a ocorrência de casos no nosso país, (Gráfico 1), verificando-se uma associação estatisticamente significativa entre os casos de TMF e ausência de TAR de prevenção (Tabela 1).

Em 86,3% (n=63) das crianças infetadas, não foram seguidas as linhas de orientação para prevenção da TMF durante a gravidez (2,3). Apesar dos benefícios comprovados da TAR de prevenção na TMF, observou-se que apenas a partir do ano de 2005 se atingiram valores superiores a 80% na proporção de grávidas/mães infetadas que cumpriram TAR de prevenção para diminuir o risco de transmissão VIH-1 aos seus filhos. Contudo, nos últimos três anos do período em análise, e numa proporção elevada variando entre 18,1% e 14,6% dos casos, continua a observar-se incumprimento de TAR de prevenção da transmissão VIH-1. Neste grupo estão incluídos casos de gestação clinicamente mal vigiada e seroconversões para o VIH-1 que ocorreram durante a gravidez.

Se por um lado se observou uma tendência crescente no uso de medidas de prevenção da TMF em grávidas infetadas por VIH-1, o mesmo não se observa em grávidas infetadas por VIH-2 (Gráfico 2).

De facto, observou-se uma evolução muito irregular do uso de TAR na prevenção da TMF do VIH-2, sendo que, para alguns anos do período em observação, a proporção de casos com TAR de prevenção foi bastante inferior relativamente à proporção de casos sem prevenção. Embora reconhecendo que a transmissão do VIH-2 da mãe ao filho possa ser esporádica, e que neste contexto se possa admitir uma avaliação caso-a-caso do custo-benefício da TAR de prevenção, constatou-se que nos três casos diagnosticados de transmissão mãe-filho do VIH-2 não foram seguidas as recomendações de prevenção da TMF.

Apesar das medidas de prevenção da TMF serem uma imprescindível estratégia para a redução significativa do risco de transmissão do vírus à criança, múltiplos fatores podem influenciar a sua ocorrência. Neste longo período de estudo, observaram-se casos em que não ocorreu transmissão mãe-filho do VIH-1 mesmo na ausência total de medidas de prevenção, tornando assim, da maior relevância, o desenvolvimento de estudos para identificação de outros possíveis fatores que possam determinar a ocorrência da transmissão do vírus da mãe ao filho. → [continua](#)



artigos breves_ n. 5

Gráfico 1: Taxas anuais de transmissão VIH da mãe ao filho obtidas entre 1999 e 2010 relativamente ao total de crianças em risco de infeção VIH-1 ou VIH-2 estudadas e cujo diagnóstico foi efetuado no Laboratório Nacional de Referência durante o período de tempo em observação.

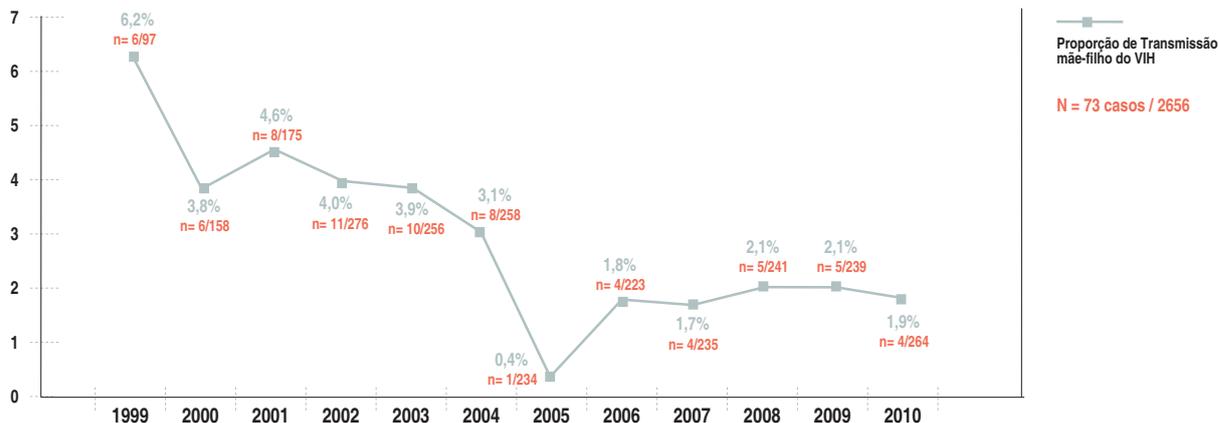


Tabela 1: Distribuição de casos de transmissão mãe-filho do VIH-1 de acordo com o cumprimento de terapia anti retroviral (TAR) de prevenção nas grávidas/mães infetadas

Ano	Transmissão mãe-filho do VIH-1								aValor de p
	Com TAR de Prevenção				Sem TAR de Prevenção				
	Positivos n	Sub-total (%)	Sub-total (n)	IC 95%	Positivos n	Sub-total (%)	Sub-total (n)	IC 95%	
1999	1	1,8	55	0,0 - 9,7	5	17,8	28	6,1 - 36,9	0,03064
2000	0	0	103	0,0 - 3,5	6	18,2	33	7,0 - 35,5	0,00028
2001	2	1,9	107	0,2 - 6,6	4	10	40	2,8 - 23,7	0,09376
2002	2	1,2	161	0,2 - 4,4	9	12,9	70	6,1 - 23,0	0,00092
2003	1	0,6	180	0,0 - 3,1	9	17	53	8,1 - 29,8	<0,0001
2004	1	0,6	178	0,0 - 3,1	6	11,1	54	5,4 - 24,9	0,00146
2005	1	0,5	187	0,0 - 2,9	0	0	32	0,0 - 10,9	NS
2006	1	0,6	167	0,0 - 3,3	3	9,7	31	2,0 - 25,8	0,02518
2007	1	0,6	174	0,0 - 3,2	3	8,6	35	1,8 - 23,1	0,03084
2008	0	0	177	0,0 - 2,1	5	12,2	41	4,1 - 26,2	0,00038
2009	0	0	181	0,0 - 2,0	5	13,5	37	4,5 - 28,8	0,00022
2010	0	0	196	0,0 - 1,9	4	11,4	35	3,2 - 26,7	0,00091
Total	10	0,5	1866	0,0 - 1,0	59	12,1	489	9,5 - 15,5	<0,000001

Não foram contabilizados casos de crianças nascidas de mães infetadas por VIH-1 com informação TAR desconhecida (n=63);

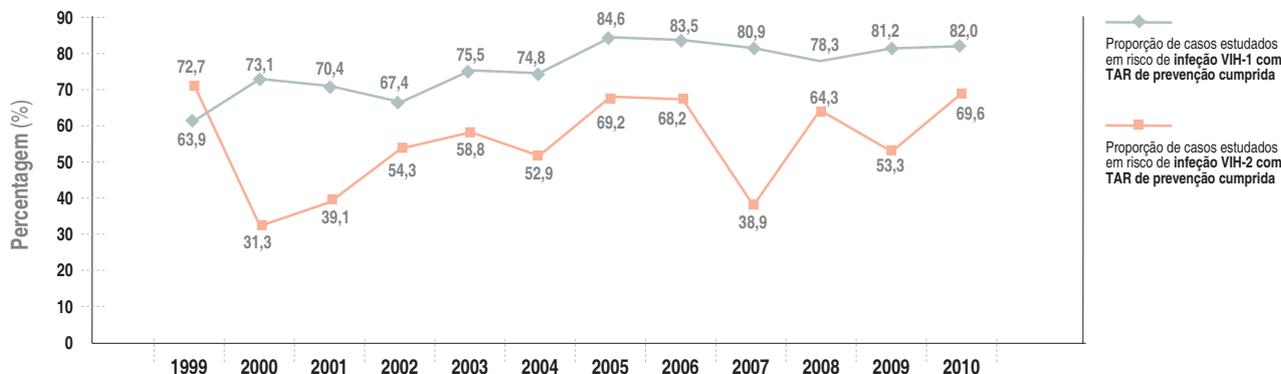
a, Teste exacto de Fisher; IC, intervalo de confiança: NS, não significativo

→ continua



artigos breves_ n. 5

Gráfico 2: ▾ Proporção de casos em que foi cumprida TAR de prevenção da transmissão mãe-filho do VIH-1 e do VIH-2 respetivamente ao total de casos anualmente estudados em risco de infeção VIH-1 e VIH-2 para o período em observação.



Referências bibliográficas:

- (1) Pádua E, et al. Assessment of mother-to-child HIV-1 and HIV-2 Transmission: an AIDS Reference Laboratory collaboration study. *HIV Medicine*. 2009;10(3):182-190.
- (2) Coordenação Nacional para a Infeção VIH/SIDA. *Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção VIH/SIDA*. Janeiro 2011.
- (3) Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States [Em linha]. May 24, 2010:1-117. [consult. 21-09-2011] Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>.

Agradecimentos:

_A todos os participantes no protocolo laboratorial de estudo da transmissão VIH-1 e/ou VIH-2 da mãe ao filho implementado pelo Laboratório Nacional de Referência para o VIH e Hepatites B e C:

[Aveiro]: M. M. Flores, D. Pio (*Hospital de Aveiro*);

[Beja]: F. Ferreira, T. Colaço (*Hospital José Joaquim Fernandes*);

[Castelo Branco]: A. Silva (*Hospital Amato Lusitano*);

[Coimbra]: V. Cardoso, A. Silva Coelho, F. Negrão, A. Taborada, R. Barreto, G. Rubino, C. Resende (*Maternidade Bissaya Barreto*); S. Ferreira, L. R. Basto, M. Branco, V. Martins (*Maternidade Daniel de Matos*); M. G. Rocha (*Hospital Pediátrico de Coimbra*); L. Martins (*Hospital Distrital da Figueira da Foz*);

[Évora]: F. Dinis, H. Ornelas (*Hospital Espírito Santo*);

[Faro]: M. J. Virtuoso (*Hospital Distrital de Faro*);

[Leiria]: J. Agro (*Hospital Santo André*); J. P. Luis, F. Rebelo, F. Fernandes (*Hospital das Caldas da Rainha*);

[Lisboa]: J. Castela, A. Bime (*Maternidade Alfredo da Costa*); T. Campos, M. C. Neves, M. C. Machado, J. M. Garrote (*Hospital Dr Fernando da Fonseca – Amadora/Sintra*); A. Mouzinho, A. F. Prata, M. Pinheiro (*Hospital de Santa Maria*); A. Caldeira, E. Reis, A. H. Lucas (*Hospital São Francisco Xavier*); M. Fialho, A. M. Martins, L. F. Santos, L. Domingues, S. N. Prado (*Hospital Conde Castro Guimarães e Hospital Dr José de Almeida - Cascais*) (interrupção da participação entre 2006-2008); H. Loreto, S. Santos (*Hospital Distrital de Torres Vedras*); P. Vieira Silva (*Hospital dos Lusíadas*); (Outros);

[Portalegre]: V. Inês (*Hospital Doutor José Maria Grande*); P. Barradas (*Hospital de Santa Luzia - Elvas*);

[Portimão]: T. Silva, T. Vaz (*Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio*);

[Porto]: A. João (*Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia*) (participação no protocolo até ao ano 2003); A.M. Alexandrino, M.A. Areias (*Maternidade Júlio Dinis*);

[Santarém]: E. Oliveira (*Hospital Distrital de Santarém*); J. Neves, V. Martins, M. A. Ferreira (*Hospital Doutor Manoel Constâncio - Abrantes*); P. F. Silva (*Hospital Rainha Santa Isabel – Torres Novas*); P. Moreira (*Hospital Distrital de Tomar*);

[Setúbal]: A. Tavares, I. Soares, G. Caldas (*Hospital Garcia de Orta - Almada*); L. Caturra (*Hospital São Bernardo*); D. Machado, T. Correia, C. Camilo, L. Cabrita (*Hospital Nossa Senhora do Rosário - Barreiro*);

[Funchal]: C. Magno, M. P. Freitas (*Hospital Central do Funchal*);

[Horta]: D. Cisino (*Hospital da Horta*);

[Ponta Delgada]: I. Monteiro (*Hospital do Divino Espírito Santo*);



artigos breves_ n. 6

Estudo da etiologia das infeções gastrointestinais agudas em crianças hospitalizadas na área de Lisboa

Inês Costa¹, Cláudia Júlio², João Rodrigues³, M^ª João Simões¹, Jorge Machado², Lúcia Reis³, Konstantina Sarioglou³, Andrea Santos², Adelaide Marques², João Benoliel², Cristina Correia¹, Carlos Escobar⁴, Tiago Silva⁵, Beatriz Costa⁵, Marisa Oliveira⁵, Paula Correia⁴, Gonçalo Cordeiro Ferreira⁵, M^ª João Brito⁵, Mónica Oleastro^(1,2)

1 Unidade Laboratorial Integrada, Biologia Molecular. Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

2 Laboratório Nacional de Referência de Infeções Gastrointestinais. Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

3 Unidade Laboratorial Integrada, Microbiologia. Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

4 Departamento de Pediatria. Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, EPE.

5 Área de Pediatria Médica, Hospital D. Estefânia, CHLC EPE.

Introdução

A carga da doença gastrointestinal aguda é frequentemente subestimada. No entanto, estima-se que é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade, sobretudo na idade pediátrica, em países em vias de desenvolvimento (1). Já nos países desenvolvidos é estimado que as infeções gastrointestinais (IG) afetem um terço da população, sendo igualmente as crianças o grupo etário mais afetado (2). Em Portugal, as IG são a segunda causa de hospitalização em crianças, depois das infeções respiratórias. Os dados sobre a etiologia das IG na população Portuguesa são no entanto muito escassos, sendo na maioria dos casos desconhecida (3).

Neste contexto, pretendemos contribuir para o esclarecimento desta problemática, tendo realizado um estudo sistemático e prospetivo em crianças com admissão nas urgências hospitalares por sintomatologia aguda compatível com IG, cujos objetivos foram a caracterização do agente etiológico, a identificação de fatores de risco, e a associação com a apresentação clínica.

Métodos

No período de maio de 2011 a novembro de 2012, foram recolhidas amostras de fezes de crianças hospitalizadas por sintomatologia gastrointestinal aguda, em 2 hospitais da região de Lisboa. A toma de antibióticos foi um critério de exclusão. Foram pesquisados os potenciais agentes etiológicos (virais, bacterianos e parasitas) por técnicas de biologia molecular e técnicas convencionais de microbiologia, e analisados os dados demográficos, clínicos e epidemiológicos.

Resultados e Discussão

No total foram incluídas 182 amostras de crianças, provenientes do Hospital D. Estefânia (111) e do Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, cuja idade média foi de 3,4 anos, variando entre 1 dia de idade e os 17 anos de idade, sendo 109 (59,9%) do género masculino.

Todas as crianças, exceto 9, apresentavam diarreia aguda (95,1%), acompanhada de vômitos (70,9%), febre (56,0%), desidratação (32,4%), dor abdominal (30,8%) e sintomas respiratórios (22,0%). Foi identificada uma etiologia infecciosa em 160 casos (87,9%). No total dos agentes detetados, 102 (56,0%) foram agentes virais entéricos, 48 (26,4%) agentes bacterianos e 58 (31,9%) parasitas intestinais (Gráfico 1). No grupo dos vírus entéricos os agentes mais frequentemente detetados foram o Rotavírus (40/102, 39,2%) e o Norovírus (33/102, 32,4%), no grupo bactérias foram *E. coli enteropatogénica* (20/48; 41,7%) (embora 14 casos em co-deteção com outro agente) e *Campylobacter jejuni* (14/48, 29,2%), e no grupo dos parasitas intestinais foi a *Microsporídea* (19/58, 32,8%) (13 em co-deteção) e *Cryptosporidium sp* (13/58; 22,4%; 9 em co-deteção).

A deteção de mais do que um agente foi observada em 57 amostras (35,6%), sendo as associações mais comuns a co-deteção de dois agentes virais entéricos (13/57, 22,8%) e de vírus entéricos e parasitas intestinais (22/57; 38,6%) (Gráfico 2).

Nas crianças com idade inferior a 2 anos (n=129), os vírus entéricos foram a principal causa de diarreia aguda e hospitalização, com grande destaque para o Rotavírus (36/129, 27,9%) e o Norovírus (25/129; 19,4%) (p<0,001), em contraste com os restantes grupos etários, para os quais não houve predominância de nenhuma categoria de agentes (Gráfico 3).

Relativamente à apresentação clínica, foi observada uma associação estatisticamente significativa entre a febre e a diarreia com sangue e a infeção por bactérias (p<0.05). Considerando os dois agentes virais mais importantes, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a infeção por Rotavírus e a presença de sintomas respiratórios (p=0.05), enquanto a infeção por Norovírus foi associada a dor abdominal forte (p<0.05).

Em conclusão, foi observada uma grande variedade de agentes entéricos em crianças com sintomatologia gastrointestinal aguda, apesar de os vírus entéricos serem os agentes mais frequentes. No geral a gastroenterite aguda cursou com elevada morbilidade sendo o Rotavírus e Norovírus os agentes que mais motivaram a hospitalização sobretudo na criança pequena. O número de co-deteções foi significativo e associou-se a doença grave.

Referências bibliográficas:

- Ramani S, Kang G. Viruses causing childhood diarrhoea in the developing world. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2009;22:477-482.
- Verdu EF, Riddle MS. Chronic gastrointestinal consequences of acute infectious diarrhea: evolving concepts in epidemiology and pathogenesis. *American Journal of Gastroenterology* 2012;107(7):981-989.
- Malcato PAPC. Diarreias em Portugal – contributo para um melhor conhecimento da sua frequência, características e agentes etiológicos. Dissertação de Mestrado em Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa, Escola Nacional de Saúde Pública, 2007. → [continua](#)

artigos breves_ n. 6

Gráfico 1: Distribuição dos agentes entéricos em amostras de fezes de crianças hospitalizadas com sintomatologia gastrointestinal aguda.

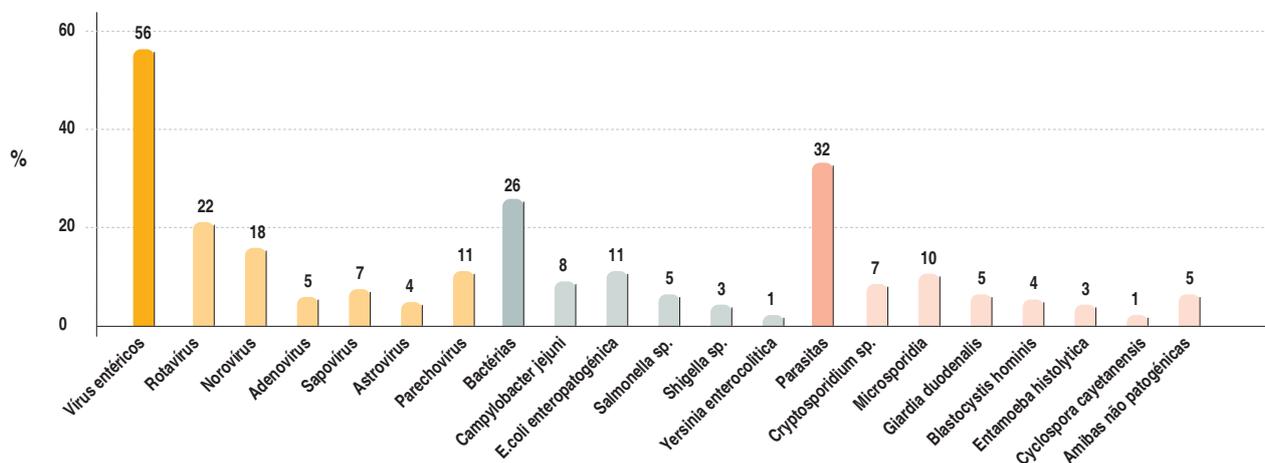


Gráfico 2: Frequência e características das co-deteções de agentes entéricos em amostras de fezes de crianças hospitalizadas com sintomatologia gastrointestinal aguda.

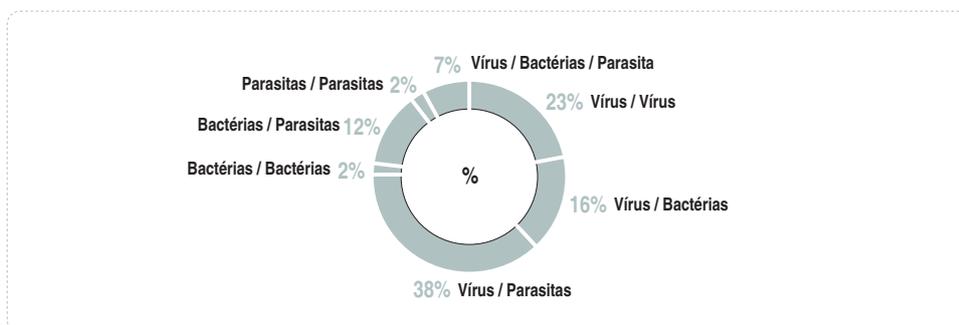
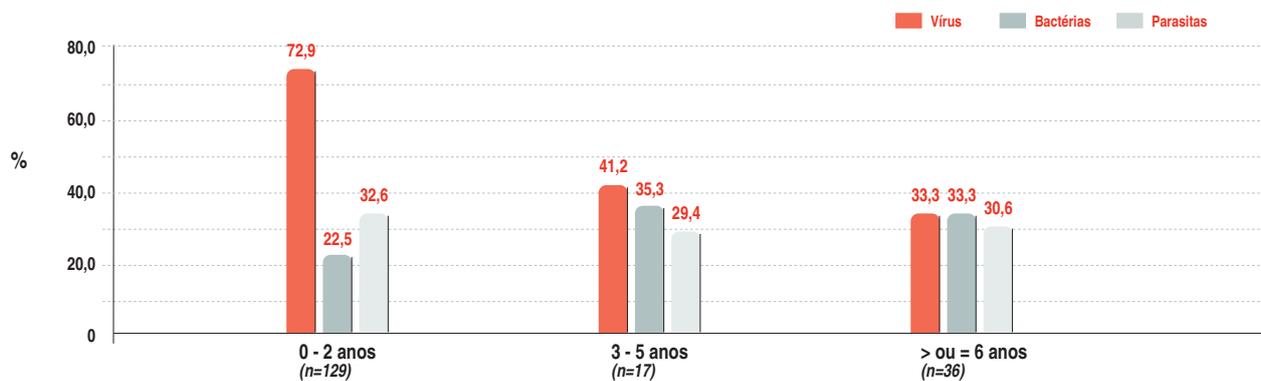


Gráfico 3: Distribuição dos agentes entéricos de acordo com a idade, em amostras de fezes de crianças hospitalizadas com sintomatologia gastrointestinal aguda.





artigos breves_ n. 7

Risco fetal de anomalias congénitas com base na idade materna em Portugal

Paula Braz, Ausenda Machado, Carlos Matias Dias

Registo Nacional de Anomalias Congénitas. Departamento de Epidemiologia, INSA.

Introdução

A idade materna é um reconhecido fator de risco para a mortalidade e morbidade fetais. A associação entre a idade materna e o nascimento de um filho com uma anomalia cromossómica, nomeadamente trissomia 21, está bem estabelecida e aumenta nas grávidas com idade superior aos 35 anos (1,2).

Em Portugal, durante os anos de 2002 a 2010, a percentagem de grávidas com idade superior a 35 anos aumentou de 14,4% para 20,5%, enquanto a percentagem de grávidas entre os 15-19 anos de idade diminuiu de 5,8% para 4,8%, segundo dados do Instituto Nacional de Estatística (3).

Este estudo tem como objetivo analisar a prevalência de Anomalias Congénitas (AC) de acordo com a idade materna entre 2002 e 2010 em Portugal.

Materiais e Métodos

Analisaram-se os dados do Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC), registo de base populacional que visa a vigilância epidemiológica e a investigação das AC em Portugal (4,5).

A recolha de informação foi realizada com o apoio de um questionário recebido periodicamente pelo Registo Central por via informática, através da internet, ou em suporte de papel.

Resultados

A distribuição, por idade materna, da prevalência de AC registadas durante os anos 2002 a 2010, revela um aumento moderado da prevalência de anomalias após os 35-39 anos (185,0/10 000) e de forma mais acentuada após os 40 anos de idade (266,4/10 000), em concordância com resultados de estudos internacionais (Gráfico 1).

Gráfico 1: Prevalência (/10 000 nascimentos) do total de anomalias congénitas distribuídas pelos grupos etários das mães.



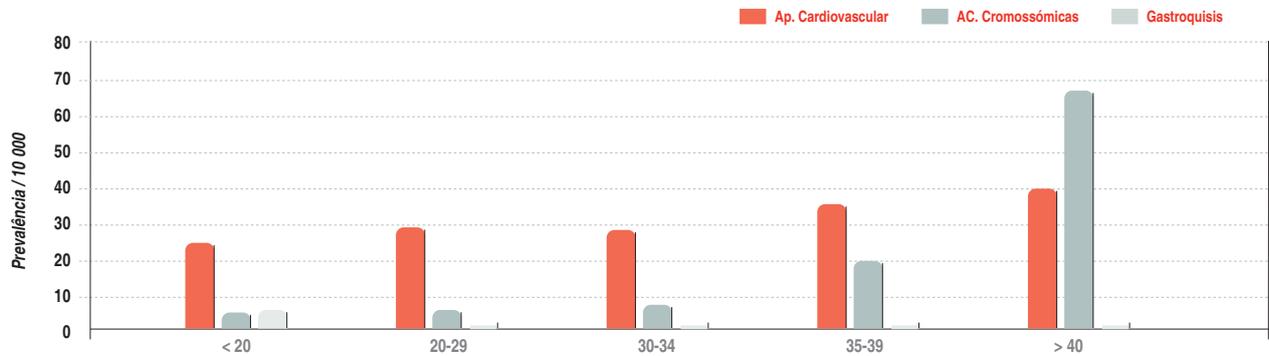
Quando se distribuíram os grandes grupos de AC pela idade materna, verificou-se um aumento da prevalência das Anomalias Cromossómicas no grupo dos 35-39 anos (23,4/10 000) e após os 40 anos de idade (70,4/10 000), (Gráfico 2). Também se verificou uma relação entre a idade materna e as AC do Aparelho Cardiovascular tendo-se observado um aumento da prevalência sobretudo nas grávidas com idade superior aos 40 anos (43,6/10 000 nascimentos).

Nas grávidas com idades inferiores aos 20 anos, os resultados revelam uma prevalência aumentada da Gastrosquisis (4,5/10000 nascimentos) comparativamente aos valores encontrados nos restantes grupos etários que apresentam prevalências inferiores a 1 caso por cada 10 000 nascimentos.

→ continua

artigos breves_ n. 7

Gráfico 2: ▾ Distribuição da prevalência (/10000 nascimentos) de AC do aparelho cardiovascular, cromossómicas e gastroquiasis por grupos etários das mães



Conclusões

A idade materna está relacionada com o risco de anomalias cromossómicas e malformações cardíacas no feto, sobretudo nas gravidezes após os 40 anos de idade. Nas idades inferiores aos 20 anos verifica-se uma tendência de aumento da gastroquiasis.

Referências bibliográficas

- (1) Loane M, Dolk H, Morris J, a EUROCAT Working Group. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. *BJOG* 2009;116:1111-1119.
- (2) Hollier L M, et al. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol.* 2000 Nov; 96(5 Pt 1):701-6.
- (3) Instituto Nacional de Estatística. Dados Estatísticos: Anos de 2002 a 2010. www.ine.pt
- (4) Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Registo Nacional de Anomalias Congénitas. Relatório de 2002-2007 [Em linha]. Lisboa: INSA/DEP, 2010 [consult. 14-12-2012] Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.18/436>
- (5) Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Registo Nacional de Anomalias Congénitas. Relatório de 2008-2010. [Em linha]. Lisboa: INSA/DEP, 2011 [consult. 14-12-2012] Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.18/985>



artigos breves_ n. 8

Base de dados internacional de variantes genéticas do gene *MTM1*: contributos para o perfil epidemiológico da miopatia miotubular

Jorge Oliveira, Márcia E. Oliveira, Rosário Santos

Unidade de Investigação e Desenvolvimento. Departamento de Genética Humana, INSA.

A miopatia miotubular (MIM#310400, XLMTM) é uma doença neuromuscular rara, e que se caracteriza, na sua forma clássica, por hipotonia neonatal grave e ausência de respiração espontânea, o que geralmente compromete a sobrevida destes doentes. Esta patologia deve-se ao défice de miotubularina – uma fosfatase lipídica envolvida nos processos de regulação de vesículas de transporte intracelular e subsequentemente na diferenciação das fibras musculares.

Os autores desenvolveram uma base de dados específica de *locus* (*locus specific database*, LSDB) para o gene *MTM1*, que codifica a miotubularina, recorrendo à aplicação informática Leiden Open Variation Database (LOVD) (<http://www.lovd.nl/MTM1>). Os dados clínicos e genéticos foram recolhidos a partir da literatura ou submetidos diretamente por diferentes investigadores. A MTM1-LOVD foi oficialmente reconhecida a nível internacional através do seu registo na Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/dblist/glsdb.html>).

Atualmente a MTM1-LOVD inclui 487 mutações, identificadas em 485 doentes com XLMTM (Gráfico 1), entre as quais estão 25 mutações novas. Durante a implementação da LSDB verificou-se que não tinham sido reportadas grandes duplicações no gene *MTM1*. A subsequente pesquisa deste tipo de alteração num grupo de doentes portugueses com suspeita de XLMTM mas sem diagnóstico diferencial, resultou na identificação de um doente com uma duplicação que abrange os exões 1 a 5. Esta mutação foi caracterizada recorrendo a diversas técnicas, incluindo sequenciação de nova geração.

A validação da patogenicidade de mutações é geralmente um processo moroso e dispendioso, dependendo muitas vezes de dados existentes em publicações científicas e base de dados. Contudo, estes recursos não estavam otimizados para o gene *MTM1*. O desenvolvimento da MTM1-LOVD permitiu a rápida transposição de novas variantes para o domínio público, contribuindo para o alargamento do espectro mutacional do gene *MTM1* e para o desenho do perfil epidemiológico da XLMTM. Futuramente, recorrendo à MTM1-LOVD, pretende-se estimar a incidência desta patologia a nível Europeu.

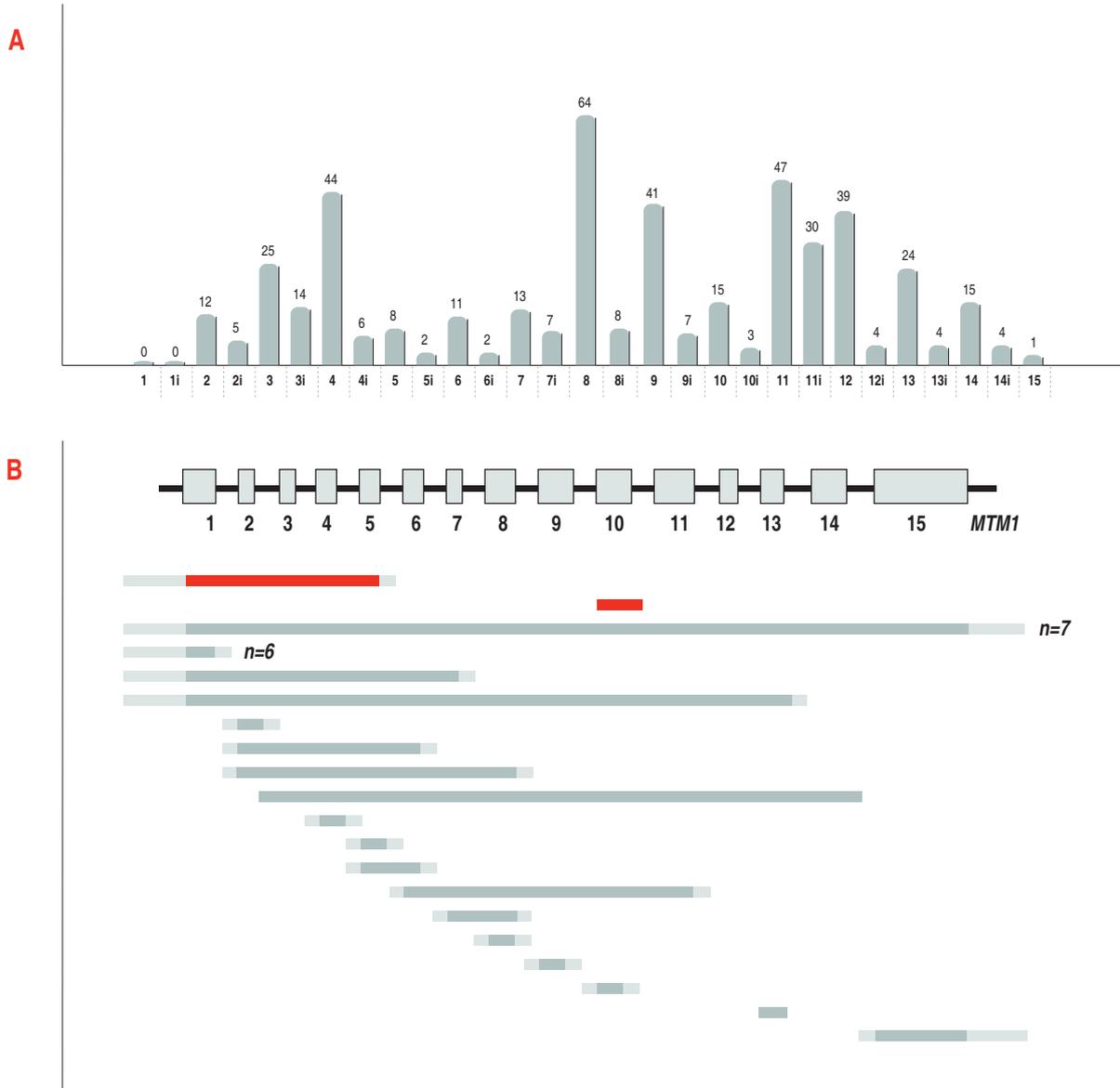
Bibliografia:

Oliveira J, et al. Expanding the MTM1 mutational spectrum: novel variants including the first multi-exonic duplication and development of a locus-specific database. Eur J Hum Genet. 2012 Sep 12. doi: 10.1038/ejhg.2012.201

→ [continua](#)

artigos breves_ n. 8

Gráfico 1: Mutações identificadas no gene *MTM1* e incluídas na base de dados *MTM1-LOVD* (dados de Novembro de 2012).



(A) Número de mutações pontuais (localizadas nos exões e intrões indicados);
(B) Grandes deleções (barras cinzentas) e duplicações (barras vermelhas) identificadas no gene *MTM1*.
Pontos de quebra não delineados estão indicados a cinzento claro.

artigos breves_ n. 9

Avaliação da ingestão de micronutrientes em diabéticos tipo 2

Ana Valente¹, Manuel Bicho^{2,3}, Rui Duarte⁴, João F. Raposo⁴, Helena S. Costa¹

(1) Departamento de Alimentação e Nutrição, INSA.

(2) Laboratório de Genética, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

(3) Instituto Rocha Cabral.

(4) Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal.

Introdução

A diabetes tipo 2 está diretamente relacionada com a alimentação e é frequentemente associada a um défice de micronutrientes no organismo (1,2).

Objetivos

Comparar a ingestão de micronutrientes e identificar os seus principais défices numa população de diabéticos tipo 2 com e sem angiopatias.

Métodos

Em 2009 foram recrutados 150 diabéticos, de ambos os sexos e com 40-75 anos. Foram constituídos 2 grupos: Grupo I - 75 diabéticos com angiopatia e Grupo II - 75 diabéticos sem angiopatia. A ingestão de micronutrientes foi avaliada por um questionário de frequência alimentar. A ingestão média para cada micronutriente foi comparada entre os grupos. A prevalência de inadequação na ingestão de micronutrientes foi calculada para cada grupo considerando os respetivos valores de ingestão diária recomendada (DRI) (3).

Resultados

A ingestão média de vitamina K, folatos, Ca e Mo no Grupo I foi significativamente superior à do Grupo II (Tabelas 1 e 2). A prevalência de diabéticos com ingestão de vitaminas B₅, B₉, D, E, K e folatos inferior à DRI foi superior a 75% nos dois grupos (Gráfico 1). O Grupo I teve uma maior prevalência no défice de ingestão de vitaminas B₂, B₃, A, C, e B₆ do que o Grupo II. A prevalência de diabéticos com ingestão de Ca, Cl, I, Mg, Mo e K inferior à DRI foi superior a 50% para ambos os grupos (Gráfico 2). De um modo geral, o Grupo II teve maior prevalência de inadequação na ingestão de minerais do que o grupo I.

Conclusão

Para ambos os grupos, a prevalência de inadequação na ingestão diária de micronutrientes foi superior a 40% para 14 vitaminas e minerais. Os diabéticos com défice de ingestão desses micronutrientes devem enriquecer a sua dieta com boas fontes alimentares dessas vitaminas e minerais ou/e iniciar uma suplementação alimentar mediante aconselhamento médico.

Agradecimentos: Este trabalho foi realizado no âmbito do projeto de investigação PIC/IC/82957/2007, financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT). Ana Valente agradece também a Bolsa de Doutoramento com a referência (SFRH/BD/16166/2004/5E4M) e a Bolsa de Investigação, ambas concedidas pela FCT.

Referências bibliográficas

- Marcelina S, Pinhão S. Diabetes e micronutrientes: uma revisão. Alimentação humana. 2007; 13(1):32-7.
- Mooradian AD, Morley JE. Micronutrient status in diabetes mellitus. Am J Clin Nutr. 1987; 45:877-95.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies. Dietary reference intakes (DRIs): estimated average requirements for groups [Em linha]. Washington, DC, IOM, 2002. [consult. 28-11-2012]. Disponível em: http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/-/media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/5_Summary%20Table%20Tables%201-4.pdf

Tabela 1: Ingestão média diária de vitaminas em diabéticos tipo 2.

Vitaminas	Grupo I (n=75)	Grupo II (n=75)
B ₁ (mg/dia)	1,44	1,31
B ₂ (mg/dia)	1,92	1,73
B ₃ (mg/dia)	17,5	16,4
B ₅ (mg/dia)	4,14	3,80
B ₆ (mg/dia)	1,84	1,68
B ₉ (mg/dia)	10,8	9,47
B ₁₂ (µg/dia)	8,16	7,54
Folatos (µg/dia)	277	258
A (RE/dia)	1532	1569
C (mg/dia)	129	130
D (µg/dia)	3,31	3,13
E (mg/dia)	8,07	7,83
K (µg/dia)	18,0	15,0

Tabela 2: Ingestão média diária de minerais em diabéticos tipo 2.

Minerais	Grupo I (n=75)	Grupo II (n=75)
Ca (mg/dia)	994	939
Cl (mg/dia)	762	701
Cu (mg/dia)	1,51	1,38
Fe (mg/dia)	12,4	11,5
P (mg/dia)	1298	1217
I (µg/dia)	101	86,0
Mg (mg/dia)	310	292
Mn (µg/dia)	3,51	3,39
Mo (µg/dia)	8,48	6,84
K (mg/dia)	3253	3022
Se (mg/dia)	113	107
Na (mg/dia)	3156	2985
Zn (mg/dia)	10,3	9,54

→ continua

artigos breves_ n. 9

Gráfico 1: ▾ Prevalência de inadequação na ingestão diária de vitaminas em diabéticos tipo 2.

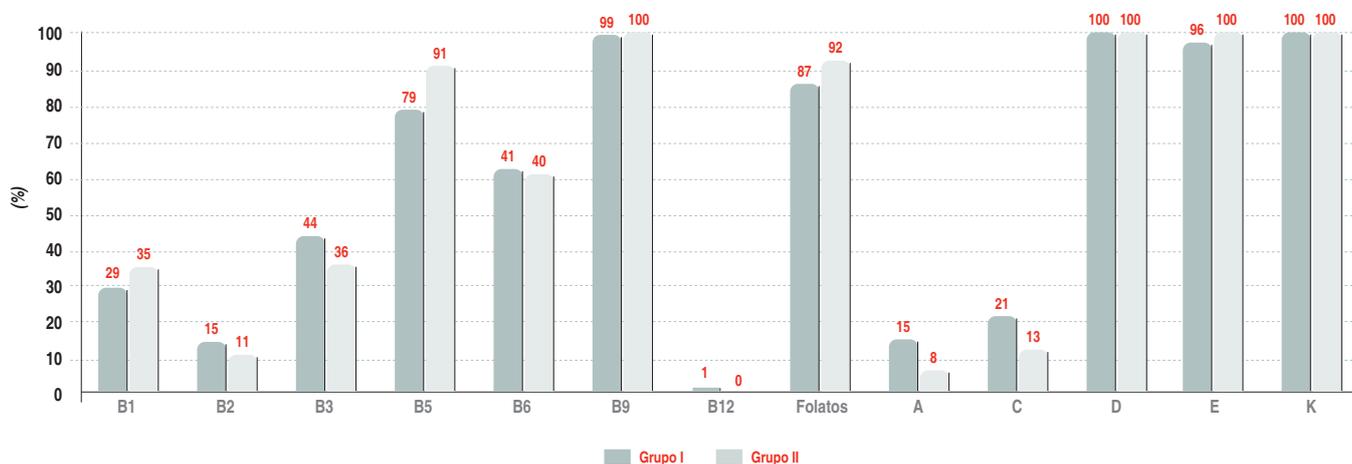
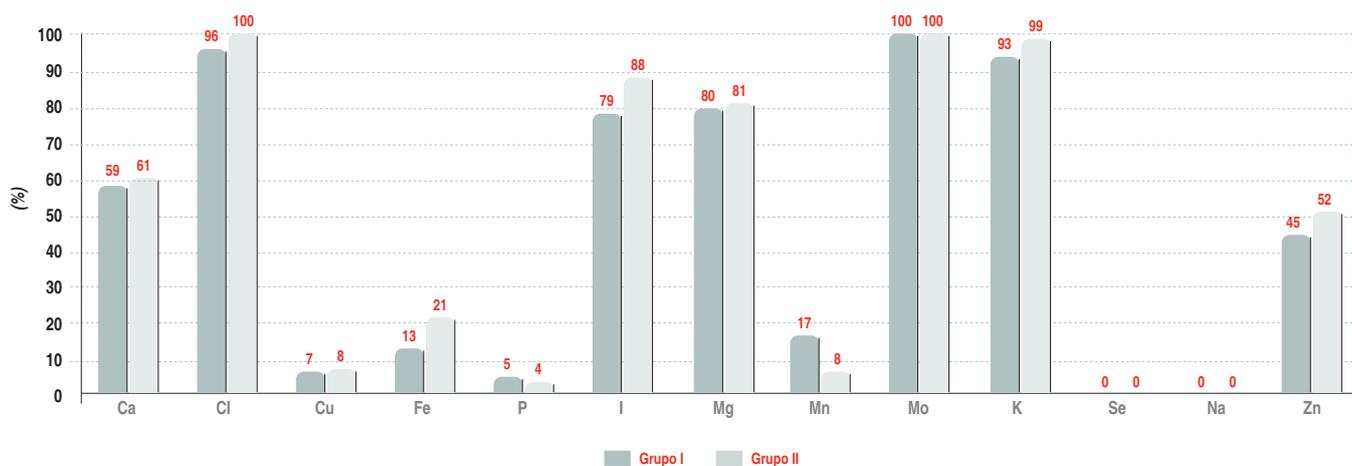


Gráfico 2: ▾ Prevalência de inadequação na ingestão diária de minerais em diabéticos tipo 2.





notícias

_INSA participa na 1ª fase do Inquérito Alimentar Pan-Europeu (EU Menu)

_A equipa do projecto PANEU, obteve financiamento da EFSA, de apoio à realização do 2º Inquérito Alimentar Nacional (2ºIAN), e desta forma integra a 1ª fase do Inquérito Alimentar Pan Europeu (EU-Menu), que decorrerá entre 2012 e 2015, e avaliará consumos alimentares em crianças, adultos e idosos, em Portugal.

_Os resultados do 2ºIAN constituirão uma base sólida e baseada na evidência, de apoio e aconselhamento ao Governo, para o desenvolvimento de políticas de educação alimentar e de promoção para a saúde, articuladas com as prioridades estratégicas nacionais (Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável), europeias (Implementing Health 2020) e internacionais (WHO Global Strategy on diet, physical activity and health).

Contacto: sofia.guioamar@insa.min-saude.pt

_Projeto Implementation of Electronic transmission of chemical occurrence data in Portugal: primeira transmissão eletrónica de dados nacionais realizada

_A recolha de dados analíticos sobre alimentos é uma importante tarefa da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos - EFSA e uma componente essencial na avaliação do risco associado à alimentação. Os estados membros estão obrigados a reportar os dados nacionais para aquela Autoridade.

_Nesta sequência e no âmbito do projeto *Implementation of Electronic transmission of chemical occurrence data in Portugal*, o INSA encontra-se a desenvolver um sistema informático e uma base de dados nacional, para a implementação da transmissão eletrónica de dados referentes a contaminantes químicos em géneros alimentícios e alimentação animal, em estreita colaboração com várias entidades que participam no controlo oficial, Direção Geral de Alimentação e Veterinária, Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, Instituto Português do Mar e da Atmosfera e Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária.

_Atendendo à obrigatoriedade da transmissão anual destes dados para a EFSA, e de modo a cumprir os objetivos do projeto, o INSA, recolheu e compilou a informação referente a 2011 e procedeu à sua transmissão, com sucesso, para esta Autoridade.

_O desenvolvimento do projeto prossegue, no sentido de que o sistema informático *online* esteja completamente implementado durante este ano, para a transmissão eletrónica de dados entre as referidas entidades nacionais e o INSA.

Contacto: luisa.oliveira@insa.min-saude.pt

Mais informações em:

<http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/ID/Paginas/TransmissaoElectronicaDados.aspx>

ficha técnica

_ **Título:** Boletim Epidemiológico Observações

_ **Periodicidade:** Trimestral

_ **ISSN:** 0874-2929

_ **Numeração:** 2ª série,
Volume 2, número 3
Janeiro-Março 2013

_ **Diretor**

José Pereira Miguel, Presidente do INSA

_ **Editores**

Carlos Matias Dias, Departamento de Epidemiologia
Elvira Silvestre, Biblioteca

_ **Conselho Editorial Científico**

Carlos Matias Dias, Departamento de Epidemiologia
Elsa Alverca, Departamento de Saúde Ambiental
Jorge Machado, Departamento de Doenças Infecciosas
Manuela Caniça, Conselho Científico do INSA
Peter Jordan, Departamento de Genética Humana
Sílvia Viegas, Departamento de Alimentação e Nutrição
Sofia Guiomar, Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2013.

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

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal

Tel.: (+351) 217 519 200

Fax: (+351) 217 529 400

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

www.insa.pt