



_título:

_Programa Nacional de **Vigilância da Gripe**

_sub-título:

_Relatório da **Época 2012/2013**

_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
_Outubro 2013



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 2012/2013 / 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, 2013. - 104 p. : il.

ISBN: 978-972-8643-81-2

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



Título: Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da Época 2012/2013

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: 978-972-8643-81-2

Lisboa, outubro de 2013

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



www.insa.pt



Relatórios

_título:

Programa Nacional de Vigilância da Gripe

_sub-título:

Relatório da Época 2012/2013

_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

Outubro 2013



www.insa.pt



Relatório da **Época 2012/2013** _Programa Nacional de
Vigilância da Gripe



Agradecimentos

Aos Médicos-Sentinela

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

Aos Serviços de Urgência

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

Aos participantes no estudo EuroEva

A todos os médicos de família que participaram no estudo EuroEVA na época 2012-2013.

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.

Aos Colaboradores

À Celeste Ruivo e à Alice Rodrigues, pela operação de dados da componente laboratorial da Rede de Médicos Sentinela, Rede de Serviços de Urgência e Projeto EuroEva durante o período epidémico da gripe.

Aos colegas Inês Costa, Cristina Correia, Raquel Neves e Rui Matias do Laboratório de Biologia Molecular da Unidade Laboratorial Integrada do Departamento de Doenças Infecciosas, pelo apoio laboratorial prestado na operacionalização de metodologias automáticas de extração dos ácidos nucleicos.

Ao Doutor Carlos Dias, coordenador da Rede Médicos Sentinela.

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





_sumário

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 2012/2013.....	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.....	24
2.7.1. Caracterização Viroológica.....	24
2.7.2. Ocorrência no Tempo.....	25
2.7.3. Ocorrência no Espaço.....	26
2.7.4. Caraterização dos Casos de Gripe.....	26
2.8. Vacinação Antigripal.....	28
2.8.1. Casos de SG e Vacina Antigripal.....	28
2.8.2. Casos de Gripe com Vacinação Antigripal.....	29
2.9. Terapêutica Antiviral.....	30
2.10. Diagnóstico Diferencial de Vírus Respiratórios.....	31
3. Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe	35
3.1. Casos de Síndrome Gripal e Infecção 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. Casos de Infecção Respiratória Aguda Grave, Internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).....	40
3.4.2. Gripe em Casos de Infecção Respiratória Aguda Grave, Internados em UCI.....	40
3.4.3. Outros Agentes Respiratórios em Casos de Infecção Respiratória Aguda Grave, Internados em UCI.....	42
3.4.4. Óbitos e infecção respiratória.....	43



4. Análise Antigénica, Genética e da Susceptibilidade aos Antivirais	45
4.1. Caracterização Antigénica do Vírus da Gripe	47
4.2. Caracterização Genética do Vírus da Gripe	48
4.3. Avaliação da Resistência aos Antivirais	59
5. Monitorização da mortalidade por “todas as causas” – sistema Vigilância Diária da Mortalidade (VDM)	61
6. Relatório Preliminar sobre a Vigilância dos Casos de Gripe admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos, na época 2012/2013	65
6.1. Introdução	67
6.2. Objetivos	67
6.3. Métodos	67
6.3.1. Época 2011/2012	67
6.3.2. Época 2012/2013	68
6.4. Resultados	69
6.4.1. Proporção de Casos de Gripe Reportados, Admitidos em UCI	69
6.4.2. Origem dos Casos Reportados, por Hospital	71
6.4.3. Distribuição dos Casos por Sexo e por Grupo Etário	71
6.4.4. Estado Vacinal dos Doentes	71
6.4.5. Presença de Fatores de Risco	72
6.4.6. Terapêutica com Antivirais e Outras Terapêuticas	72
6.4.7. Colheita de Material Biológico para Confirmação Laboratorial	72
6.4.8. Tipos e Subtipos de Vírus Identificados	72
6.4.9. Duração do Internamento em UCI e Óbito	72
6.5. Discussão e Conclusões	73
6.6. Agradecimento	73
7. Discussão	75
8. Comentário Final	81
9. Anexos	85
9.1. Nota Metodológica	87
9.2. Quadro I	90
9.3. Quadro II	92
9.4. Quadro III	94
9.5. Quadro IV	97
10. Referências	99



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

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

ULS – Unidade Local de Saúde

USCP – Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados

USF – Unidade de Saúde Familiar

VDM – Vigilância Diária da Mortalidade





_Resumo

Com o presente relatório, o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P., pretende sintetizar e divulgar os resultados obtidos pelo Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG) durante a época de 2012/2013, em Portugal. Um dos principais objetivos do PNVG é justamente a recolha, análise e disseminação da informação sobre a atividade gripal em Portugal. Toda a informação obtida pelo Programa Nacional de Vigilância da Gripe (que inclui a identificação e caracterização dos vírus da gripe em circulação em cada época, assim como a identificação de vírus emergentes com potencial pandémico e que constituam um risco para a saúde pública) pretende, em última instância, contribuir para a diminuição da morbidade e mortalidade associada à infeção e suas complicações, servindo de suporte à orientação de medidas de prevenção e controlo da doença de forma precisa.

Na época 2012/2013 foram notificados um total de 1436 casos de síndrome gripal (SG). A atividade gripal foi considerada moderada e o maior número de notificações foi observado entre o final de Janeiro e a primeira quinzena de Março. O período epidémico ocorreu entre as semanas 4/2013 e 11/2013, com um valor máximo de 69,6 casos de SG por 100 000 habitantes na semana 10/2013. A maior parte das notificações corresponderam a indivíduos do género feminino. O grupo etário mais representado foi o correspondente à população jovem/adulta com idades compreendidas entre os 15 e os 44 anos.

A febre, o mal-estar e a debilidade ou prostração foram os sintomas/sinais mais frequentemente referidos nos casos notificados.

A análise laboratorial a 1262 exsudados da nasofaringe revelou a presença de vírus influenza em 43,5% destes casos. Dos 549 vírus influenza identificados, 272 (49,5%) eram do tipo B (linhagem Yamagata) enquanto que 232 (42,3%) vírus pertenciam ao subtipo A(H1)pdm09. Estes vírus co-circularam durante a época 2012/2013, e foram detetados em circulação simultânea no decorrer de praticamente todo o inverno, especialmente entre as semanas 1/2013 e 16/2013. Foram também detetados em pequeno número e de forma esporádica 35 (6,4%) vírus influenza do subtipo AH3 e 10 (1,8%) vírus influenza da linhagem B/Victoria. O vírus do subtipo A(H1) sazonal não foi detetado nos casos estudados.

Nos casos de síndrome gripal notificados para cada grupo etário, a maior percentagem de casos de gripe verificou-se em crianças com idade compreendida entre os 5 e os 14 anos (61,8%; 94/162).

A vacina antigripal foi administrada a 10,4% (131/1265) dos casos de SG notificados (com informação do estado vacinal), com a maior proporção de casos vacinados observada no grupo etário dos idosos (≥ 65 anos). Entre os casos de gripe, a vacina antigripal tinha sido administrada a 17 casos (3,6%; 17/471), sendo que 15 deles se encontravam potencialmente imunizados, e estiveram associados na sua maioria a casos



de infeção pelos vírus influenza A(H1)pdm09 e influenza B/Yamagata.

O diagnóstico diferencial de vírus respiratórios detetou a presença em maior frequência de Rhinovírus humano, seguido de Vírus Sincicial Respiratório.

A Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (RPLDG), constituída essencialmente por laboratórios hospitalares, realiza o diagnóstico laboratorial do vírus da gripe e permite um conhecimento mais preciso, da etiologia das infeções respiratórias agudas graves, constituindo por isso, um complemento valioso para o PNVG. Dos casos de internamento em UCI reportados pela RPLDG, 38,8% (121/312) estavam associados a infeção pelo vírus da gripe, sendo o vírus A(H1)pdm09 o responsável pela maioria destas infeções (62,8%; 76/121).

Os vírus da gripe detetados durante 2012/2013, quer na vigilância clínica e laboratorial (n=549/1262), quer através da RPLDG (n=165, recebidos no LNRVG) foram objecto de análise complementar por parte do Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe/INSA. A análise antigénica realizada re-

velou que os vírus influenza do tipo A foram semelhantes às estirpes vacinais 2012/2013 para os subtipos A(H3) e A(H1)pdm09. A maioria dos vírus influenza B/Yamagata evidenciaram uma deriva antigénica relativamente à estirpe vacinal para a época 2012/2013, aproximando-se da estirpe B/Massachusetts/2/2012 (estirpe que integrará a vacina antigripal 2013/2014). Os vírus predominantes na época em análise [influenza B/Yamagata e A(H1)pdm09] revelaram também alguma diversidade genética, tendo sido registadas algumas substituições de aminoácidos em locais antigénicos da glicoproteína viral hemaglutinina que podem estar na origem da sua deriva antigénica.

A monitorização da resistência aos antivirais nas 355 estirpes do vírus influenza analisadas fenotípica e/ou genotípicamente [265 vírus A(H1)pdm09 e 90 vírus influenza B] revelou serem todas susceptíveis aos inibidores da neuraminidase.

No que respeita a monitorização semanal do impacto da epidemia de gripe na mortalidade por “todas as causas”, na presente época não se observou qualquer influencia da epidemia de gripe.

_relatório _época 2012/2013



www.insa.pt



_Relatório da Época 2012/2013 _Programa Nacional de Vigilância da Gripe

1

_Introdução

A gripe é uma doença respiratória, causada pelo vírus influenza, podendo ter uma manifestação ligeira a grave. É uma doença sazonal cujo número de casos, na Europa e hemisfério norte, aumenta durante o inverno apresentando um período epidémico de várias semanas.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. É, portanto, através da integração dos dados clínicos e virológicos, que a vigilância da gripe procura contribuir para a diminuição da morbidade e mortalidade associadas à infecção e suas complicações, considerando que as informações resultantes da vigilância permitem ainda a orientação de medidas de prevenção e controlo da doença de forma precisa.^{1,2,3}



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 Direcção-Geral da Saúde (DGS), e assegura a vigilância epidemiológica da gripe em Portugal através da caracterização clínica e laboratorial da doença, baseada em diferentes componentes do sistema.^{4,5,6}

O LNRVG encontra-se integrado, desde 1953, na rede de laboratórios da Organização Mundial de Saúde (OMS), a qual é actualmente constituída por 141 Laboratórios de Referência Nacionais, distribuídos por 111 países, e por seis Centros Mundiais de Referência e Investigação da Gripe, situados em Atlanta, Londres, Melbourne, Tóquio, Beijing e Memphis.⁷

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.⁸ A participação destes MF é estritamente voluntária, tendo a rede sido constituída por 152 médicos em 2012 e por 110 médicos em 2013. 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 66 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).

- **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.^{9,10} Durante a época de 2012/2013, os países participantes no projecto I-MOVE (Portugal, Espanha, França, Irlanda, Roménia, Alemanha e Polónia) desenvolveram um protocolo comum com um estudo do tipo caso-controlo, para o cálculo da estimativa da efectividade da vacina sazonal. Os casos de síndrome gripal recolhidos por 68 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).^{11,12}



- **Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe** – é constituída atualmente por 14 laboratórios maioritariamente hospitalares. Com origem em 2006 mas apenas reactivada em 2009 através de despacho ministerial¹³, após a emergência do vírus influenza A(H1)pdm09. 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).
- Constitui uma componente do PNVG o **sistema Vigilância Diária da Mortalidade (VDM)** 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 2012/2013, efectuando uma síntese da atividade gripal em Portugal durante esta época.



2

_Vigilância Clínica e Laboratorial da Gripe



www.insa.pt



Relatório da Época 2012/2013 Programa Nacional de
Vigilância da Gripe

Raquel **Guiomar**, Patrícia **Conde**, Paula **Cristovão**, 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

Baltazar **Nunes**, Ausenda **Machado**, Inês **Batista**

Departamento de Epidemiologia
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge





2. Vigilância Clínica e Laboratorial da Gripe

O diagnóstico clínico da gripe apresenta algumas dificuldades devido à natureza não específica da doença, uma vez que esta apresenta sinais e sintomas comuns a infecções respiratórias provocadas por outros agentes virais. A acrescer a este facto junta-se a natureza sub-clínica da doença o que leva a que muitos doentes efetuem automedicação sem recorrer ao seu médico assistente.² Com grande frequência, só os doentes com sintomatologia mais grave ou com doença prolongada é que recorrem a uma consulta médica.

Assim, a integração das componentes de vigilância clínica e laboratorial assumem uma elevada importância para o conhecimento da epidemiologia da gripe.

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 operacionalizada pela Rede MS, pela Rede de Serviços de Urgência (SU) e pelo projecto EuroEVA.

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 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 obtêm 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. Esta componente depende da participação voluntária dos profissionais de saúde que notificam, diariamente para o LNRVG, os casos diagnosticados de SG que recorram aos serviços de urgência, 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 envolve a utilização de métodos clássicos de diagnóstico virológico e de métodos de biologia molecular para a detecção e o isolamento dos vírus da gripe. Além disso, o LNRVG procede também à caracterização dos vírus influenza detectados. As estirpes isoladas são analisadas em três perspectivas: (1) na sua semelhança com as estirpes vacinais (ou inferindo sobre a presença de variantes com drifts antigénicos); (2) na detecção de mutações no seu genoma e (3) na presença de resistência aos antivirais (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 Gripe¹⁴ 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 atualizada sobre a atividade gripal nas diferentes componentes do PNVG.

Por outro lado, o PNVG integra a *European Influenza Surveillance Network* (EISN) coordenada pelo ECDC, fornecendo semanalmente informação epidemiológica e virológica, de forma a permitir, juntamente com os restantes membros da rede, a descrição da atividade 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> Adicionalmente, toda a informação da vigilância da gripe, é igualmente enviada de forma semanal para a OMS, estando parcialmente disponível no endereço www.euroflu.org.



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.¹⁵ 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 exsudado da nasofaringe por um ou mais dos seguintes métodos:

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



2.5. Participantes na época 2012/2013

2.5.1. Rede Médicos-Sentinela

Na época 2012/2013, acordaram em participar no PNVG, com o envio de produtos biológicos e/ou notificações clínicas de SG ao LNRVG e DEP, 62 médicos de família pertencentes à Rede Médicos Sentinela. Destes, 40 (64,5%) médicos efectivamente reportaram informação clínica, dos quais 25 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 7.2.

2.5.2. Projecto EuroEVA

No âmbito do Projecto EuroEVA, concordaram em participar na época 2012/2013, com o envio de produtos biológicos, 68 médicos de família pertencentes à Rede Médicos Sentinela ou médicos recrutados especificamente para participarem neste projecto. Destes, 45 (66%) 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 7.3.

2.5.3. Rede Serviços de Urgência

O Programa de Vigilância na época 2012/2013 foi operacionalizado com a participação de 66 Serviços de Urgência, distribuídos pelos 18 distritos de Portugal continental e pelas regiões autónomas dos Açores e da Madeira (Quadro III do Anexo 7.4.). Destes, 48 (72,7%) efectivamente notificaram casos de Síndrome Gripal e enviaram exsudados da nasofaringe para análise laboratorial.

2.6. Casos de Síndrome Gripal

Na época 2012/2013 foram notificados, pelos médicos participantes no PNVG, um total de 1436 casos de SG, 274 dos quais através da Rede Médicos Sentinela, 770 através dos Serviços de Urgência e 392 no âmbito do Projecto EuroEVA (Quadro I).

2.6.1. Ocorrência no Tempo

Na época de 2012/2013, o período de vigilância decorreu entre a semana 39 de 2012 e a semana 20 de 2013.

Na Figura 1 é possível observar a distribuição dos casos de SG reportados semanalmente. Em 2012/2013, o maior número de notificações de SG foi observado entre o final de Janeiro e a primeira quinzena de Março (semanas 5/2013 a 11/2013), com um pico de ocorrência na semana 9/2013 com 160 casos de SG notificados.

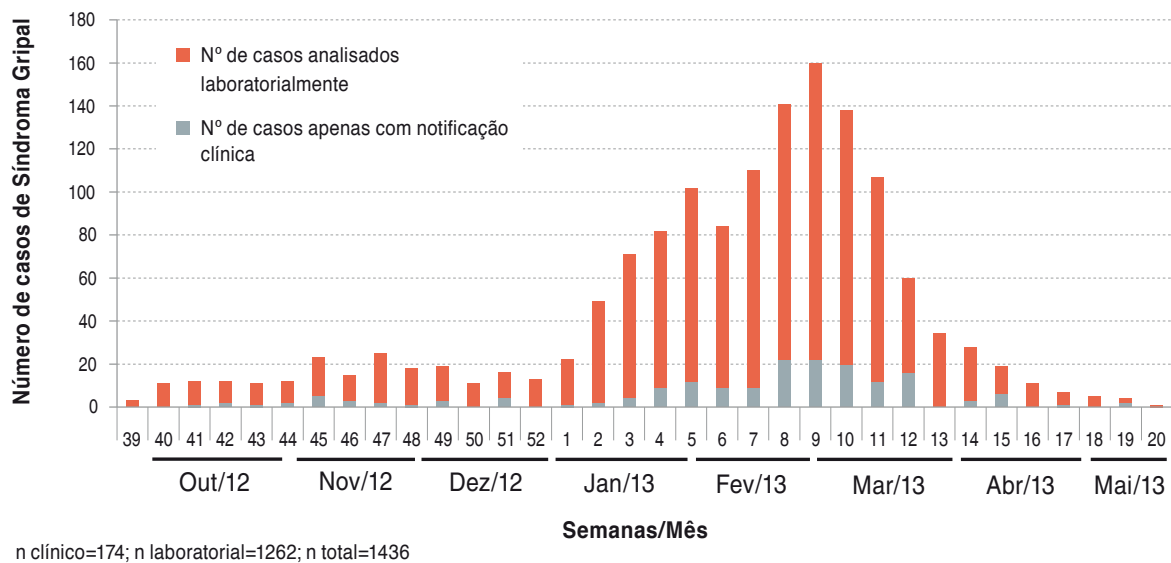
Quadro I – Casos de SG notificados, segundo a origem de notificação, no período em estudo.

Origem de notificação	2012/2013	
	Nº de casos	%
MS	274	19
SU	770	53
EuroEVA	392	27
Total	1436	100



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)¹⁶, 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 2012/2013 o período epidémico prolongou-se entre as semanas 4/2013 e 11/2013 (com uma ligeira descida da taxa de incidência para a área de atividade basal nas semanas 6 e 7/2013), com um valor máximo de 69,6 casos de SG por 100 000 habitantes na semana 10/2013, sendo considerada a atividade gripal como moderada (ver anexo 9.1.1, pág. 87).



n clínico=174; n laboratorial=1262; n total=1436

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

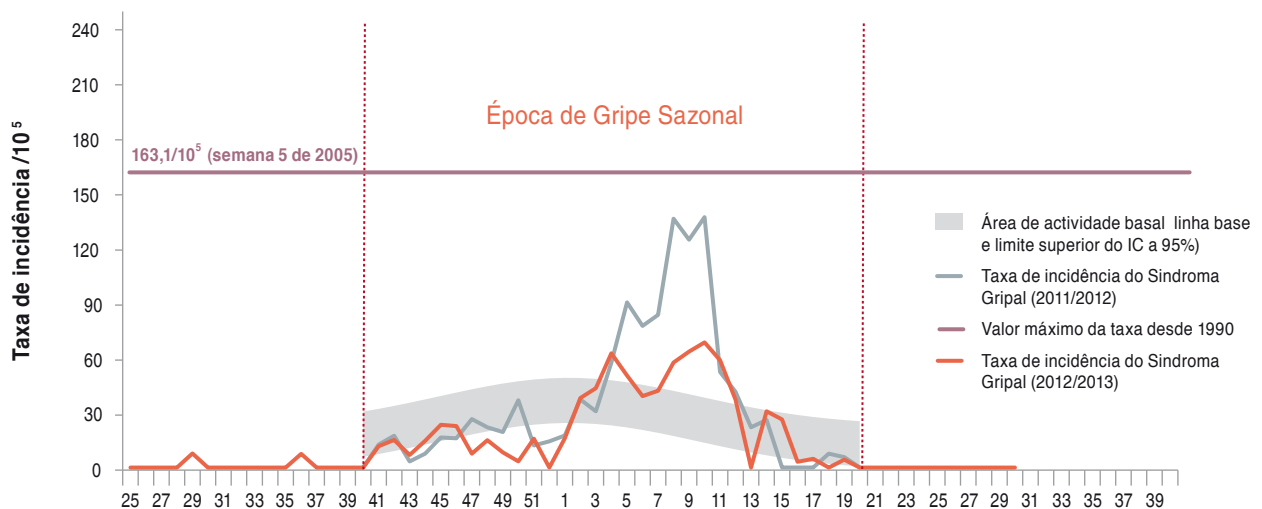


Figura 2 – Taxas de incidência semanais de SG por 100 000 habitantes, no período em estudo (2012/2013) e época anterior (2011/2012), com indicação da área de atividade basal.



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 de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. 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 (57,6%) das notificações de caso de SG tiveram origem em indivíduos do género feminino. O grupo etário mais representado, com 41,8% 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. A febre, o mal-estar, a debilidade ou prostração foram os mais frequentes (frequência superior a 90,0%). A dificuldade respiratória e o contacto com outro doente com gripe foram os sintomas/sinais observados com menor frequência, em 22,5% e 49,2%, respetivamente. Os restantes sintomas/sinais foram observados com frequências elevadas que variaram entre 76,2% e 89,0%.

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

Região de origem da notificação	2012/2013	
	Nº de casos	%
Norte	382	26,6
Centro	262	18,2
Lisboa e Vale do Tejo	443	30,8
Alentejo	169	11,8
Algarve	37	2,6
Açores	71	4,9
Madeira	72	5,0
Total	1436	100

**Quadro III** – Distribuição dos casos de SG por género e por grupo etário na época de 2012/2013.

Variáveis		N.º casos notificados	%	% na população portuguesa
Género	Masculino	605	42,4	47.78 ^a
	Feminino	823	57,6	52.22 ^a
	Total*	1428	100,0	
* Não estão incluídos 8 casos para os quais não foi obtida informação sobre o género				
^a Segundo os Censos 2011 (INE), disponível em http://www.ine.pt/scripts/flex_definitivos/Main.html				
Grupo etário	0-4	90	6,4	15.3 ^b
	5-14	180	12,8	
	15-44	588	41,8	41.9 ^b
	45-64	385	27,3	25.30 ^b
	>65	165	11,7	17.4 ^b
	Total**	1408	100,0	
** Não estão incluídos 28 casos para os quais não foi obtida informação sobre a idade				
^b Segundo Elementos Estatísticos, Informação Geral, Saúde 2008 (DGS)				

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 sintoma/sinal
Início súbito	1362	83,9
Febre ou febrícula	1324	91,0
Mal-estar geral, debilidade ou prostração	1388	90,7
Cefaleias	1335	76,2
Mialgias, dores generalizadas	1338	87,6
Tosse	1397	89,0
Dor de garganta, inflamação da mucosa nasofaríngea sem outros sinais relevantes	1366	78,0
Dificuldade respiratória	1338	22,5
Calafrios/arrepios	1334	77,1
Contacto com doente com Gripe	831	49,2



2.7. Casos de Gripe

2.7.1. Caracterização Viroológica

Ao longo do período em estudo foram efectuadas 1262 colheitas de exsudados da nasofaringe nos casos de SG notificados, correspondendo a 87,9% do total de casos notificados (Quadro V).

A análise laboratorial revelou a presença de vírus influenza em 43,5% dos exsudados da nasofaringe recebidos em 2012/2013, num total de 549 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 549 vírus influenza identificados, 267 (48,7%) pertenciam ao tipo A, sendo que 232 (42,3%) vírus pertenciam ao subtipo A(H1)pdm09 e 35 (6,4%) ao subtipo AH3. O vírus do subtipo A(H1) sazonal não foi detetado nos casos estudados.

Por sua vez, dos 282 (51,3%) vírus do tipo B, 272 (49,5%) pertenciam à linhagem B/Yamagata e 10 (1,8%) à linhagem B/Victoria (Figura 3).

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

Época	N.º total casos SG notificados	N.º casos com exsudado da nasofaringe	% casos com exsudado da nasofaringe
2012/2013	1436	1262	87,9 %

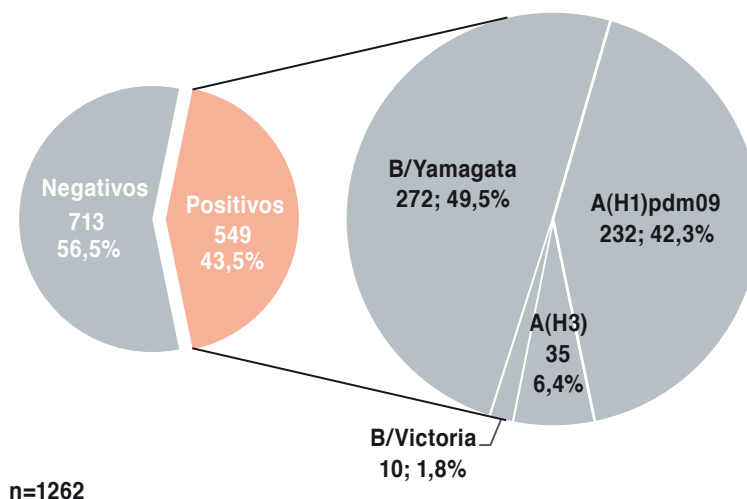


Figura 3 – Distribuição percentual dos casos de SG notificados com envio de exsudado da nasofaringe, segundo os resultados obtidos no diagnóstico laboratorial para gripe.

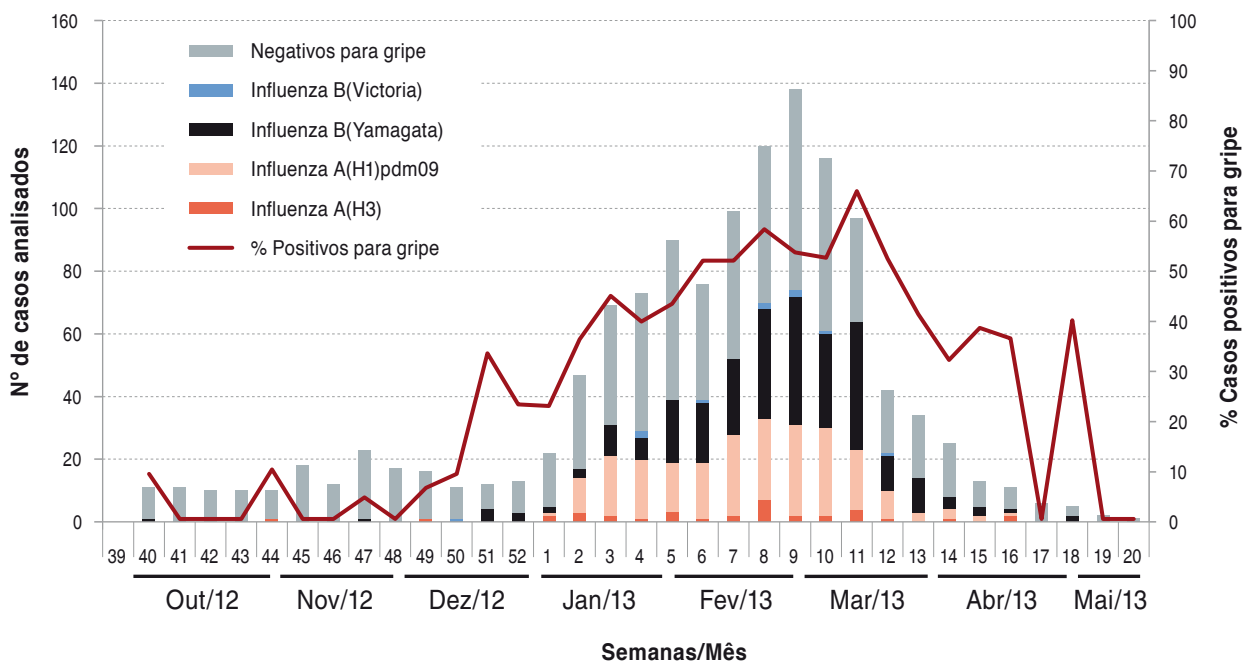


2.7.2. Ocorrência no Tempo

Na Figura 4 pode ser observada a distribuição temporal da ocorrência dos 549 casos de SG em que foi possível obter a confirmação laboratorial do diagnóstico de Gripe.

Na época 2012/2013, a percentagem de casos positivos para vírus influenza foi superior a 50% durante 7 semanas consecutivas (entre a semana 6 e 12 de 2013), com um máximo de 66% de casos positivos registado na semana 11/2013 (Março).

Foram detetados casos de gripe entre a semana 40/2012 e 18/2013 (Figura 4). Os vírus influenza do tipo A(H1)pdm09 e B, da linhagem Yamagata, co-circularam durante a época 2012/2013, e foram detectados em circulação simultânea no decorrer de praticamente todo o inverno, especialmente entre as semanas 1/2013 e 16/2013. Os vírus do tipo A(H3) e B, da linhagem Victoria, foram detetados em pequeno número e de forma esporádica.



n influenza A(H1)pdm09=232; n influenza A(H3)=35;

n Influenza B/Yamagata=272; n influenza B/Victoria=10; n negativos=713; n total=1262

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.



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).

2.7.4. Caracterização dos Casos de Gripe

Na Figura 5 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 das crianças com idade compreendida entre os 5 e os 14 anos (61,8%; 94/162). Apesar de ser este um dos grupos etários menos representado no total dos casos analisados, os dados indicam o seu relevante envolvimento na transmissão do vírus da gripe na população, no período em estudo.

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

Região de origem da notificação	2012/2013		
	Nº exsudados analisados	Nº casos positivos	% casos positivos
Norte	314	110	20,0
Centro	201	98	17,9
Lisboa e Vale do Tejo	440	207	37,7
Alentejo	148	66	12,0
Algarve	30	13	2,4
Açores	71	23	4,2
Madeira	58	32	5,8
Total	1262	549	100,0

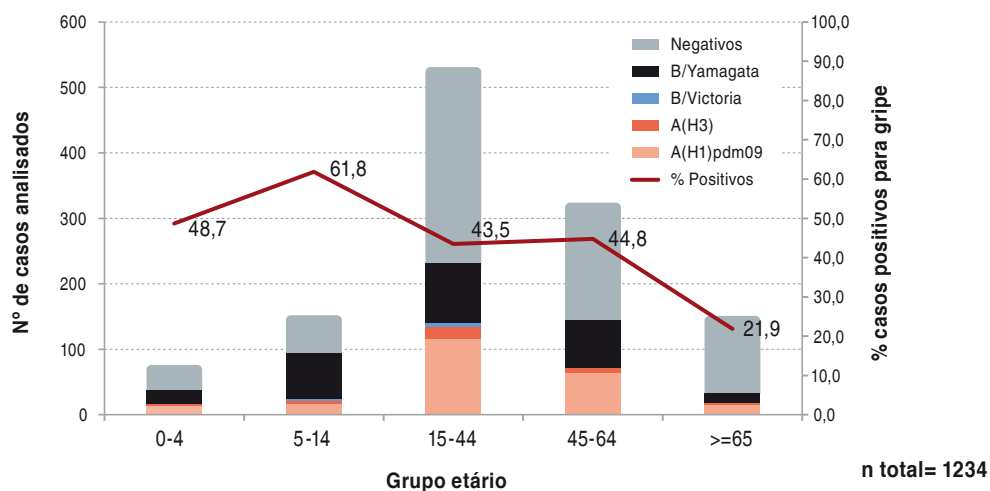


Figura 5 – Distribuição dos casos de Gripe por grupo etário no período em estudo. Foram excluídos da análise 28 casos, por não apresentarem informação sobre a idade.



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 ligeiramente superior para o género masculino (Quadro VII).

Relativamente a cada um dos sintomas/sinais considerados para a definição de caso de SG é apre-

sentado, no Quadro VIII, 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 B/Yamagata, em comparação com os casos de síndrome gripal negativos. É possível constatar que, na época 2012/2013, dos sintomas/sinais analisados, a febre e a tosse apresentaram um *odds ratio* que indica um risco

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

Género	2012/2013			
	Nº de casos analisados (%)	Nº de casos Gripe	% de casos de Gripe	% população portuguesa**
Masculino	528 (42,1%)	241	45,6	47,78
Feminino	726 (57,9%)	304	41,9	52,22
*Total	1254	545	43,5	

* Não estão incluídos 8 casos analisados para os quais não foi obtida informação sobre o género.

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

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

Sinal/Sintoma	Gripe (n=549)		Gripe A(H1)pdm09 (n=232)		Gripe B/Yamagata (n=272)	
	Odds ratio	IC (95%)	Odds ratio	IC (95%)	Odds ratio	IC (95%)
Início súbito	1,14	(0,82 - 1,58)	1,36	(0,9 - 2,04)	0,74	(0,52 - 1,04)
Febre ($\geq 37^{\circ}\text{C}$)	3,13	(1,89 - 5,19)	2,82	(1,4 - 5,66)	2,24	(1,23 - 4,07)
Mal-estar, debilidade, prostração	1,05	(0,68 - 1,64)	1,80	(0,99 - 3,28)	0,70	(0,45 - 1,09)
Cefaleia	1,30	(0,97 - 1,75)	1,25	(0,87 - 1,79)	1,17	(0,84 - 1,64)
Mialgias, dores musculares	1,38	(0,93 - 2,05)	2,64	(1,47 - 4,77)	0,89	(0,6 - 1,34)
Tosse	3,94	(2,52 - 6,16)	5,43	(2,36 - 12,48)	1,74	(1,05 - 2,88)
Dor de garganta	1,14	(0,85 - 1,53)	0,73	(0,52 - 1,02)	0,99	(0,71 - 1,38)
Dificuldade respiratória	0,70	(0,52 - 0,94)	1,14	(0,81 - 1,59)	0,44	(0,30-0,65)
Calafrios	1,28	(0,94 - 1,74)	1,27	(0,88 - 1,84)	1,05	(0,75 - 1,48)

Valores totais e por tipo de vírus. Sinais/sintomas com *odds ratios* estatisticamente significativos são indicados a negrito, com associação positiva indicados a cor negra e com associação negativa a cor vermelha.



aumentado de confirmação laboratorial de um caso de Gripe. A presença de mialgias e dores musculares está igualmente associada a um maior risco para a confirmação laboratorial de infeção pelo vírus da gripe A(H1N1)pdm09. Por outro lado, a dificuldade respiratória apresenta uma maior probabilidade de estar presente num caso de SG não confirmado laboratorialmente como gripe.

2.8. Vacinação Antigripal

2.8.1. Casos de SG e Vacina Antigripal

O Quadro IX mostra a informação recolhida sobre a administração da vacina antigripal no âmbito do inquérito (notificação clínica) nos casos de SG.

A informação sobre a administração da vacina antigripal foi reportada em 1265 casos, 131 (10,4%) dos quais referiam terem sido vacinados. A estes indivíduos as vacinas foram administradas entre Setembro de 2012 e Janeiro de 2013.

Na população estudada, a proporção de casos vacinados foi baixa (10,4%) quando comparamos com

as estimativas disponibilizadas pelo “Vacinómetro”- Sociedade Portuguesa de Pneumologia (em http://www.sppneumologia.pt/sites/sppneumologia.pt/files/pdfs/vacinometro_5a_vaga_05-03-2013.pdf) relativos à época de 2012/2013, que indicam que em Março de 2013, 44,9% da população portuguesa está vacinada contra a gripe.

Nos casos vacinados, os indivíduos foram considerados imunizados 14 dias após a data da administração da vacina antigripal.¹⁷

A maior proporção de casos vacinados (46,7%; 63/135) e de casos imunizados (37,8%; 51/135) foi verificada na população idosa, com idade igual ou superior a 65 anos (Quadro X), números muito aproximados aos da estimativa do “Vacinómetro” que refere a vacinação em 51,3% dos indivíduos com 65 e mais anos. Os indivíduos deste grupo etário, por pertencerem aos grupos de risco para os quais está indicada a vacinação, receberam pela primeira vez a vacina antigripal de forma gratuita nos Centros de Saúdes e hospitais no último inverno.

Quadro IX – Administração da vacina antigripal nos casos de SG notificados, no período em estudo.

Administração da vacina antigripal	N.º casos SG notificados	%
Vacinados	131	10,4
Não vacinados	1134	89,6
Total*	1265	100,0

*Não estão incluídos 171 casos para os quais não foi obtida informação sobre a administração da vacina antigripal



Quadro X – Proporção de casos de SG notificados aos quais foi administrada a vacina antigripal de 2012/2013 (vacinados) e de casos imunizados (consideram-se imunizados os indivíduos aos quais a vacina antigripal foi administrada 14 ou mais dias antes do início dos sintomas¹⁶), por grupo etário.

Grupo etário	Número de casos SG notificados	Número de casos SG vacinados (%)	Número de casos SG imunizados (%)
0-4	74	4 (5,4%)	3 (4,1%)
5-14	159	3 (1,9%)	3 (1,9%)
15-44	523	23 (4,4%)	12 (2,3%)
45-64	350	33 (9,4%)	25 (7,1%)
65 ou +	135	63 (46,7%)	51 (37,8%)
Total*	1241 ^a	126 (10,2%)	94 (7,6%)

*Não estão incluídos 195 casos para os quais não foi obtida informação sobre a administração da vacina e /ou a informação sobre a idade

2.8.2. Casos de Gripe com Vacinação Antigripal

O Quadro XI mostra a proporção de casos de gripe aos quais foi administrada a vacina antigripal.

Verificou-se que a vacina antigripal tinha sido administrada em 17 (3,6%) do total de 454 casos com diagnóstico laboratorial positivo para gripe, para os quais foi obtida esta informação.

Nos casos de gripe em doentes vacinados, 15 identificaram a data de vacinação e foram considerados

potencialmente imunizados uma vez que a vacinação ocorreu numa data anterior aos 14 dias que antecederam o início dos sintomas. Os 15 casos imunizados com resultado positivo para gripe estavam associados na sua maioria a infecção pelo vírus influenza A(H1N1)pdm09 (n=9), e pelo vírus influenza B/Yamagata (n=5). Foi apenas detetado 1 caso imunizado associado a infecção por vírus influenza A(H3N2).

Quadro XI – Administração da vacina antigripal nos casos de Gripe, na época 2012/2013.

Administração da vacina antigripal	Nº casos de Gripe	%
Vacinados	17	3,6
Com data de administração	15 (88,3%)	
Sem data de administração	2 (11,7%)	
Não vacinados	454	96,4
Total*	471	100,0

*Não estão incluídos 78 casos positivos para Gripe para os quais não foi obtida informação sobre a administração da vacina antigripal.



2.9. Terapêutica Antiviral

Na Figura 6 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 465 (36,8%) casos de SG do total do analisados laboratorialmente.

Os antivirais foram prescritos em 55 casos de SG, dos quais apenas 23 (41,8%) 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 detectados com maior frequência no grupo etário dos 15-44 anos de idade (56,5%) e o vírus influenza A(H1)pdm09 foi o detetado em mais elevada percentagem (16; 69,6%).

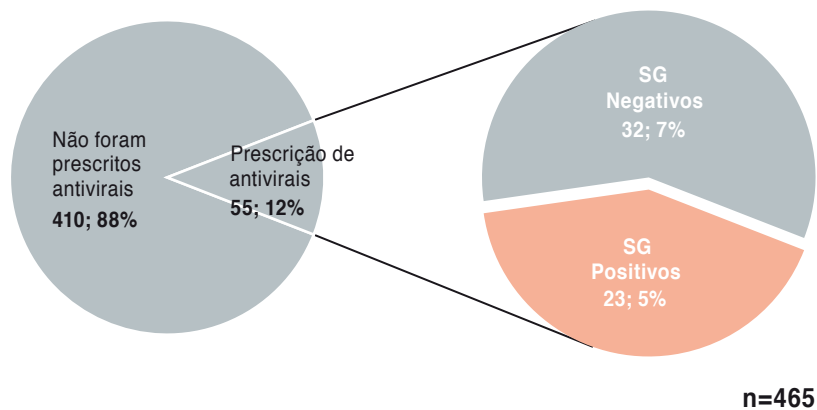


Figura 6 – Prescrição de antivirais específicos para a Gripe nos casos de SG notificados, no período em estudo.

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

Prescrição de antivirais e vírus da gripe detetado				
Grupo etário	A(H1)pdm09 n	A(H3) n	B/Yamagata n	Total n (%)
15-44	18	1	4	13 (56,5%)
45-64	7	0	2	9 (39,1%)
>=65	1	0	0	1(4,3%)
Total*	16 (69,6%)	1 (4,3%)	6 (26,1%)	23 (100,0%)

O antiviral prescrito a um maior número de casos foi o oseltamivir.



2.10. 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. Para além dos vírus influenza foram pesquisados os vírus sincicial respiratório tipo A (RSV A) e B (RSV B), o vírus parainfluenza humano tipo 1 (PIV1), 2 (PIV2) e 3 (PIV3), o rinovírus humano (hRV), o adenovírus (AdV) e o metapneumovirus humano (hMPV), através da metodologia de PCR em tempo real em multiplex. Nas 1262 amostras testadas, foram detetados 778 (61,6%) casos positivos para pelo menos um dos agentes virais pesquisados, incluindo os vírus influenza (Figura 7).

O vírus da gripe foi o agente detetado em maior

número de casos de SG, como era esperado (70,6%, 549/778), sendo que em 13 casos, o vírus influenza foi detetado em a co-infeção com outro vírus respiratório (1,8%, 13/778)

O rinovirus humano e o vírus sincicial respiratorio representam 13,6% e 9,0%, respetivamente, dos casos de síndrome gripal positivos para vírus respiratórios e foram detetados ao longo de toda a época gripal em co-circulação com o vírus da gripe. O rinovirus humano antecedeu a época de gripe e o vírus sincicial respiratório foi detetado com os primeiros casos de gripe, acompanhando a circulação do vírus da gripe ao longo da época de vigilância (Figura 8).

Foram detetados outros vírus respiratórios, mas com frequências mais baixas, como o adenovírus (n=17; 2,2%), o metapneumovirus humano (n=16; 2,1%) e o vírus parainfluenza (n=13; 1,6%).

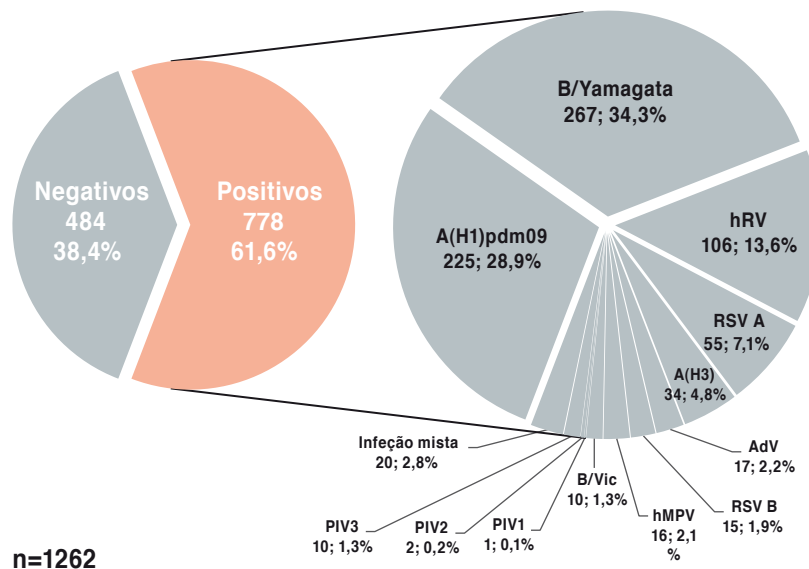


Figura 7 – Distribuição das amostras de SG segundo o resultado do diagnóstico diferencial.

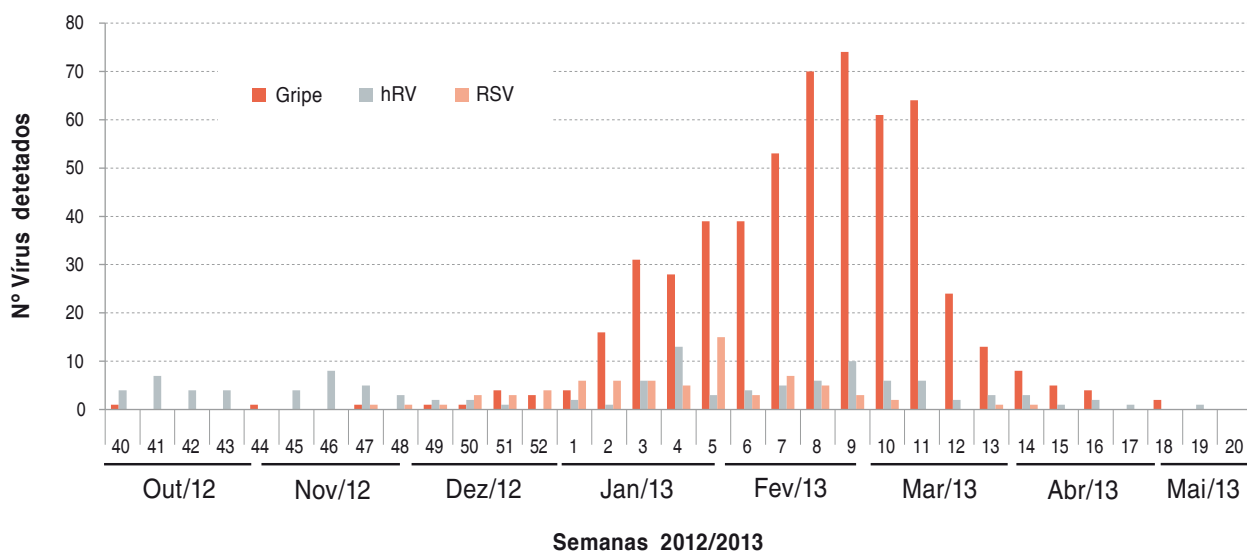
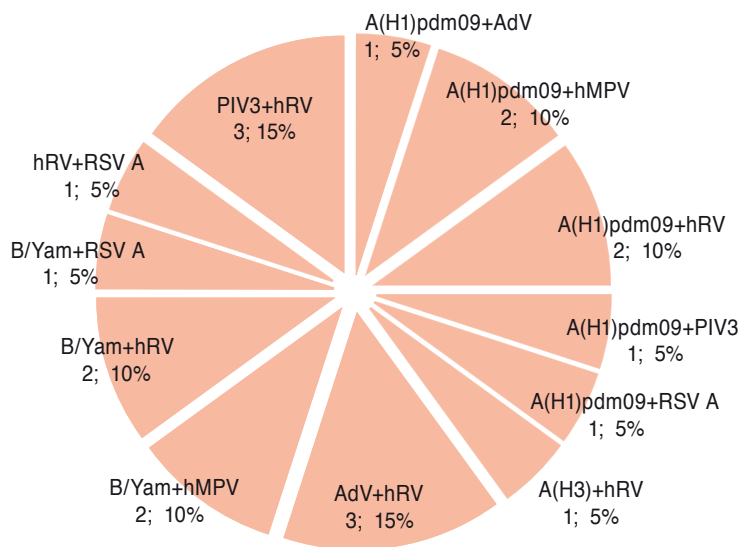


Figura 8 – Detecção dos vírus da Gripe, sincicial respiratório (RSV) e rinovírus (hRV) em amostras de SG, por semana.

Registaram-se 20 casos (2,8% dos casos positivos) de infecção mista, particularmente associada ao vírus influenza (Figura 9).

Quando consideramos os resultados do diagnóstico laboratorial referente aos vírus respiratórios pesquisados, destaca-se a elevada percentagem de casos de SG positivos nas crianças com ida-

de inferior a 14 anos, com especial importância no grupo etário dos 0-4 anos, com 78,9% (60/76) de casos de síndrome gripal positivos para pelo menos um agente respiratório (Quadro XIII). A infecção associada ao vírus influenza (43,4%; 33/76) e ao vírus sincicial respiratório(13,2%; 10/76), foram as diagnosticadas em maior percentagem no



n-20

Figura 9 – Vírus respiratórios detetados em infecções mistas.



grupo etário das crianças até aos 4 anos de idade. Destaca-se também a maior proporção de infecções mistas neste grupo (7,9%; 6/76).

Em todos os grupos etários, para além do vírus da gripe, detetado com maior frequência, os dois agentes virais com maior associação aos casos de síndrome gripal estudados são o rhinovirus humano e o vírus sincicial respiratório.

A maior proporção de síndrome gripal associado a infecção por rhinovírus (11,3%; 17/151) e vírus sincicial respiratório (13,9%; 21/151) foi verificada no grupo etário com idade igual ou superior a 65 anos (Quadro XIII).

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 infeção por RSV, hRV e outro vírus respiratório, excluindo a gripe, em comparação com os casos de síndrome gripal negativos. É possível constatar que, na época 2012/2013, dos sintomas/sinais analisados, a dificuldade respiratória e a dor de garganta indicam um risco aumentado de confirmação laboratorial de um caso de RSV, estando igualmente a dor de garganta associada a um risco aumentado

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

Grupo etário	Nº de casos de SG								
	Reportados (%)	Positivos (%) ^a	Influenza (%) ^a	hRV (%) ^a	RSV (%) ^a	hPIV (%) ^a	AdV (%) ^a	hMPV (%) ^a	Infeção mista (%) ^a
0-4	76 (6,2)	60 (78,9)	33 (43,4)	3 (3,9)	10 (13,2)	2 (2,6)	3 (3,9)	3 (3,95)	6 (7,9)
5-14	152 (12,3)	115 (75,7)	92 (60,5)	9 (5,9)	2 (1,3)	1 (0,7)	6 (3,9)	1 (0,66)	4 (2,6)
15-44	531(43,0)	313 (58,9)	227 (42,7)	48 (9,0)	16 (3,0)	6 (1,1)	7 (1,3)	5 (0,94)	4 (0,8)
45-64	324(26,3)	200 (61,7)	142 (43,8)	27 (8,3)	17 (5,2)	3 (0,9)	1 (0,3)	5 (1,54)	5 (1,5)
>=65	151(12,2)	74 (49,0)	33 (21,9)	17 (11,3)	21 (13,9)	0 (0)	0 (0)	2 (1,3)	1 (0,7)
Total ^b	1234 (100)	762 (61,8)	527 (42,7)	104 (8,4)	66 (5,6)	12 (1,0)	17 (1,4)	16 (1,3)	20 (1,6)

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

^b Não estão incluídos 28 casos reportados, para os quais não foi obtida informação sobre a idade.



de confirmação de infeção por hRV. Por outro lado, a febre e os calafrios apresentam uma maior probabilidade de estarem presentes num caso de SG não confirmado laboratorialmente para hRV.

Quando consideramos os restantes vírus respirató-

rios pesquisados (PIV, AdV, hMPV), os calafrios indicam um risco aumentado de confirmação laboratorial de um caso de infeção respiratória associado a PIV, AdV ou hMPV.

Quadro XIV – Associação entre a presença dos sintomas/sinais nos casos de infeção por RSV, hRV e outros vírus respiratórios.

Sinal/Sintoma	RSV		hRV		Outros Vírus Respiratórios (PIV, AdV e hMPV)	
	Odds ratio	IC (95%)	Odds ratio	IC (95%)	Odds ratio	IC (95%)
Início súbito	1,28	(0,65 - 2,55)	1,71	(0,94 - 3,11)	0,92	(0,77 - 1,1)
Febre ($\geq 37^{\circ}\text{C}$)	0,69	(0,32 - 1,5)	0,45	(0,26 - 0,79)	1,45	(0,5 - 4,22)
Mal-estar, debilidade, prostração	1,06	(0,45 - 2,51)	0,63	(0,35 - 1,13)	1,43	(0,43 - 4,81)
Cefaleia	1,41	(0,74 - 2,69)	0,83	(0,53 - 1,3)	1,77	(0,76 - 4,1)
Mialgias, dores musculares	0,69	(0,35 - 1,35)	0,73	(0,43 - 1,25)	1,48	(0,51 - 4,29)
Tosse	2,83	(0,88 - 9,13)	1,16	(0,6 - 2,21)	1,88	(0,72 - 4,89)
Dor de garganta	2,23	(1,05 - 4,72)	2,85	(1,51 - 5,39)	1,13	(0,56 - 2,28)
Calafrios	1,06	(0,58 - 1,95)	0,63	(0,41 - 0,99)	4,04	(1,22-13,35)
Dificuldade Respiratória	1,77	(1,05 - 2,98)	1,35	(0,88 - 2,09)	1,06	(0,54 - 2,10)

Sinais/sintomas com *odds ratios* estatisticamente significativos negrito.

Associação positiva são indicados a cor negra e com associação negativa a cor vermelho.

Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe



www.insa.pt



Relatório da Época 2012/2013 Programa Nacional de Vigilância da Gripe

Raquel **Guiomar**¹; Pedro **Pechirra**¹; Patrícia **Conde**¹; Paula **Cristovão**¹;
 Maria José **Silvestre**²; Madalena Almeida **Santos**²; Joana Sobrinho **Simões**³;
 Maria do Rosário **Costa**³; Susana **Amaral**³; João Tiago **Guimarães**³;
 Graça **Ribeiro**⁴; Lurdes **Correia**⁴; Aida **Fernandes**⁵; Luís **Milho**⁵;
 Paula Luísa **Fernandes**⁶; Graça **Andrade**⁶; Luísa Mota **Vieira**⁷;
 Rita Cabral **Veloso**⁷; Raquel **Moniz**⁷; Tânia **Pereirinha**⁷; Jácome Bruges **Armas**⁸;
 Ana Rita Pimentel **Couto**⁸; Marta **Soares**⁸; José Melo **Cristino**⁹; Carlos **Ribeiro**⁹;
 Dinah **Carvalho**⁹; Raquel **Barreto**⁹; Rita **Côrte-Real**¹⁰; Paula **Branquinho**¹⁰;
 Maria Helena **Ramos**¹¹; Ana Paula **Castro**¹¹; Filomena **Caldeira**¹²;
 Manuel **Maurílio**¹²; Mário **Cunha**¹³; Carmo **Ornelas**¹³; Sofia **Almeida**¹⁴

¹ Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P., Departamento de Doenças Infecciosas Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe

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

³ Hospital de São João, E.P.E.

⁴ Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, E.P.E.

⁵ Administração Regional de Saúde do Algarve, I.P., Laboratório Regional de Saúde Pública Laura Ayres

⁶ Hospital Central do Funchal, E.P.E.

⁷ Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, E.P.E.

⁸ Hospital do Santo Espírito de Angra do Heroísmo, E.P.E.

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

¹⁰ Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.

¹¹ Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.

¹² Hospital do Espírito Santo, E.P.E., Évora

¹³ Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E.

¹⁴ Centro Hospitalar da Cova da Beira, E.P.E.





3. Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe

A Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (RPLDG) integra, atualmente, 14 laboratórios maioritariamente hospitalares (ver Quadro IV do anexo 7.5.) 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 mantem-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 SG¹⁵ provenientes de emergências hospitalares e casos de Infeção Respiratória Aguda Grave¹⁸, 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 14 laboratórios da Rede, 11 notificaram casos de doença respiratória durante a época de 2012/2013

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 resultados apresentados foram obtidos com a folha de cálculo Excel.

3.4. Casos Reportados

Na época 2012/2013, a notificação e análise de casos de infeção respiratória foi realizada por 11 Laboratórios da RPLDG.

Os dados analisados correspondem ao período que decorreu entre a semana 39 de 2012 e a semana 24 de 2013.

Foram notificados pelos Laboratórios da Rede um total de 1511 casos de infeção respiratória, sendo que o vírus influenza A foi pesquisado em 1510 casos enquanto que o vírus do tipo B apenas em 1284 casos.

O maior número de notificações foi observado entre o final do mês de Fevereiro e o mês de Março (semanas 8/2013 a 12/2013), com um pico de ocorrência na semana 10/2013 com a notificação de 208 casos de infeção respiratória (Figura 10).



Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe

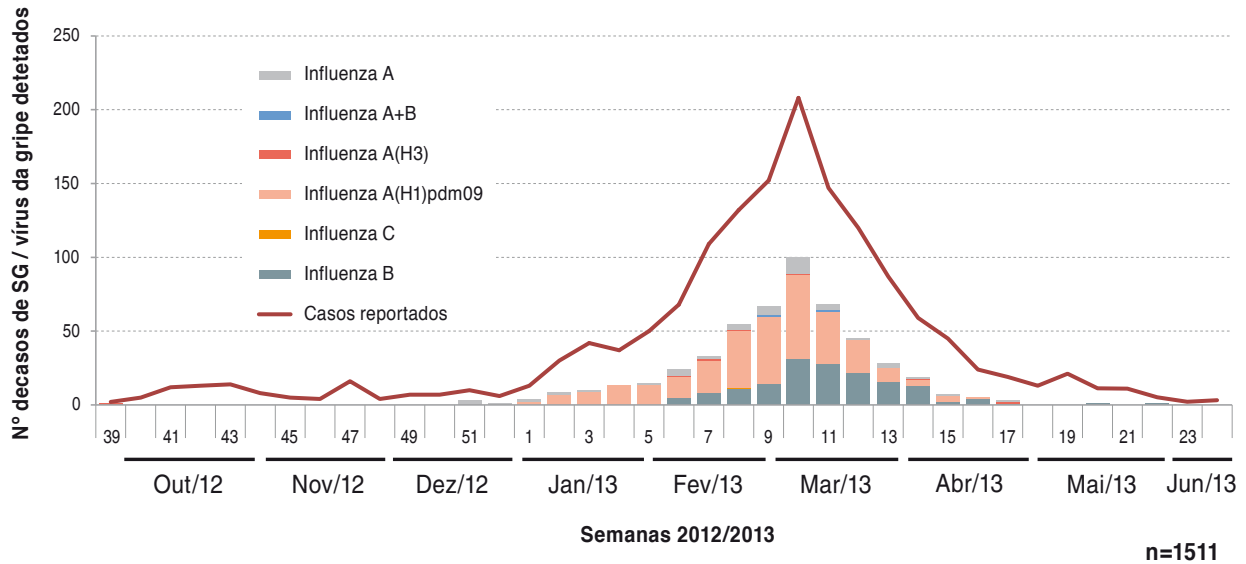


Figura 10 – Número de casos de síndrome gripal e vírus da gripe detetados pela Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, na época 2012/2013.

O vírus da gripe foi detetado em 512 casos de infeção respiratória (Figura 11). O vírus influenza A foi identificado em 352 (68,8%) dos casos positivos, destes 297 (58,0%) pertencem ao subtipo A(H1)pdm09, 7 (1,3%) ao subtipo A(H3) e 48

(9,4%) vírus influenza A não foram subtipados. O vírus influenza B foi detetado em 157 (30,7%) casos. Foram identificadas 2 infecções mistas por vírus influenza A e B (0,4%) e também um caso de infeção por vírus influenza C (0,2%).

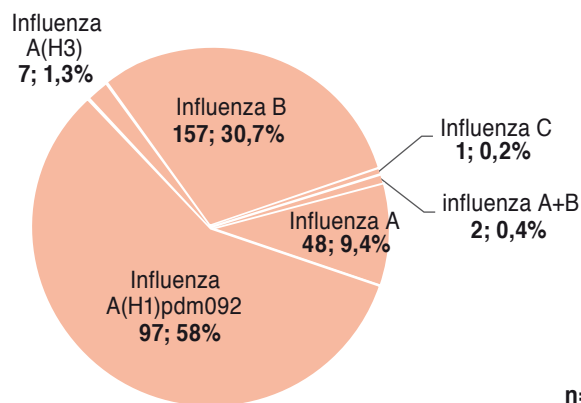


Figura 11 – Tipos e subtipos do vírus da gripe detetados pela Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, na época 2012/2013.



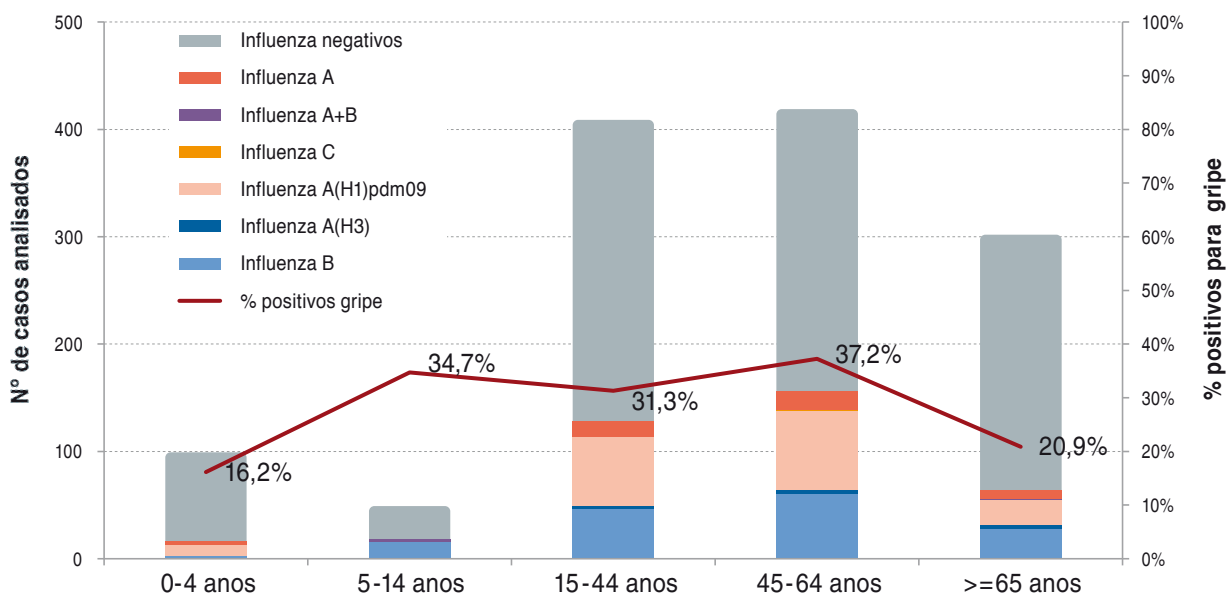
A distribuição dos casos de gripe por género e por grupo etário foi analisada em 1284 casos para os quais foram pesquisados ambos os tipos de vírus influenza A e B. Observou-se uma percentagem de casos positivos ligeiramente superior para o género masculino (género masculino: 51,7%; 197/381; género feminino: 48,3%; 184/381) (Quadro XV).

A maior percentagem de casos de gripe foi observada em indivíduos entre os 45 e 64 anos (Figura 12). Nos indivíduos com idade superior a 15 anos foram

identificados casos positivos para os diferentes (sub)tipos do vírus da gripe. Os casos de gripe detetados nas crianças muito jovens com idade inferior a 4 anos foram em grande parte associados ao vírus influenza A(H1)pdm09, enquanto que os casos de gripe nas crianças com idades compreendidas entre os 5 e 14 anos foram essencialmente associados ao vírus influenza B.

Quadro XV – Distribuição dos casos de gripe por género.

Género	Influenza A	Influenza A(H1)pdm09	Influenza A(H3)	Influenza A+B	Influenza B	Influenza C	Influenza Positivos	Influenza Negativo	Sub-total
Feminino	16	79 (45,7%)	3 (42,9%)	1 (50%)	85 (54,1%)		184 (48,3%)	419 (46,4%)	603 (47%)
Masculino	25	94 (54,3%)	4 (57,1%)	1 (50%)	72 (45,9%)	1 (100%)	197 (51,7%)	484 (53,6%)	681 (53%)
Total	41	173	7	2	157	1	381	903	1284



Não estão incluídos 227 casos para os quais não foi obtida informação sobre a pesquisa do vírus influenza B.

Estão incluídos dois casos que apresentaram infecção mista de influenza A e B.

n=1284

Figura 12 – Nº de casos de gripe detectados por grupo etário.



3.4.1. Casos de Infecção Respiratória Aguda Grave, Internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)

Durante a época de 2012/2013, a informação relativa ao internamento em unidades de cuidados intensivos foi reportada em 1267 casos. Destes, foi referido o internamento em UCI em 312 casos (24,6%). Dos 312 casos de internamento em Unidades de Cuidados Intensivos reportados, 148 (47,4%) obtiveram um diagnóstico laboratorial de infecção respiratória positivo, a maioria dos quais (121/312; 38,8%) associados a infecção pelo vírus influenza (Figura 13).

3.4.2. Gripe em Casos de Infecção Respiratória Aguda Grave, Internados em UCI

Tendo em conta os casos de gripe internados eUCI (n=121), o vírus influenza A(H1)pdm09 foi o detetado em maior número (76; 62,8%) seguido do vírus influenza B detetado em 26 casos (21,5%). O vírus influenza A(H3) foi detetado em menor proporção (2; 1,7%) (Figura 13).

Foram identificados 12 (9,9%) casos de infecção mista, entre o vírus da gripe e outro agente respiratório (Figuras 13 e 14). Os agentes bacterianos foram detetados na maioria destes casos (9; 75%) de infecção respiratória à qual estiveram associados dois ou mais agentes de infecção respiratória (Figura 14).

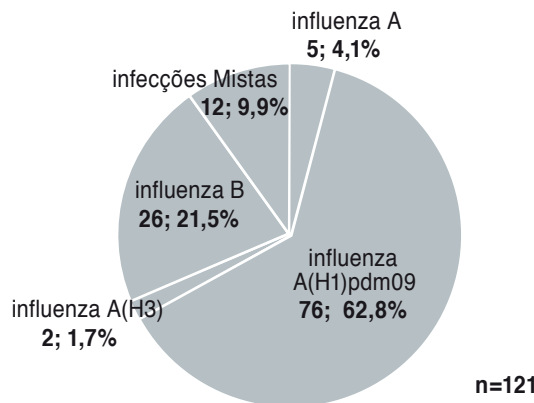
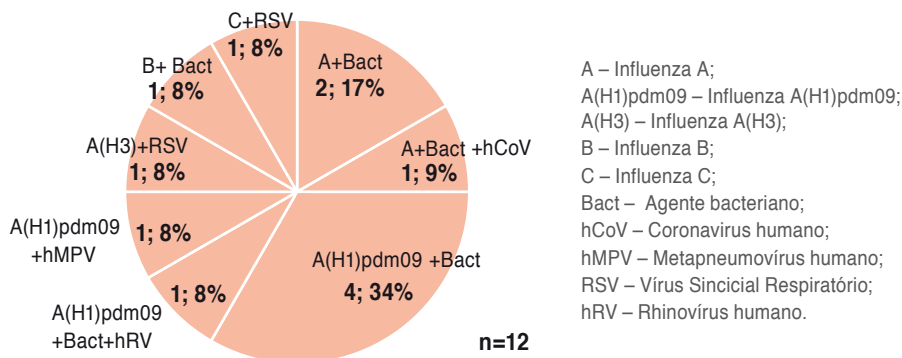


Figura 13 – Tipos e subtipos do vírus da gripe detetados pela Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, em casos internados em unidades de cuidados intensivos, na época 2012/2013.



A – Influenza A;
 A(H1)pdm09 – Influenza A(H1)pdm09;
 A(H3) – Influenza A(H3);
 B – Influenza B;
 C – Influenza C;
 Bact – Agente bacteriano;
 hCoV – Coronavirus humano;
 hMPV – Metapneumovírus humano;
 RSV – Vírus Sincicial Respiratório;
 hRV – Rhinovírus humano.

Figura 14 – Vírus da gripe detetados em infecções mistas.



O maior número de casos de gripe confirmados em doentes internados em UCI foi verificado nas semanas 8 e 10 de 2013, com 18 casos de gripe notificados em cada uma das semanas (a semana 10/2013 foi também a semana em que foram notificados um maior número de casos de gripe durante a época de 2012/2013 pela Rede Laboratorial) (Figura 15).

O maior número de casos gripe internados em UCI foi detetado em indivíduos adultos entre os 45-64 anos de idade (Figura 16). O vírus influenza A(H1)pdm09 foi identificado em maior proporção em todos os grupos etários (à excepção do grupo etário dos 5 aos 14 anos onde o vírus influenza B foi maioritário).

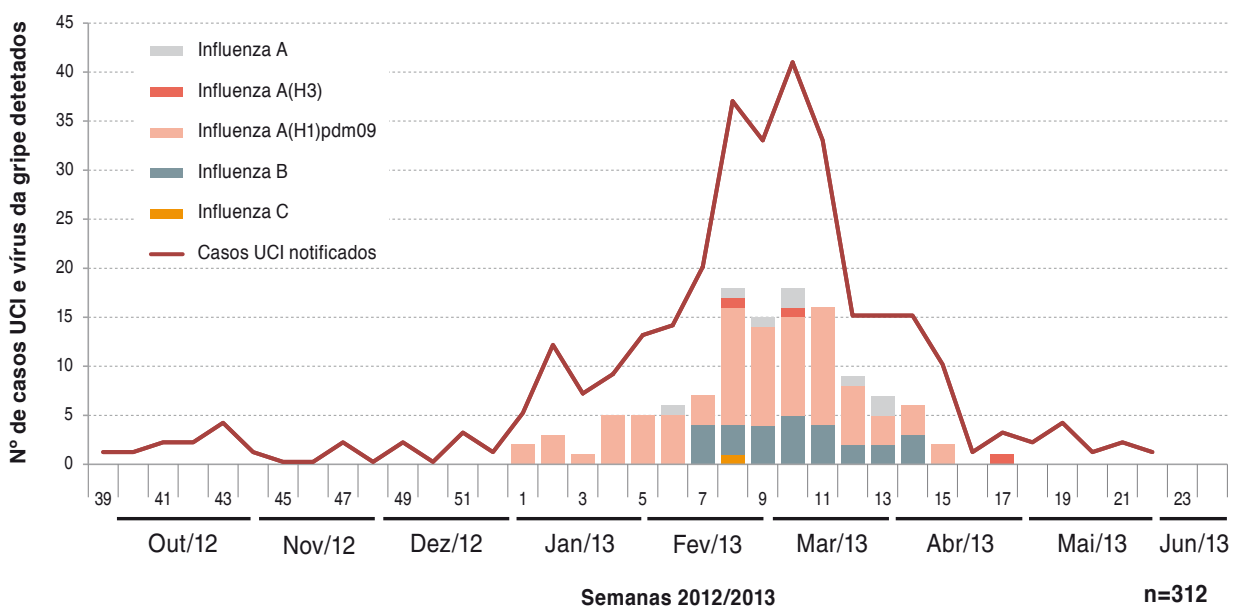


Figura 15 – Distribuição temporal dos casos de internamento em UCI e tipos e subtipos do vírus da gripe identificados.

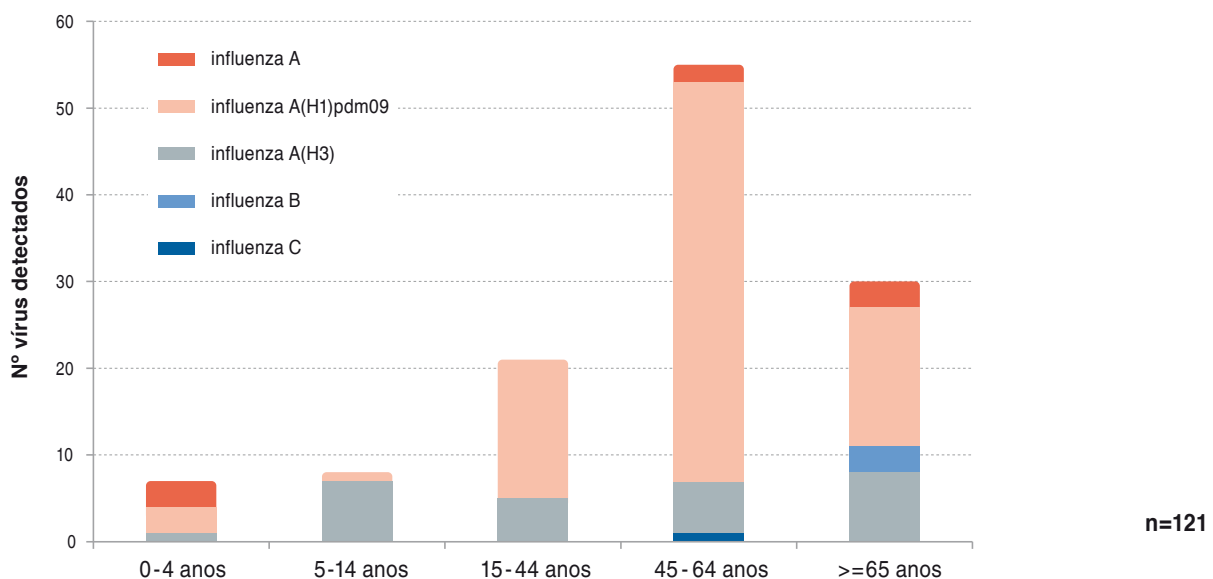


Figura 16 – Casos de gripe internados em UCI por grupo etário e vírus da gripe identificado.



3.4.3. Outros Agentes Respiratórios em Casos de Infecção Respiratória Aguda Grave, Internados em UCI

O diagnóstico laboratorial de outros agentes respiratórios foi realizado em 125 casos internados em UCI, por 7 laboratórios da Rede. Em 39 (31,2%) casos foi detetado pelo menos um agente respiratório (Figura 17). Registaram-se 18 (46,0%) casos de infecção mista, particularmente associada ao vírus sincicial respiratório e a um agente bacteriano-

no. Os agentes bacterianos foram detetados na maioria dos casos (17; 94,4%) de infecção respiratória à qual estiveram associados dois ou mais agentes (Figura 17).

O maior número de casos positivos para agentes respiratórios em doentes internados em UCI foi verificado entre as semanas 7/2013 e 10/2013 o que coincide igualmente com o período epidémico da gripe na época de 2012/2013. (Figura 18).

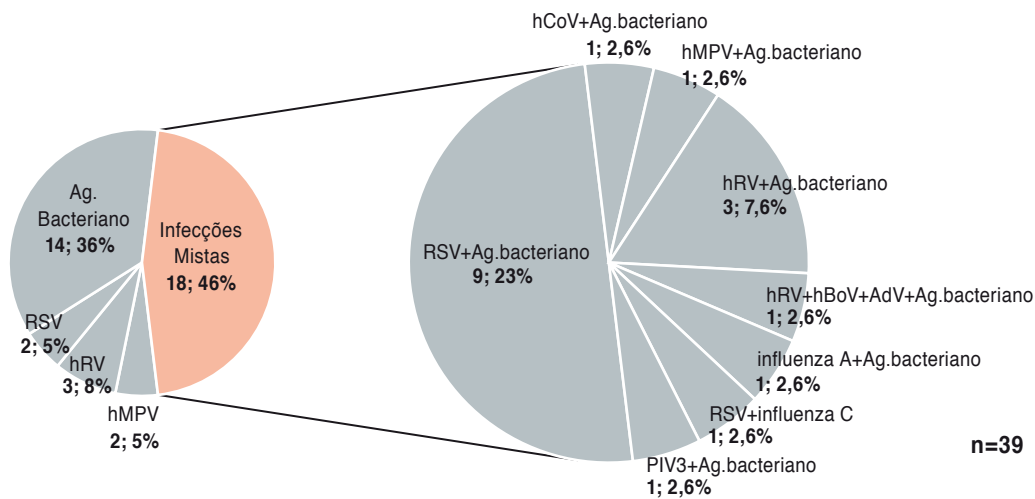


Figura 17 – Agentes respiratórios detetados em casos de internamento em UCI.

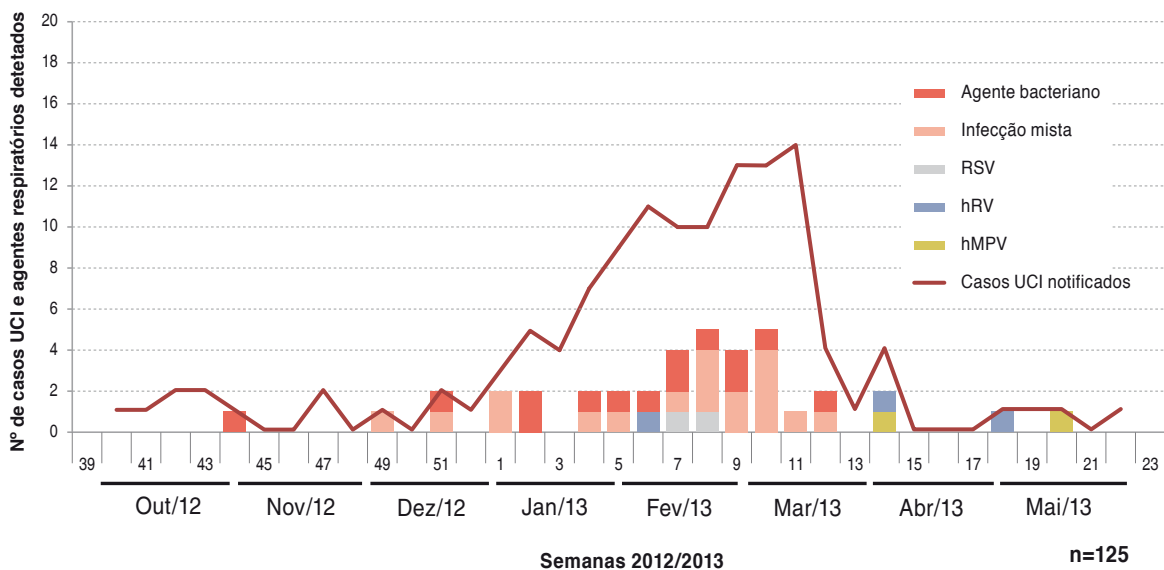


Figura 18 – Distribuição temporal de agentes respiratórios detetados



O maior número de casos de internamento em UCI positivos para agentes respiratórios (excluindo o vírus da gripe) foi detetado em crianças até aos 4 anos.

As infeções respiratórias atribuídas a um único vírus respiratório foram detectadas apenas nos adultos com idade igual ou superior a 45 anos. As infeções bacterianas e mistas foram detetadas em todos os grupos etários, sendo as infeções mistas maioritárias nas crianças (0 - 4 anos) (Figura 19).

3.4.4. Óbitos e infeção respiratória

Na presente época foram registados 13 óbitos em casos de infeção respiratória, 6 dos quais com internamento em UCI.

Nos casos com internamento em UCI, foram detetados 2 casos positivos para influenza AH1pdm09 em indivíduos do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 50-59 anos.

Foram verificados 7 óbitos em doentes não internados em cuidados intensivos, dos quais 2 com diagnóstico de gripe influenza A e A(H1)pdm09, ambos do sexo feminino e com idades compreendidas entre os 45-79 anos. O rhinovirus humano foi diagnosticado em duas crianças com idades entre os 13-24 meses (do género feminino) e os 10-14 anos (do género masculino).

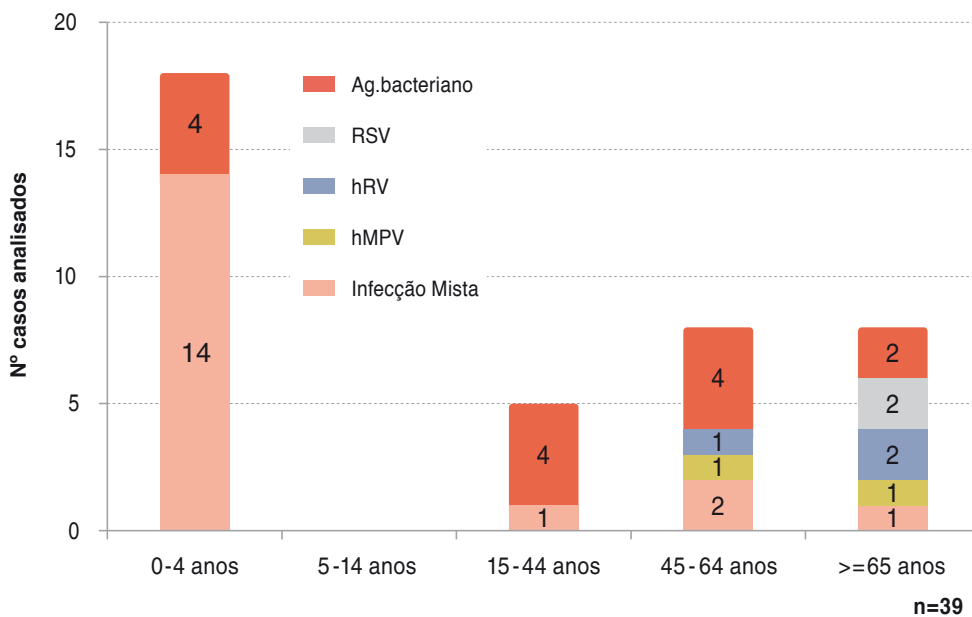


Figura 19 – Distribuição por grupos etários dos agentes respiratórios detetados em casos de internamento em UCI.



4

_Análise Antigénica, Genética e da Susceptibilidade aos Antivirais



www.insa.pt



Relatório da Época 2012/2013 Programa Nacional de Vigilância da Gripe

Raquel **Guiomar**, Patrícia **Conde**, Paula **Cristovão**, 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

Carla **Roque**

Laboratório de Cultura de Tecidos
Departamento de Doenças Infecciosas
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Catarina **Silva**, Daniel **Sampaio**

Unidade de Tecnologia e Inovação
Departamento de Genética Humana
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge





4. Análise Antigénica, Genética e da Susceptibilidade aos Antivirais

Durante a época de gripe 2012/2013, o LNRVG procedeu à análise complementar de amostras biológicas, seleccionadas a partir do total de amostras recebidas, quer através do PNVG (n=1262), quer através da Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (n=165 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 susceptibilidade 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 2012/2013, 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)¹⁹ utilizando diferentes antisoros de referência e/ou vacinais, contendo anticorpos para as estirpes de referência ou estirpes que integram a vacina antigripal da época 2012/2013. Para o isolamento viral foram seleccionadas amostras ao longo de toda a época de vigilância. Durante o período epidémico foram preferencialmente se-

leccionadas amostras com resultado positivo por RT-PCR.

Foram isolados e analisados antigenicamente 388 vírus da gripe [233 vírus B/Yamagata, 138 vírus A(H1)pdm09, 10 vírus B/Victoria e 7 A(H3)].

A análise dos dados antigénicos mostra que as 145 estirpes do vírus influenza do tipo A são semelhantes às estirpes vacinais²⁰ [A/California/7/2009 para o vírus A(H1)pdm09 e A/Victoria/361/2011 para os vírus A (H3)] (Figura 20).

Por sua vez, os vírus influenza do tipo B, da linhagem Yamagata (predominantes nesta época) evidenciaram uma maior variabilidade antigénica relativamente à estirpe vacinal, B/Wisconsin/1/2010. Dos 233 vírus B/Yamagata isolados, apenas 35 foram antigenicamente semelhantes à actual estirpe vacinal. As restantes estirpes apresentaram uma baixa reactividade com o antisoro B/Wisconsin/1/2010, das quais 72 foram caracterizadas como semelhantes a B/Massachusetts/2/2012 (estirpe que integrará a vacina antigripal da próxima época 2013/2014) e 8 semelhantes à antiga estirpe vacinal 2008/2009 - B/Florida/4/2006 (Figura 20).

Os dados da inibição da hemaglutinação mostram que apenas um vírus influenza B da linhagem Victoria foi considerado semelhante à estirpe B/Brisbane/60/2008. As restantes nove estirpes isoladas têm uma baixa reactividade com a antiga estirpe vacinal (Figura 20).

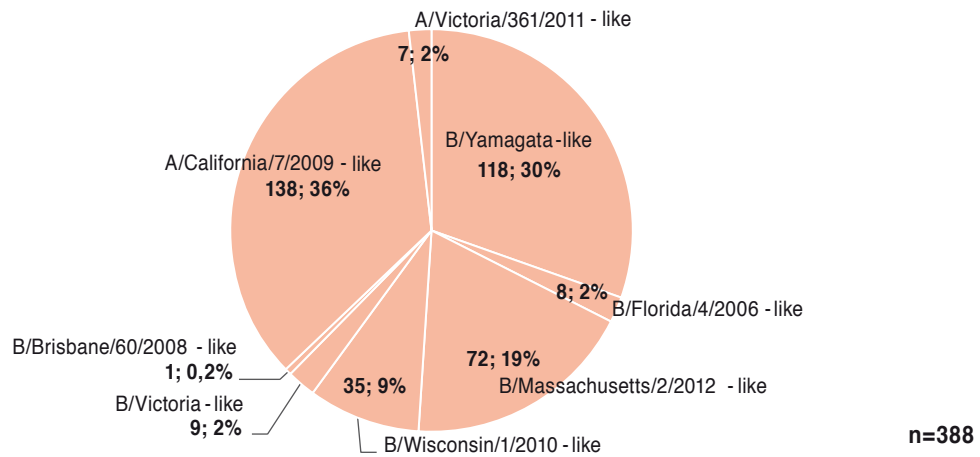


Figura 20 – Caracterização antigénica das estirpes de vírus influenza A e B, isoladas na época 2012/2013.

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 susceptibilidade aos antivirais.

A análise genética (baseada na subunidade HA1 do

gene da hemaglutinina), foi realizada para 90 vírus da gripe detetados em circulação ao longo de todo o período de vigilância, mas essencialmente entre as semanas 50 de 2012 e 16 de 2013 (Figura 21). Regista-se uma grande diversidade de diferentes grupos filogenéticos em circulação ao longo de todo o período epidémico (Figura 21).

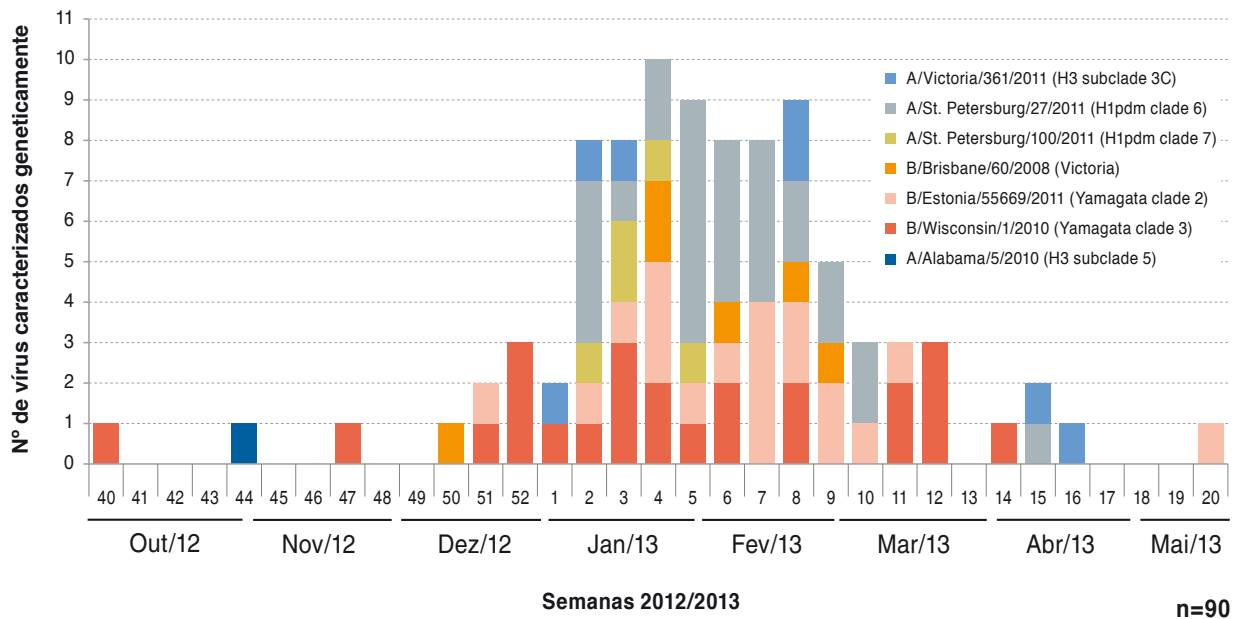


Figura 21 – Distribuição semanal dos vírus influenza, caracterizados geneticamente através da filogenia da subunidade HA1 do gene da hemaglutinina.



O LNRVG caracterizou geneticamente 43 vírus influenza B/Yamagata, 33 vírus A(H1)pdm09, 8 A(H3) e 6 B/Victoria (Figura 22).

Os vírus influenza B/Yamagata dividiram-se por 2 clades genéticos: 19 vírus pertencem ao clade 2 (que integra também as estirpes de referência B/Estonia/55669/2011 e B/Massachusetts/2/2012) e 24 integram o clade 3 representado por B/Wisconsin/1/2010 (Figuras 22 e 23)²¹.

A maioria dos vírus B/Yamagata do clade 3 apresentam 6 substituições de aminoácidos em relação à estirpe vacinal B/Wisconsin/1/2010 (Quadro XVI), no entanto apenas 1 destas substituições se localiza num local antigénico da subunidade HA1: S202N (loop 190)²². Já os vírus do clade 2 revelaram 7 substituições sendo que três delas encontram-se em locais antigénicos da hemaglutinina: I150S (loop 150), Y165N (loop 160) e S202N (loop 190)²¹. Através do Quadro XVI podemos verificar

que 6 estirpes revelam algumas mutações ocasionais no local antigénico loop 120.

Vinte e oito dos 33 vírus pandémicos A(H1)pdm09 caracterizados são do clade genético 6 (A/St. Petersburg/27/2011), os restantes 5 vírus pertencem ao grupo genético A/St. Petersburg/100/2011 (Figura 22 e 24). Todas as estirpes do clade 6 (excepto A/Coimbra_PT/67/2013) apresentam 7 substituições de aminoácidos em relação a A/Califórnia/7/2009 (estirpe vacinal) enquanto que as do clade 7 partilham 8 substituições (Quadro XVII). Em ambos os clades, as substituições encontradas em locais antigénicos e que são comuns a todos os vírus pandémicos são apenas duas: S185T (local Ca) e S203T (local Sb)²³. No entanto, existem algumas estirpes com alterações de aminoácidos ocasionais e que se localizam nos locais antigénicos (Quadro XVII).

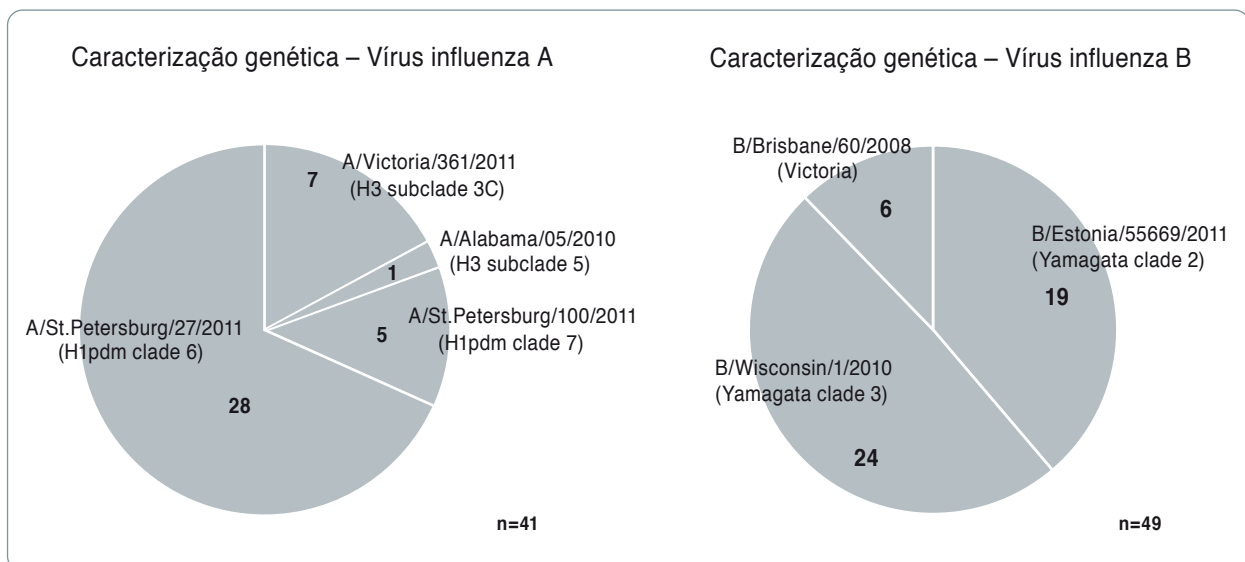


Figura 22 – Caracterização genética dos vírus da gripe detectados na época 2012/2013.



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 cinzento e a cor de laranja, respectivamente. As estirpes de referência estão representadas a negrito. A estirpe vacinal 2012/2013 está sublinhada a amarelo e a estirpe vacinal 2013/2014 a verde. São mostrados os valores de bootstrap superiores a 70.

▽ – casos considerados imunizados;

🚑 – casos graves ou internados em UCI.

Algumas estirpes de referência têm indicado o seu grupo filogenético entre parêntesis (baseado na filogenia do gene da hemaglutinina).

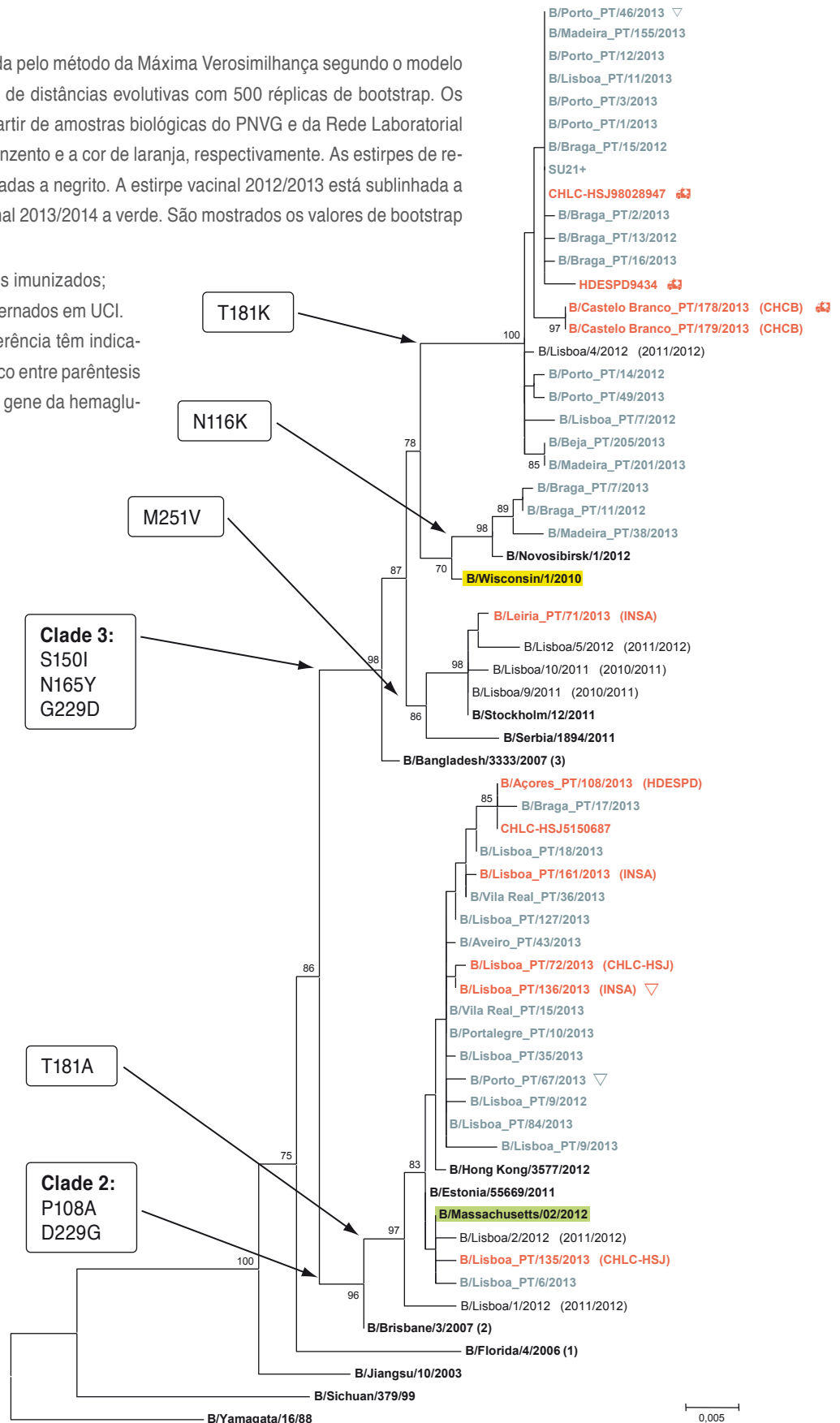


Figura 23 – Árvore filogenética dos vírus influenza B/Yamagata, baseada no gene da hemaglutinina (subunidade HA1).

Quadro XVI – Substituições de aminoácidos observadas na subunidade HA1 da hemaglutinina dos vírus influenza B/Yamagata relativamente à estirpe vacinal B/Wisconsin/1/2010.

Locais antígenicos			120-loop		120-loop		120-loop		150-loop		160-loop		190-loop																							
Aminoácidos HA1			29	30	37	48	75	88	108	116	121	122	123	144	150	165	172	181	182	196	202	220	223	229	234	246	251	253	266	282	298	312	326			
Estirpes	Obs.	Clade																																		
B/Wisconsin/1/2010		3	V	I	T	R	T	R	P	N	T	Q	N	P	I	Y	L	T	E	N	S	T	Y	D	T	V	M	K	V	I	K	E	T			
B/Florida/4/2006		1	K	S	N	.	.	.	D	N	.	S		
B/Brisbane/3/2007		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Estonia/55669/2011		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Hong Kong/3577/2012		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Massachusetts/02/2012		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Bangladesh/3333/2007		2	D	N		
B/Serbia/1894/2011		3	A	.	.	N	V	R		
B/Stockholm/12/2011		3	A	Q	.	.	.	N	V		
B/Novosibirsk/1/2012		3	K	N	V	E	K	.		
B/Lisboa_PT/9/2012		2	.	.	.	K	N	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G	I		
B/Lisboa_PT/6/2013		2	.	.	.	K	.	A	.	.	.	K	.	.	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Lisboa_PT/9/2013		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Portalegre_PT/10/2013		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Vila Real_PT/15/2013		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Braga_PT/17/2013		2	.	.	.	K	.	A	.	S	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Lisboa_PT/18/2013		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Lisboa_PT/35/2013		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G	K		
B/Vila Real_PT/36/2013		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Aveiro_PT/43/2013		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Porto_PT/67/2013	▽	2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Lisboa_PT/72/2013		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	G	.	N	.	G		
B/Lisboa_PT/84/2013		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Açores_PT/108/2013		2	.	.	.	K	.	A	.	S	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Lisboa_PT/127/2013		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Lisboa_PT/135/2013		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Lisboa_PT/136/2013	▽	2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Lisboa_PT/161/2013		2	.	.	.	K	.	A	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
CHLC-HS.J5150687 (ac)		2	.	.	.	K	.	A	.	S	S	N	.	A	.	.	N	.	G		
B/Lisboa_PT/7/2012		2	.	.	.	A	S	N	.	K	.	.	N	.	G	E	K	.		
B/Braga_PT/11/2012		2	K	N	E	K	.		
B/Braga_PT/13/2012		2	.	.	A	K	.	N	.	H	V	E	K	.			
B/Porto_PT/14/2012		2	.	.	A	K	.	N	I	E	K	.			
B/Braga_PT/15/2012		2	.	.	A	K	.	N	V	E	K	.			
B/Porto_PT/1/2013		2	.	.	A	K	.	N	V	E	K	.			
B/Braga_PT/2/2013		2	.	.	A	K	.	N	V	E	K	.			
B/Porto_PT/3/2013		2	.	.	A	K	.	N	V	E	K	.			
B/Braga_PT/7/2013		2	K	N	E	K	.				
B/Lisboa_PT/11/2013		2	.	.	A	K	.	N	V	E	K	.			
B/Porto_PT/12/2013		2	.	.	A	K	.	N	V	E	K	.			
B/Braga_PT/16/2013		2	.	.	A	K	.	N	V	E	K	.			
B/Madeira_PT/38/2013		2	K	A	N	E	K	.				
B/Porto_PT/46/2013	▽	2	.	.	A	K	.	N	V	E	K	.			
B/Porto_PT/49/2013		2	.	.	A	S	K	.	N	E	K	.				
B/Leiria_PT/71/2013		2	A	T	Q	.	.	N	V	E	K	.				
B/Madeira_PT/155/2013		2	.	.	A	K	.	N	V	E	K	.			
B/Castelo Branco_PT/178/2013	🚑	2	.	.	V	K	K	.	N	V	E	K	.			
B/Castelo Branco_PT/179/2013		2	.	.	V	K	K	.	N	V	E	K	.			
B/Madeira_PT/201/2013		2	.	.	A	K	.	N	E	K	.				
B/Beja_PT/205/2013		2	.	.	A	K	.	N	E	K	.				
CHLC-HS.J98028947 (ac)	🚑	2	.	.	A	K	.	N	V	E	K	.			
HDESPD9434 (ac)	🚑	2	.	K	A	N	V	E	K	A			
SU21+ (ac)		2	.	.	A	K	.	N	V	E	K	.			

As substituições ocorridas em diferentes locais antígenicos estão assinalados com diferentes cores. Clade – grupo genético;

▽ – casos considerados imunizados; 🚑 – casos graves ou internados em UCI; ac – amostra clínica.





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 cinzento e a cor de laranja, respectivamente. As estirpes de referência estão representadas a negrito. A estirpe vacinal 2012/2013 está sublinhada a amarelo. São mostrados os valores de bootstrap superiores a 70.

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

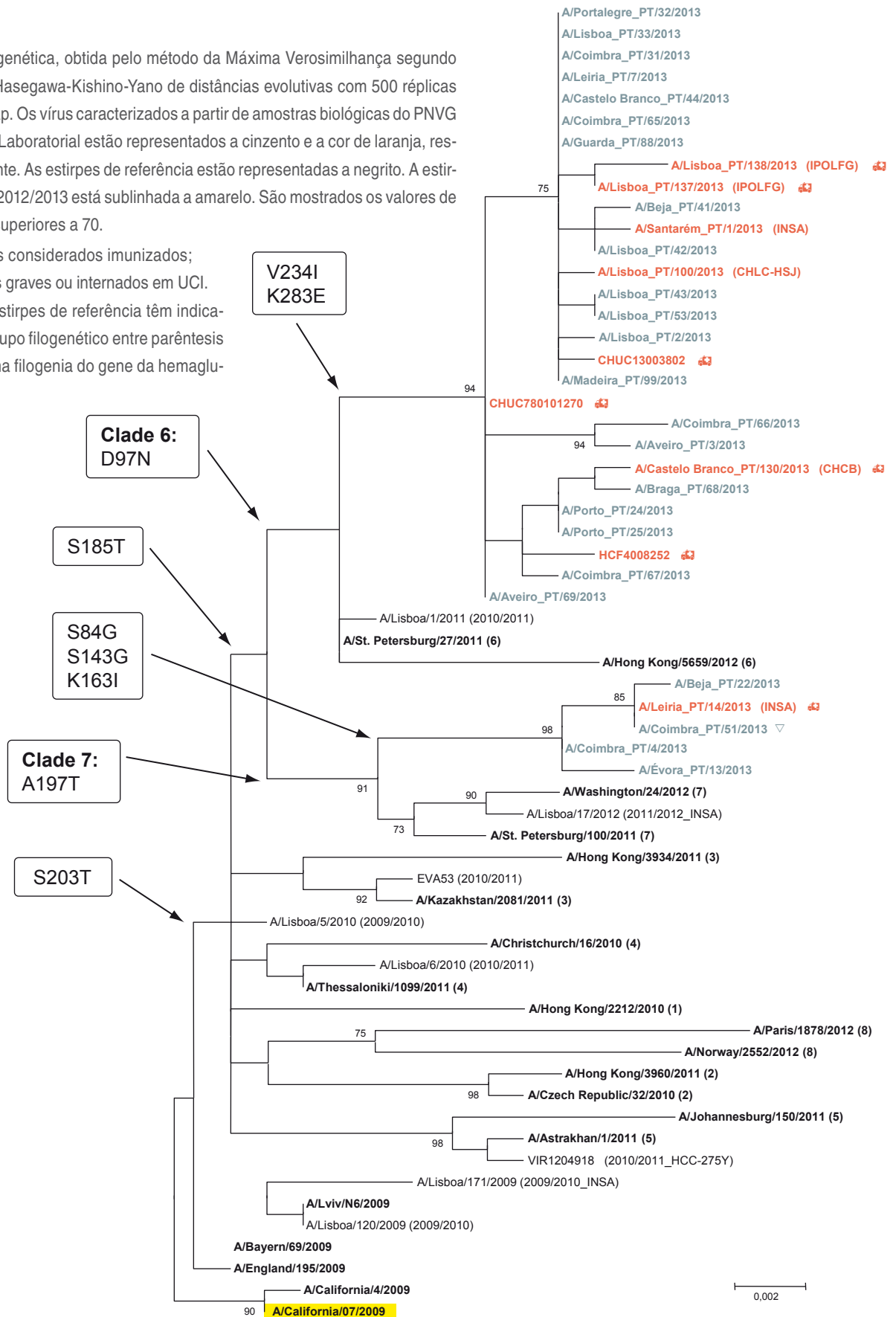


Figura 24 – Árvore filogenética dos vírus influenza A(H1N1)pdm09, baseada no gene da hemaglutinina (subunidade HA1).

Quadro XVII – 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										Ca		Ca		Sb													
Aminoácidos HA1			69	83	84	97	119	138	143	155	163	185	187	197	203	205	216	223	234	241	245	249	258	260	283	286	321
Estirpes	Obs.	Clade	S	P	S	D	K	H	S	G	K	S	D	A	S	R	I	Q	V	T	T	V	E	N	K	I	I
A/California/07/2009			S	P	S	D	K	H	S	G	K	S	D	A	S	R	I	Q	V	T	T	V	E	N	K	I	I
A/St. Petersburg/27/2011		6	.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	R	V
A/Hong Kong/5659/2012			.	S	.	N	N	R	.	.	.	T	.	.	T	L	V
A/St. Petersburg/100/2011		7	.	S	G	.	.	T	.	T	T	.	R	V
A/Washington/24/2012			T	S	G	.	.	T	.	T	T	D	.	.	V
A/Santarém_PT/1/2013			.	S	.	N	.	.	.	E	.	T	.	.	T	.	.	.	I	.	.	.	D	.	E	.	V
A/Lisboa_PT/2/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Aveiro_PT/3/2013			.	S	.	N	E	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Leiria_PT/7/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Porto_PT/24/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Porto_PT/25/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Coimbra_PT/31/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Portalegre_PT/32/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Lisboa_PT/33/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Beja_PT/41/2013			.	S	.	N	.	.	.	E	.	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Lisboa_PT/42/2013			.	S	.	N	.	.	.	E	.	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Lisboa_PT/43/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Castelo Branco_PT/44/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Lisboa_PT/53/2013		6	.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Coimbra_PT/65/2013			.	S	.	N	E	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Coimbra_PT/66/2013			.	S	.	N	E	T	.	.	T	.	.	.	I	E	V	V
A/Coimbra_PT/67/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	.
A/Braga_PT/68/2013			.	S	.	N	Q	T	.	.	T	.	M	.	I	E	.	V
A/Aveiro_PT/69/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Guarda_PT/88/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Madeira_PT/99/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Lisboa_PT/100/2013			.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Castelo Branco_PT/130/2013	☠		.	S	.	N	T	.	.	T	.	M	.	I	I	E	.	V
A/Lisboa_PT/137/2013	☠		.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Lisboa_PT/138/2013	☠		.	S	.	N	N	T	Y	.	T	.	.	.	I	E	.	V
HCF4008252 (ac)	☠		.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
CHUC780101270 (ac)	☠		.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
CHUC13003802 (ac)	☠		.	S	.	N	T	.	.	T	.	.	.	I	E	.	V
A/Coimbra_PT/4/2013			.	S	G	.	.	.	G	.	I	T	.	T	T	V
A/Évora_PT/13/2013			.	S	G	.	.	.	G	.	I	T	.	T	T	K	V
A/Leiria_PT/14/2013	☠	7	.	S	G	.	.	.	G	.	I	T	.	T	T	V
A/Beja_PT/22/2013			.	S	G	.	.	.	G	.	I	T	.	T	T	N	V
A/Coimbra_PT/51/2013	▽		.	S	G	.	.	.	G	.	I	T	.	T	T	V

As substituições ocorridas em diferentes locais antigénicos estão assinaladas com diferentes cores. Clade – grupo genético;

▽ – casos considerados imunizados; ☠ – casos graves ou internados em UCI; ac – amostra clínica.





A análise filogenética dos vírus A(H3) revelou que 7 dos 8 caracterizados geneticamente são do grupo genético 3C (grupo de A/Victoria/361/2011 – estirpe vacinal) (Figura 25). Os vírus deste grupo apresentam de 5 a 8 substituições na subunidade HA1 (Quadro XVIII): S54N e N278K (local antigénico C); T128A, Q156H, V186G e S198A (local antigénico B); R142G, N144D e N145S (local antigénico A) e Y219S (local antigénico D)²⁴.

Um vírus do subtipo H3 pertence ao grupo genético 5 (representado por A/Alabama/5/2010) (Figura 25 e Quadro XVIII). A hemaglutinina deste vírus dispõe de 10 novas substituições de aminoácidos na sua estrutura primária: N45S, I48T, D53N, E280A e S312N do local antigénico C; Y94H (local antigénico E); Q156H, V186G e S198A do local B e Y219S do local antigénico D²⁴.

Apesar de, antigenicamente, a maioria dos vírus B/Victoria mostrarem uma baixa reactividade com B/Brisbane/60/2008, as hemaglutininas B/Victoria analisadas geneticamente (n=6) pertencem ao clade genético 1A, representado pela antiga estirpe vacinal B/Brisbane/60/2008, em relação à qual todas partilham uma substituição: I146V (Figura 26 e Quadro XIX). Em nenhuma delas foi registada qualquer substituição em locais antigénicos²². 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.

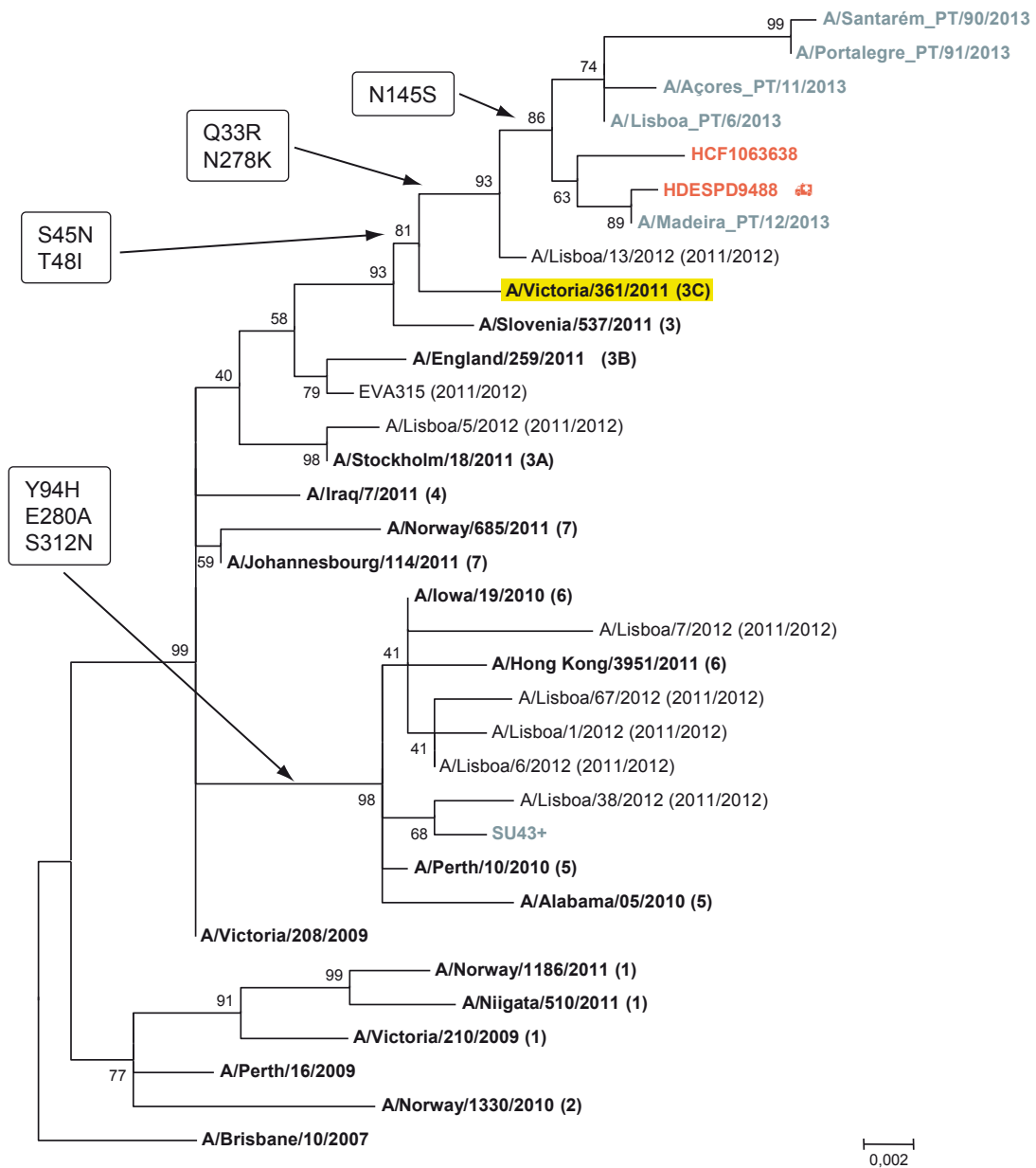


Figura 25 – Árvore filogenética dos vírus influenza A(H3), baseada no gene da hemaglutinina (subunidade HA1).

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 cinzento e a cor de laranja, respectivamente. As estirpes de referência estão representadas a negrito. A estirpe vacinal 2012/2013 está sublinhada a amarelo. São mostrados os valores de bootstrap superiores a 70.

– casos graves ou internados em UCI.

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 A(H3) relativamente à estirpe vacinal A/Victoria/361/2011.

Locais antigénicos			C				E	D	B	A			B			D	D			C													
Aminoácidos HA1			2	3	8	22	33	45	48	53	54	59	92	94	103	128	142	144	145	156	186	198	199	208	219	221	223	225	230	278	280	312	
Estipes	Obs.	Clade																															
A/Victoria/361/2011		3C	K	L	N	N	Q	N	I	D	S	L	K	Y	P	T	R	N	N	Q	V	S	S	R	Y	P	I	N	I	N	E	S	
A/Stockholm/18/2011		3A	S	T	D	S	.	H	G	A	.	.	S	N	
A/England/259/2011		3B	S	A	S	.	H	G	.	.	F	
A/Slovenia/537/2011		3C	N	N	Q	H	G	.	.	S	
A/Iraq/7/2011		4	S	A	.	.	.	R	.	.	.	K	.	.	.	H	G	A	.	S	.	V	
A/Alabama/05/2010		5	S	T	N	.	.	.	H	H	G	A	.	K	S	.	V	D	V	.	A	N	
A/Perth/10/2010		5	S	T	N	.	.	.	H	H	G	A	.	S	.	V	.	V	.	A	N	.	
A/Hong Kong/3951/2011		6	T	N	.	.	.	H	H	G	A	A	S	.	V	.	V	.	A	N	.	
A/Iowa/19/2010		6	S	T	N	.	.	.	H	H	G	A	A	S	.	V	.	V	.	A	N	.	
A/Johannesbourg/114/2011		7	T	H	G	A	.	S	.	V	N	
A/Norway/685/2011		7	F	F	.	.	.	T	.	.	I	H	G	A	.	S	L	V	D	N	
A/Lisboa_PT/6/2013		3C	.	.	.	R	A	G	.	S	.	H	G	.	.	S	K	.	.	
A/Açores_PT/11/2013			.	.	.	R	A	G	.	S	.	H	G	.	.	S	K	.	.	
A/Madeira_PT/12/2013			.	.	.	R	S	.	H	G	.	.	S	K	.	.	
A/Santarém_PT/90/2013			.	.	K	R	.	.	N	A	G	.	S	.	H	G	.	.	S	K	.	.	
A/Portalegre_PT/91/2013			.	.	.	R	.	.	N	A	G	.	S	.	H	G	.	.	S	K	.	.	
HCF1063638 (ac)			.	.	.	R	S	.	H	G	.	.	S	K	.	.	
HDESPD9488 (ac)	🚑		.	.	.	R	D	S	.	H	G	.	.	S	K	.	.	
SU43+ (ac)		5	E	.	D	.	S	T	N	.	.	H	H	G	A	.	S	.	V	.	V	.	A	N		

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

Clade – grupo genético; 🚑 – casos graves ou internados em UCI; ac – amostra clínica.

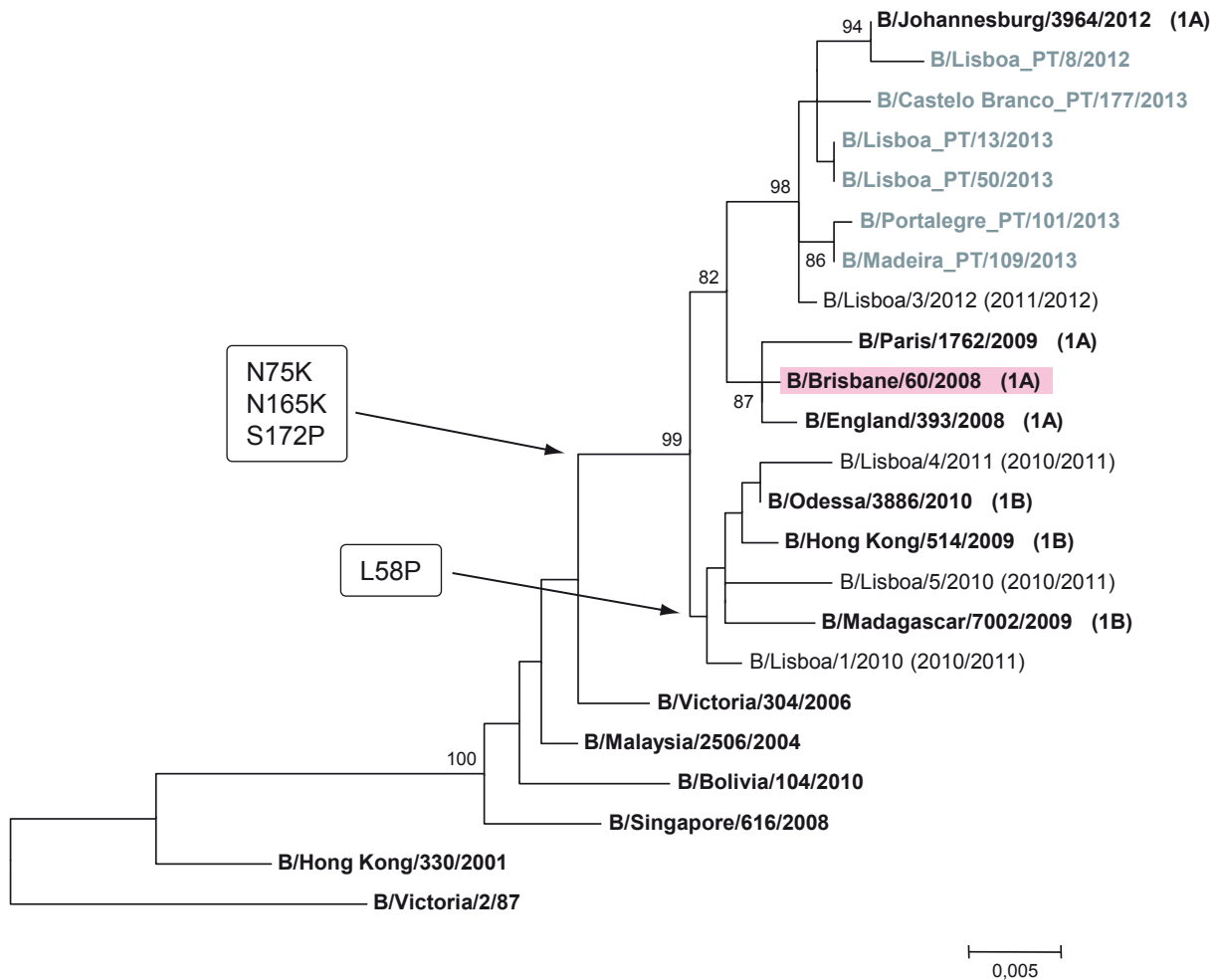


Figura 26 – Árvore filogenética dos vírus influenza B/Victoria, baseada no gene da hemaglutinina (subunidade HA1).

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 estão representados a azul e a cinzento. As estirpes de referência estão representadas a negrito. A antiga estirpe vacinal 2011/2012 está sublinhada a rosa. 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			120-loop			160-loop			190-loop															
Aminoácidos HA1 (numeração B/Brisbane/60/2008)			37	47	58	75	80	124	128	146	167	169	172	182	184	190	197	199	202	209	225	255	279	290
Estirpes	Obs.	Clade	T	T	L	K	R	V	E	I	K	A	P	T	G	V	N	T	A	K	V	S	R	I
B/Brisbane/60/2008		1A	T	T	L	K	R	V	E	I	K	A	P	T	G	V	N	T	A	K	V	S	R	I
B/Singapore/616/2008		1A	I	.	.	N	.	.	.	V	.	.	S	A
B/England/393/2008		1A	S
B/Hong Kong/514/2009		1B	.	.	P	V	K	.
B/Madagascar/7002/2009		1B	.	.	P	V	V
B/Paris/1762/2009		1A	I	I	P	.
B/Odessa/3886/2010		1B	.	.	P	V
B/Bolivia/104/2010		1A	.	.	.	N	I	.	.	V	R	.	S	K
B/Johannesburg/3964/2012		1A	.	A	V
B/Lisboa_PT/8/2012			.	A	I	V
B/Lisboa_PT/13/2013			V	N	.	.	.
B/Lisboa_PT/50/2013		1A	V	N	.	.	.
B/Portalegre_PT/101/2013			V	.	E
B/Madeira_PT/109/2013			V	.	E
B/Castelo Branco_PT/177/2013			A	.	V	V

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





4.3. Avaliação da Resistência aos Antivirais

Os inibidores da neuraminidase dos vírus influenza (NAI) foram introduzidos na prática clínica em diversas regiões do mundo desde 1999²⁵, gerando a necessidade de ferramentas que permitam a monitorização da susceptibilidade dos vírus da gripe a estes fármacos. A avaliação da resistência aos NAI, oseltamivir e zanamivir, foi realizada por ensaios genotípicos e fenotípicos.

O ensaio fenotípico foi realizado pelo método de fluorescência, utilizando o substrato ácido 2-(4-methylumbelliferyl)- α -D-N-acetylneuraminic (MUNANA), de acordo com os procedimentos de ensaio descritos no manual de diagnóstico laboratorial e vigilância do vírus influenza da OMS¹⁹. Foram determinados os limites superior e inferior para os valores de IC₅₀ (metade da máxima concentração inibitória) para os vírus influenza do tipo A e B.

Foram selecionadas 90 estirpes do vírus influenza B, 60 estirpes de vírus A(H1)pdm09 e 2 estirpes de vírus A(H3) para a realização dos ensaios

fenotípicos de sensibilidade aos NAI. A susceptibilidade dos vírus influenza ao oseltamivir e zanamivir difere de acordo com o tipo/subtipo do vírus influenza (tipo de neuraminidase). A análise estatística dos resultados obtidos revelou, que todas as estirpes analisadas são susceptíveis ao oseltamivir e ao zanamivir (Quadro XX).

No entanto, os valores de IC₅₀ obtidos para os vírus influenza B, revelam a presença de 9 estirpes *outliers* para o oseltamivir (6 *minor outliers* e 3 *major outliers*) e de 13 estirpes *minor outliers* para o zanamivir. Quando avaliados os valores de IC₅₀ obtidos para os vírus influenza A(H1)pdm09, 8 estirpes foram consideradas outliers para o zanamivir (7 *minor outliers* e 1 *major outlier*).

Os valores medianos de IC₅₀ para o oseltamivir e zanamivir diferem entre vírus influenza do tipo A e B, exibindo os vírus influenza B valores mais elevados. Os vírus influenza B de diferentes linhagens, B/Yamagata e B/Victoria, mostram valores de IC₅₀ mais elevados para a linhagem B/Victoria (Quadro XX).

Quadro XX – Valores de linha de base IC₅₀ para os vírus influenza A e B, na época de 2012/2013.

Vírus influenza (<i>sub</i>)tipo	Mediana \pm Desvio-padrão robusto ^{a)} (nM)		
	n	Oseltamivir	Zanamivir
A(H3)	2 ^{b)}	0,42 \pm 1,44	0,76 \pm 1,24
A(H1)pdm09	60	0,87 \pm 2,08	0,80 \pm 1,56
B/Yamagata	80	14,85 \pm 1,38	2,82 \pm 1,30
B/Victoria	10	31,57 \pm 1,72	3,86 \pm 1,52

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

b) Apenas 2 vírus influenza A(H3) foram analisados na época 2012/2013



Os ensaios genómicos para monitorização da susceptibilidade aos NAI dos vírus influenza A(H1)pdm09 e influenza B (n=265 e n=8 respectivamente) foram realizados através da sequenciação do gene da neuraminidase e /ou PCR para deteção da mutação H275Y. Nenhum dos vírus estudados, incluindo os *minor* e *major outliers*,

apresentou qualquer substituição de aminoácidos associada à redução de susceptibilidade aos inibidores da neuraminidase: D199N, I223R, N295S e H275Y vírus pandémico A(H1)pdm09 e R150K, D197N/E, I221T, N294S e G407S (vírus da gripe tipo B).^{26,27,28}

5

_Monitorização da mortalidade por “todas as causas” – sistema Vigilância Diária da Mortalidade (VDM)



www.insa.pt



Relatório da Época 2012/2013 Programa Nacional de
Vigilância da Gripe

Baltazar **Nunes**, Inês **Batista**, Susana **Silva**, Emanuel **Rodrigues**

Departamento de Epidemiologia

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge





5. Monitorização da mortalidade por “todas as causas” – sistema Vigilância Diária da Mortalidade (VDM)

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 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 é calculada 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 epidémico.³⁰

Durante a época de gripe 2012-2013 o número observado de óbitos por “todas as causas” esteve sempre dentro dos limites da linha de base (Figura 27 e 28). Não se observou mortalidade semanal em excesso durante o outono e inverno de 2012-2013.

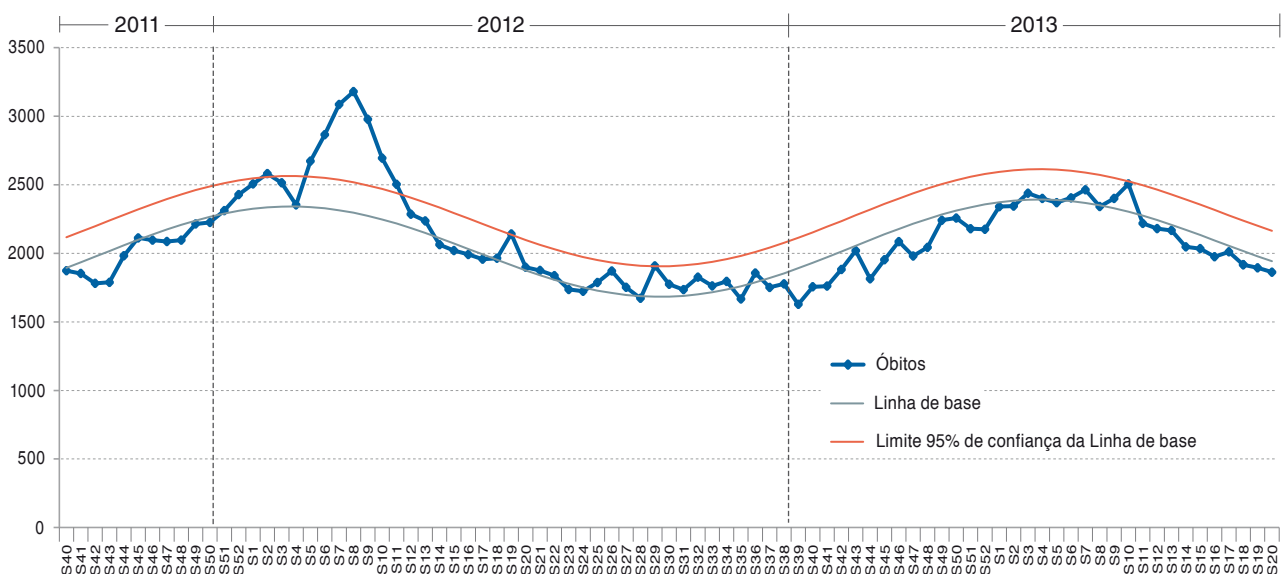


Figura 27 – Evolução da mortalidade semanal (nº absoluto) por “todas as causas”, desde a semana 40 de 2011 até à semana 20 de 2013.

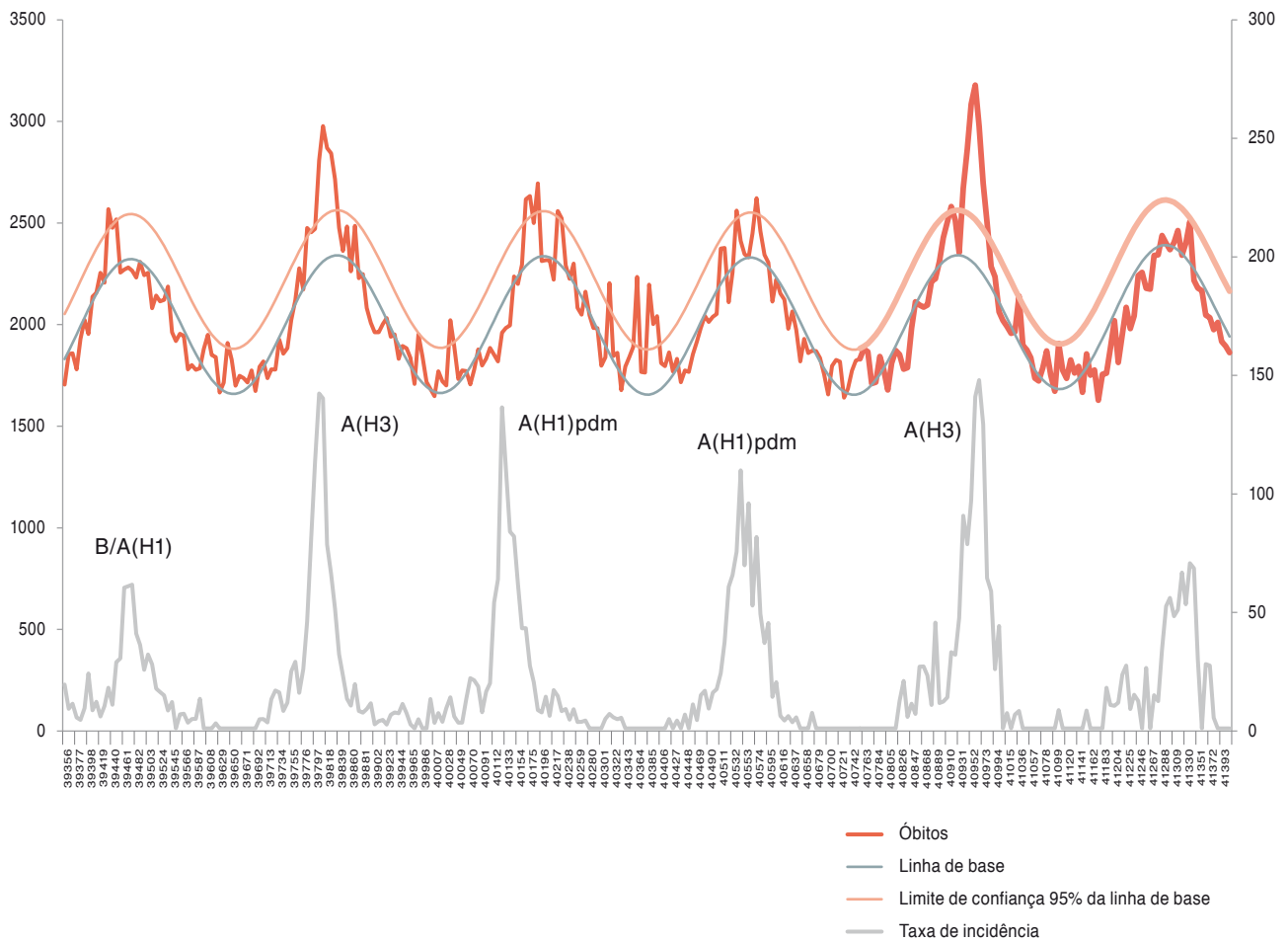
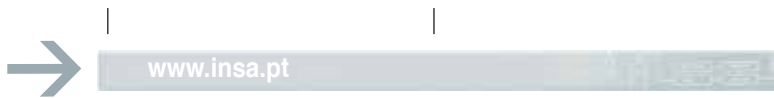


Figura 27 – Evolução da mortalidade semanal (nº absoluto) por “todas as causas”, desde a semana 40 de 2011 até à semana 20 de 2013.

6

Relatório Preliminar sobre a Vigilância dos Casos de Gripe admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos, na época 2012/2013



 _Relatório da Época 2012/2013_ Programa Nacional de
Vigilância da Gripe

Isabel Marinho **Falcão**

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

Baltazar **Nunes**

Departamento de Epidemiologia
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Filipe **Froes**

Unidade de Cuidados Intensivos Respiratórios
Centro Hospitalar Lisboa Norte





6. Relatório Preliminar sobre a Vigilância dos Casos de Gripe admitidos em Unidades de Cuidados

6.1. Introdução

Após a pandemia de gripe A(H1N1)2009, onze Estados-Membros da União europeia implementaram sistemas de monitorização hospitalar dos casos de doença respiratória aguda³¹. Portugal foi um desses estados, uma vez que, até então, não havia registos organizados sobre a situação que permitissem monitorizar e aprofundar o conhecimento sobre o assunto. De facto, no início da época de gripe 2011-2012 a Direção-Geral (DGS) da Saúde lançou, com a colaboração do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) um estudo-piloto, no âmbito da vigilância da gripe em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) que foi coordenado pela Unidade de apoio à Autoridade de Saúde Nacional e à Gestão de Emergências em Saúde Pública da Direção-Geral da Saúde (UESP). Na época seguinte, 2012-2013 a metodologia utilizada para a vigilância da gripe nas UCI foi estendida a outras UCI, num total de 16 hospitais participantes.

6.2. Objetivos

Desenvolver um sistema de vigilância epidemiológica de casos de gripe, a partir de uma rede sentinela³² de UCI, de participação voluntária, que permitisse não só obter um indicador de severidade da gripe mas também comparar os vírus da gripe identificados nos casos da UCI com os que circulam na comunidade. Dessa forma pretende-se estimar, semanalmente, a proporção de novos casos de gripe admitidos em UCI e caracterizar esses casos em relação ao sexo, grupo etário, duração do internamento em UCI, estado vacinal, presença de fatores de risco, terapêutica prescri-

ta, tipo e subtipo dos vírus influenza identificados e resistência aos antivirais e ainda estimar a letalidade por gripe em UCI.

6.3. Métodos

6.3.1. Época 2011/2012

Foi definido, como condição para participação neste estudo-piloto, que os hospitais estivessem habilitados, simultaneamente, a fazer a confirmação laboratorial da gripe e a fornecer informação sobre o subtipo dos vírus influenza identificados nos casos de gripe.

Participaram 6 hospitais*, constituindo uma amostra de conveniência.

Em cada hospital foi identificado um ponto focal responsável pelo envio da informação semanal.

Também na UESP/DGS foi identificado um coordenador para o estudo, responsável pela compilação semanal dos dados, sua validação e posterior encaminhamento para o INSA com o objetivo de serem integrados no Boletim Semanal de Vigilância Epidemiológica da Síndrome Gripal, divulgado à 5ª feira no site do INSA¹⁴.

A participação de cada hospital neste estudo consistiu na notificação semanal, por e-mail, para uesp@dsg.pt, de todos os doentes admitidos nas respetivas Unidades de Cuidados Intensivos, com suspeita de gripe ou com gripe já confirmada laboratorialmente. A suspeita de gripe era clínica e baseava-se no melhor juízo do médico.

Aos hospitais era ainda pedido o envio do nº de doentes admitidos na UCI por semana, por qualquer causa. Este número destinava-se a ser utilizado como denominador para o cálculo da proporção de utentes admitidos semanalmente, por gripe, nas UCI.



Sobre cada caso nas condições referidas pedia-se ainda que fosse respondido, pelo médico, um questionário, em formato Excel. Este questionário podia ser preenchido em 2 fases, para que toda a informação relevante, ainda que tardia, fosse recolhida. Dele constavam as seguintes variáveis:

- Hospital
- Data do internamento na Unidade de Cuidados Intensivos
- N° do processo clínico
- Notificação-1ª ou atualização de dados
- Género
- Data de nascimento
- Terapêutica com antiviral (oseltamivir e zanamivir)
- Data de início do antiviral
- Outra terapêutica instituída (ventilação mecânica invasiva, ECMO e técnica de substituição renal)
- Data da alta da UCI
- Ocorrência de óbito
- Data do óbito
- Data de colheita da amostra para o laboratório
- Produto biológico colhido (Exsudado nasofaríngeo ou orofaríngeo por zaragatoa; aspirado endotraqueal/secreções respiratórias/lavado brônquico ou alveolar; biópsia tecidual *post-mortem*)
- Tipo de vírus influenza identificado e subtipo
- Ensaio de resistência aos antivirais
- Resistência ao Oseltamivir
- IC₅₀ (oseltamivir)
- Metodologia (oseltamivir) - (fluorescência; quimioluminescência ou outro)
- Resistência ao Zanamivir
- IC₅₀ (zanamivir)
- Metodologia (zanamivir) - (fluorescência; quimioluminescência ou outro)
- Resistência a outro antiviral
- IC₅₀ (outro antiviral)
- Metodologia (outro antiviral)
- Mutações detectadas na NA (outro antiviral)
- Metodologia (mutações) - (sequenciação genómica; pirosequenciação;outro)

Todas as 2ª f., no período da semana 40 de 2011 até à semana 19 de 2012, foi enviado um e-mail aos pontos focais dos hospitais participantes, lembrando a necessidade de envio dos dados da gripe referentes à semana anterior.

Os resultados deste estudo piloto estão disponíveis em www.dgs.pt.

* Centro Hospitalar de Lisboa Central (Hospital Curry Cabral), Centro Hospitalar de S. João, Centro Hospitalar Lisboa Norte (Sta. Maria e Pulido Valente), Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Hospitais da Universidade, de Coimbra; Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada.

Semanalmente foi calculada a proporção de casos admitidos na UCI por gripe. Para isso somaram-se os casos de gripe reportados pelas UCI em determinada semana e utilizou-se como denominador o n° de doentes admitidos em todas as UCI por qualquer causa, segundo a fórmula:

Doentes com gripe admitidos nas UCI em determinada semana/total de doentes admitidos nas UCI na mesma semana x100.

6.3.2. Época 2012/2013

Em 2012-2013, utilizando a metodologia testada na época anterior foi possível estender a vigilância da gripe, gradualmente, ao longo da época, a mais 10 hospitais, num total de 16**.

Aos 2 hospitais sem condições laboratoriais para identificar e tipificar vírus influenza foi dada a possibilidade de enviarem as amostras para o INSA, onde seriam analisadas a custo zero, sendo o transporte da amostra a analisar até ao INSA suportado pelo hospital de origem.



Ao conjunto de variáveis estudadas em 2011-2012 foram acrescentadas as 2 seguintes:

- Estado vacinal do doente;
- Presença de fatores de risco³³: Doença Cardiovascular, D. Respiratória, D. Renal, D. Hepática, D. Hematológica, Diabetes mellitus, D. Neuromuscular, D. Imunitária, Obesidade^{***} e Gravidez.

Tal como tinha sido feito no estudo-piloto, todas as 2ª f., da semana 40 de 2012 (1 a 7 de outubro) até à semana 20 de 2013 (de 6 de abril a 12 de maio), foi enviado um e-mail aos pontos focais dos hospitais participantes lembrando a necessidade de envio dos dados da gripe referentes à semana anterior.

Sempre que se verificou transferência de doentes da UCI dum hospital para a UCI de outro, considerou-se o somatório daqueles períodos como tempo de internamento na UCI.

Para a análise dos dados foram apenas considerados os casos de gripe, com confirmação laboratorial, admitidos nas UCI dos hospitais participantes, tendo sido excluídos 9 casos para a maior parte da análise, uma vez que a informação sobre confirmação laboratorial não está validada.

Os resultados que a seguir se apresentam referem-se à época 2012/2013. Espera-se, com a sua divulgação, poder contribuir para melhorar o conhecimento sobre a epidemiologia dos casos de gripe admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos.

** Centro Hospitalar Cova da Beira (Hospital Pêro da Covilhã), Centro Hospitalar de S. João, Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio (Hospital de Portimão), Centro Hospitalar do Médio Tejo (Hospital de Abrantes), Centro Hospitalar Lisboa Central (Hospital de Stª. Marta, Hospital D. Estefânia, Hospital Curry Cabral e Hospital de S. José), Centro Hospitalar Lisboa Norte (Hospital de Stª Maria e Hospital Pulido Valente), Centro Hospitalar Lisboa Ocidental (Hospital S. Francisco Xavier e Hospital Egas Moniz), Hospitais da Universidade de Coimbra, Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, Hospital Distrital de Castelo Branco, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca.

*** Obesidade - IMC>29,9Kg/m²

6.4. Resultados

No período entre a **semana 40 de 2012** (1 a 7 de outubro) e a **semana 20 de 2013** (06 de abril a 12 de maio) foram reportados 104 casos de gripe admitidos em UCI, dos quais apenas 95 tiveram confirmação laboratorial.

6.4.1. Proporção de Casos de Gripe Reportados, Admitidos em UCI

O Quadro XXI inclui todos os casos reportados (104), confirmados (95) e não confirmados (9), tal como foram divulgados ao longo das semanas, no Boletim de Gripe¹⁴.

Na época 2012-2013 a proporção mais elevada de doentes admitidos por gripe em UCI foi estimada em 10%, na semana 09 de 2013. Durante 5 semanas os casos internados com gripe representaram mais de 5% da lotação das UCI (Quadro XXI e Fig. 29).

Na época 2011/2012 a proporção mais elevada de doentes admitidos por gripe em UCI foi estimada em 3,2%, na semana 10 de 2012.



Quadro XXI – Distribuição do nº e % de doentes admitidos por gripe, em UCI, por gripe, por semana de admissão nas épocas 2011/2012 e 2012/2013.

Época/semanas		40-52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Total	
2011/2012	Nº de casos reportados	0	0	1	0	0	0	1	2	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	8
	% de doentes com gripe na UCI	0	0	2,6	0	0	0	1,4	2,8	1,5	0	3,2	0	0	1,4	0	0	0	0	0	0	0	0	-
2012/2013	Nº de casos reportados	0	1	0	3	3	3	6	14	14	18	10	11	10	6	3	1	1	0	0	0	0	0	104
	% de doentes com gripe na UCI	0	0,5	0	3,4	2	1,8	3,4	8,8	8,6	10,0	5,6	5,9	4,6	2,6	1,9	0,6	0	0,5	0	0	0	0	-

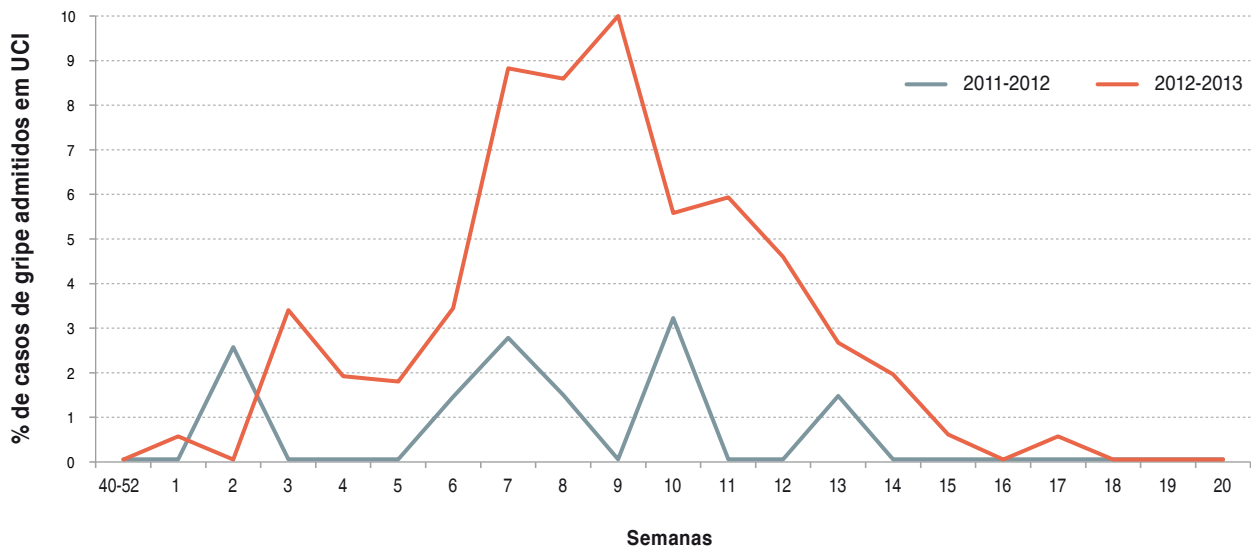


Figura 29 – Distribuição da percentagem de doentes admitidos, por gripe, em UCI, por gripe, por semana de admissão, nas épocas 2011/2012 e 2012/2013.



Os resultados que a seguir se apresentam foram obtidos considerando apenas os 95 casos com confirmação laboratorial.

6.4.2. Origem dos Casos Reportados, por Hospital
Os Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), Sta. Maria e Pulido Valente (CHLN) e H. S. João reportaram quase metade (49,5%) dos casos (Quadro XXII).

6.4.3. Distribuição dos Casos por Sexo e por Grupo Etário

A proporção de casos reportados foi semelhante nos dois sexos: 47 casos (49,5%) no sexo feminino e 48 casos (50,5%) no masculino.

Verificou-se que 53,2% dos casos tinha idade com-

preendida entre 45 e 64 anos e 72,3% tinha idade inferior a 65 anos (Quadro XXIII).

A idade média dos doentes é 56,3 anos (min-21;max-88).

6.4.4. Estado Vacinal dos Doentes

Conhece-se o estado vacinal de 81 (85,3%) doentes. Desses, apenas 5 (6,2%) estavam vacinados contra a gripe sazonal. Três (60%) tinham idade compreendida entre 35 e 44 anos e os outros 2 (40%) tinham mais de 80 anos.

Um desses 5 doentes, com 80 anos apresentava simultaneamente 3 fatores de risco (doença cardiovascular, respiratória e obesidade); outro, com 43 anos, tinha uma doença imunitária.

Quadro XXII – Origem dos casos reportados, por hospital.

Hospital	Nº de casos	%
HUC	17	17,9
Sta. Maria	15	15,8
S. João	14	14,7
S. Jose	13	13,7
Abrantes	7	7,4
Curry Cabral	6	6,3
Fernando Fonseca	6	6,3
Covilhã	5	5,3
Portimão	5	5,3
Castelo Branco	2	2,1
Ponta Delgada	2	2,1
Capuchos	1	1,1
Pulido Valente	1	1,1
S. Francisco Xavier	1	1,1
Total	95	100

Quadro XXIII – Distribuição dos casos por grupo etário.

Grupo etário	Nº de casos (N=94)	%
15-24	1	1,1
25-34	3	3,2
35-44	14	14,9
45-54	26	27,7
55-64	24	25,5
65-74	15	16,0
75e+	11	11,7
Total	94	100

*Cada doente pode ter mais de 1 fator de risco



6.4.5. Presença de Fatores de Risco

Verificou-se que 73 doentes (76,8%) tinham fatores de risco para a doença.

O fator de risco mais frequente foi a obesidade, em 43,8% dos casos, seguindo-se a doença cardiovascular e respiratória, em 35,6% e 24,7% dos casos, respetivamente (Quadro XXIV).

Quadro XXIV – Distribuição dos casos por presença de fatores de risco

Presença de fator de risco*	Nº de casos (N=73)	%
Obesidade	32	43,8
D. Cardiovascular	26	35,6
D. Respiratória	18	24,7
Diabetes <i>mellitus</i>	17	23,3
D. Imunitária	13	17,8
D. Hematológica	4	5,5
D. Hepática	3	4,1
D. Renal	2	2,7

6.4.6. Terapêutica com Antivirais e Outras Terapêuticas

A quase totalidade dos doentes tomou oseltamivir (91 casos, 95,8%) (Quadro XXV).

Quadro XXV – Distribuição dos casos por terapêutica prescrita

Terapêutica*	Nº de casos (N=95)	%
Oseltamivir	91	95,8
Zanamivir**	3	3,2
Outras terapêuticas	84 (N=84)	88,4
Ventilação mecânica invasiva	84	100
ECMO	12	14,3
Técnica de substituição renal	10	11,9

* Não são mutuamente exclusivas

** Dois doentes fizeram oseltamivir e zanamivir e 1 só fez zanamivir

Verificou-se que 49 doentes (53,8%) já estavam a tomar oseltamivir quando foram admitidos na UCI.

6.4.7. Colheita de Material Biológico para Confirmação Laboratorial

A colheita foi feita no próprio dia da admissão em UCI em 44 casos (44,2%).

O exsudado nasofaríngeo ou orofaríngeo, em zaragatoa, foi o produto biológico recolhido em 73 doentes (76,8%), para diagnóstico laboratorial; e em 29 doentes (30,5%) foi colhido o aspirado endotraqueal, secreções respiratórias ou lavado brônquico ou alveolar.

6.4.8. Tipos e Subtipos de Vírus Identificados

Em 77,9% dos casos o vírus influenza identificado foi o A(H1N1)2009 (Quadro XXVI).

Quadro XXVI – Distribuição dos casos segundo o tipo e subtipo de vírus influenza identificado.

Vírus influenza identificado	Nº de casos (N=95)	%
A(H1N1)2009	74	77,9
B de linhagem indeterminada	12	12,6
A não subtipado	7	7,4
B Yamagata	2	2,1
A (H3)	1	1,1

6.4.9. Duração do Internamento em UCI e Óbito

O tempo de internamento em UCI variou entre 0 e 84 dias, sendo a mediana de 12 dias. Ocorreram 28 óbitos na UCI (29,5%). Um dos doentes continua internado na UCI (em 18 de setembro de 2013).



6.5. Discussão e Conclusões

A interpretação destes resultados deve ser cautelosa, considerando o pequeno número de casos notificados e o facto da representatividade da amostra de hospitais não estar assegurada, uma vez que foram selecionados por “conveniência”.

Verificou-se que:

- Mais de metade dos casos (53,2%) reportados tinha idade compreendida entre 45 e 64 anos e 72,3% idade inferior a 65 anos;
- Os Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), Sta. Maria e Pulido Valente (CHLN) e H. S. João reportaram quase metade dos casos (49,5%);
- Apenas 6,2% doentes estavam vacinados contra a gripe sazonal. Desses, 60% (3) tinham menos de 65 anos de idade e 40% (2) tinham mais de 65 anos. Dois deles apresentavam fatores de risco para a gripe;
- Apresentavam fatores de risco para a gripe 76,8% dos doentes tendo a obesidade sido o mais frequente, presente em 43,8% dos casos. Seguiu-se a doença cardiovascular e respiratória em 35,6% e 24,7 % dos casos, respetivamente;
- A quase totalidade dos doentes (95,8%) tomou oseltamivir;
- Na maior parte dos casos (44,2%) a colheita da material biológico para confirmação laboratorial foi feita no próprio dia da admissão na UCI;
- O exsudado nasofaríngeo ou orofaríngeo, em zaratogatoa, foi o produto biológico mais frequentemente recolhido (76,8%) para confirmação laboratorial;
- Em 77,9% dos casos o vírus influenza identificado foi o A(H1N1)2009;
- O tempo de internamento em UCI variou entre 0 e 84 dias, sendo a mediana de 12 dias;
- Estimou-se a letalidade por gripe, na UCI, em 29,5%;
- Na época 2011/2012, no estudo piloto, a proporção semanal mais elevada de doentes admitidos por gripe em UCI foi estimada em 3,2 %, na semana 09

de 2012. Este valor está seguramente subestimado e poderá ser parcialmente explicado pelo reduzido nº de hospitais participantes e pela notificação menos regular de alguns deles. Na época 2012-2013 essa proporção foi estimada em 10,0 %, na semana 09 de 2013, devendo este valor estar mais perto da realidade, se considerarmos o aumento do nº de hospitais participantes, as suas características e ainda a maior regularidade de participação que certamente se traduz em maior rigor dos dados enviados;

É desejável o aperfeiçoamento contínuo deste sistema de vigilância para podermos obter estimativas cada vez mais rigorosas sobre a epidemiologia da gripe em UCI. Para tal será necessário investir, não só na participação de mais hospitais, mas também na melhor coordenação do sistema mantendo, tanto quanto possível, um contacto regular, fácil, direto e rápido com os pontos focais desse hospitais.

6.6. Agradecimentos

A DGS agradece a colaboração das equipas hospitalares envolvidas nesta vigilância, designadamente:

Centro Hospitalar Cova da Beira, H. da Covilhã

- Dr. Vítor Branco, Serviço de Medicina Intensiva
- Dra. Sofia Isabel Aguiar Almeida, Laboratório de Patologia Clínica

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 do Algarve, Hospital do Barlavento Algarvio

- Dr. Carlos Glória, Diretor da Unidade de Cuidados Intensivos

Centro Hospitalar do Médio Tejo, Hospital de Abrantes

- Dr. Nuno Catorze



Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E.

- Dra. Conceição Botas – Diretora da Área da Urgência Geral e Cuidados Intensivos
- Dr. Luis 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. Vitor 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;

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.

Hospital Distrital de Castelo Branco

- Dr. Nulita Lourenço

Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

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

Agradece também a colaboração do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Equipa do Laboratório Nacional de Referência da Gripe

- Dra. Raquel Guiomar
 - Dr. Pedro Pechirra
- Departamento de Epidemiologia
- Prof. Doutor Baltazar Nunes

7

_Discussão







7. Discussão

Na época de vigilância 2012/2013, o período epidémico foi tardio e de duração semelhante à época anterior. Verificou-se a co-circulação dos vírus influenza sazonais com maior destaque para a circulação do vírus influenza A(H1N1)pdm09 e vírus influenza B, da linhagem Yamagata. A atividade gripal foi moderada ao longo do último inverno com taxas de incidência de casos de síndrome gripal inferiores às verificadas na passada época de 2011/2012. Foram detetados um maior número de casos de infeção respiratória grave em unidades de cuidados intensivos, pela Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, especialmente associados ao vírus influenza A(H1N1)pdm09, quando comparamos com os números do inverno anterior.

- Na época de 2012/2013 a deteção dos primeiros vírus da gripe ocorreu em pequeno número e esporadicamente entre o mês de Outubro e o final do mês de Dezembro. Entre Janeiro e Março de 2013 foi detetada a maioria dos casos de gripe, tendo o período de maior atividade gripal, o período epidémico, decorrido entre as semanas 4 e 11 de 2013 (com a duração de 8 semanas). Durante este período a taxa de incidência atingiu o valor máximo de 69,6 casos por 100 000 habitantes, na semana 10, sendo considerada a atividade gripal como moderada.
- A análise virológica permitiu a identificação da co-circulação dos três vírus influenza sazonais na época 2012/2013, com um ligeiro predomínio dos vírus influenza A no período inicial da época. No geral, 48% dos vírus detetados pertenciam ao tipo A e 52% ao tipo B. O subtipo A(H1N1)pdm09 foi identificado em maior número relativamen-

te ao subtipo A(H3), este último apenas detetado esporadicamente. A linhagem Yamagata dos vírus influenza B predominou relativamente à linhagem Victoria. A circulação dos (sub)tipos do vírus da gripe em Portugal está em concordância com os vírus detetados na região da Europa na época 2012/2013.³⁴

- A percentagem de casos de gripe entre os casos de SG dentro de cada grupo etário foi mais elevada nas crianças com idade compreendida entre os 5 e os 14 anos (61,8%; 94/162).
- O vírus influenza A(H1N1)pdm09, A(H3) e influenza B foram encontrados em todos os grupos etários. O vírus influenza do tipo B representou uma maior proporção nos casos de gripe detetados no grupo das crianças entre os 5 e 14 anos.
- Relativamente aos sintomas/sinais considerados para a definição de caso de SG, foi possível verificar que na época em estudo a febre e a tosse estão associadas a um risco aumentado de confirmação laboratorial de um caso de Gripe. A presença de mialgias e dores musculares está igualmente associada a um maior risco para a confirmação laboratorial de infeção pelo vírus influenza A(H1N1)pdm09.
- A vacina antigripal foi administrada a 10,4% dos casos notificados no âmbito do PNVG, valor consideravelmente inferior ao estimado para a população Portuguesa, em Março 2013, pelo “Vacinómetro”. Por sua vez, a maior proporção de casos vacinados foi observada no grupo etário dos idosos (≥ 65 anos), números muito aproximados aos da estimativa do “Vacinómetro” que refere a vacinação em 51,3% dos



indivíduos com 65 e mais anos. Entre os casos de gripe analisados, 15 encontravam-se imunizados, e estiveram associados na sua maioria a casos de infeção pelos vírus influenza A(H1)pdm09 e influenza B/Yamagata.

- No âmbito do PNVG a prescrição de antivirais foi notificada em 55 casos de SG. A administração de antivirais deve seguir critérios bem definidos e de acordo com as recomendações da DGS35 para evitar situações de administração indevida com o conseqüente risco de indução de resistência no vírus influenza. As estirpes do vírus influenza A(H1)pdm09 e B estudadas revelaram ser susceptíveis aos antivirais oseltamivir e zanamivir. A resistência ocorre geralmente durante a utilização terapêutica dos NAI, podendo também surgir casos de resistência com uma baixa frequência na comunidade, deste modo a monitorização das resistências aos antivirais assume um papel de elevada importância no programa de vigilância da gripe, providenciando informação acerca do antiviral mais eficaz para o controlo da gripe. ^{36,37}
- Realizou-se o diagnóstico diferencial de outros vírus respiratórios nos casos de síndrome gripal notificados no âmbito do PNVG. Foi detetado pelo menos um agente viral em 63% dos casos de SG. O vírus da gripe foi o agente detetado em maior número de casos, como era esperado, nos casos de síndrome gripal analisados. O rhinovírus humano e o vírus sincicial respiratório foram detetados em maior número e ao longo de toda a época gripal em co-circulação com o vírus da gripe. Foram detetados outros vírus respiratórios, com frequências mais baixas, como o adenovírus, o metapneumovírus humano e o ví-

rus parainfluenza. A maior proporção de RSV e hRV foi detetada nos grupos etários mais baixos, à semelhança de 2010/2011³⁸ mas ao contrário de 2011/2012.³⁹

- Foram detetados casos esporádicos de infeção por dois ou mais agentes, particularmente associados ao vírus influenza. Estas infeções foram mais frequentes nas crianças até aos 4 anos de idade.
- É possível constatar que, na época 2012/2013, dos sintomas/sinais analisados e quando considerados os casos de infeção por um vírus respiratório (excluindo o vírus da gripe), a dor de garganta indica um risco aumentado de confirmação laboratorial de um caso de RSV ou hRV. A dificuldade respiratória está igualmente associada a casos de infeção por RSV. Quando consideramos os restantes vírus respiratórios pesquisados (PIV, AdV, hMPV), os calafrios indicam um risco aumentado de confirmação laboratorial de um caso de infeção respiratória associado a PIV, AdV ou hMPV.
- 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 2012/2013, o maior número de casos de gripe foi detetado nas semanas 8 e 12/2013, associados a todos os vírus sazonais, sendo mais frequentes o vírus influenza A(H1)pdm09 e o vírus influenza B. A maioria dos casos de gripe foi observado no grupo etário dos 45 aos 64 anos.



- Após análise dos casos em que foi recolhida informação relativa ao internamento, verificou-se que necessitaram de internamento em cuidados intensivos cerca de um quarto dos doentes notificados (n=312). Nestes, foi identificado o agente causal em aproximadamente metade dos doentes, a maioria dos quais associados a infeção com o vírus influenza A(H1)pdm09. Foram ainda detetadas algumas infeções mistas, em que foi possível confirmar na sua maioria a associação do vírus influenza com um agente bacteriano.
- O maior número de casos de gripe em UCI foi notificado na semana 10/2013, sendo estes na sua maioria pertencentes ao grupo etário dos adultos (45-64 anos).
- Na Rede de laboratórios, foi realizado o diagnóstico diferencial para outros agentes respiratórios (para além do vírus da gripe), em doentes internados em UCI, permitindo identificar pelo menos um agente causal em 31,2% das amostras. Foram igualmente identificadas infeções mistas onde se observou uma elevada associação entre o RSV e um agente bacteriano, sendo estas infeções detetadas maioritariamente nas crianças com idade inferior a 4 anos.
- As estirpes do vírus influenza A(H3) e A(H1)pdm09, isoladas em cultura celular, apresentam elevada homologia com as estirpes incluídas na vacina antigripal da época 2012/2013 (A/Victoria/361/2011 e A/California/7/2009, respetivamente). As estirpes do vírus influenza B, linhagem Yamagata, evidenciaram uma maior variabilidade antigénica relativamente à estirpe vacinal 2012/2013 (B/Winsconsin/1/2010).
- A análise genética, relativa à subunidade HA1 do gene da hemaglutinina, revelou que os vírus influenza B/Yamagata detetados se distribuíram pelos grupos genéticos 2 e 3, representados pelas estirpes B/Estonia/55669/2011 e B/Winsconsin/1/2010, respetivamente. A maioria dos vírus influenza A(H1)pdm09 caracterizados pertencem ao grupo genético 6, representado pela estirpe A/St. Petersburg/100/2011.
- O estudo da susceptibilidade do vírus influenza A e B aos antivirais inibidores da Neuraminidase revelou, que todas as estirpes analisadas são susceptíveis ao oseltamivir e ao zanamivir.
- Durante o período de vigilância da gripe não se observaram excessos de mortalidade por “todas as causas”.



8

_Comentário Final



www.insa.pt



Relatório da Época 2012/2013 Programa Nacional de
Vigilância da Gripe





8. Comentário Final

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 sobre-notificações 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 Gripe¹⁴

Assim através desta integração o PNVG permitiu descrever de um modo adequado a atividade gripal em Portugal na época de 2012/2013 assim como outras infecções respiratórias superiores relevantes.



9

_Anexos



 _Relatório da Época 2012/2013 _Programa Nacional de
Vigilância da Gripe





9. Anexos

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 ($50/10^5$) foi estabelecido pela relação entre a frequência da distribuição semanal das taxas de incidência durante 10 anos e a análise da média dos vírus 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 $120 / 10^5$;

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 $120 / 10^5$.

Indicadores de Dispersão Geográfica da Gripe

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

Ausência de 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 (surtos 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 rela-

tório 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 12h;
- Tosse;
- Arrepios;
- Febre (37°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).¹⁵

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:

$$\bar{PSOE}_{ano} = \sum_{t=1}^{52} PSOE_t / 52$$

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 Gripal¹⁴, 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 STATA 11 SE.



9.2. Quadro I

Quadro I – Lista dos Médicos e das Unidades de Saúde participantes no PNVG no contexto da Rede Médicos Sentinela, na época 2012/2013.

Região de Saúde	Médico Sentinela	Unidade de Saúde	
Norte	João António Martins Silva Rego	USF Fafe Sentinela	
	Margarida Conceição Reis P. Lima (*)	CS Braga I - Carandá	
	João Dinis	USF Novocuidar	
	Isabela Chorão (*)	UCFP Infias (CS S. Vicente)	
	Francisco Fachado Gonzalez (*)	USF Gualtar	
	José Rui Seabra	USF Gualtar	
	Helena Ferreira (*)	CS Barcelos - USF Santo António	
	Artur Freitas	CS Braga - USF Maxi Saude	
	Jorge Manuel Pereira Cruz	CS Mirandela	
	Sérgio António Sousa Vieira (*)	USF Além d'Ouro	
	Maria Elvira Pinto Costa Silva	CS Barão do Corvo	
	Felicidade Maria Malheiro	USF Arca D água	
	Alzira Florinda C. Alves Gomes	USF Além D'Ouro	
	Fernando Ferreira	USF S. André de Canidelo	
	Paulo Santos	USF S. João do Porto	
	Joaquim Baptista da Fonseca	CS S. Marta de Penaguião	
	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
		Maria Otilia Graça Vidal	CS Águeda - UCSF Águeda IV
Ana Maria da Conceição Ernesto (*)		CS Mealhada - Ext. da Vacariça	
Fernanda Amaral (*)		CS São Miguel	
José Augusto Rodrigues Simões		CS Cantanhede	
Maria Madalena Primo Cabral (*)		CS Norton de Matos	
Aldora Firmo		USF Vitasaurium - CS Soure Cruz Nova	
Rui Artur Silva Nogueira		CS Norton de Matos	
Sara Marques/Maria Helena Sequeira		CS Tábua - UCSP Tábua	
Rui Manuel Taborda Gonçalves		CS Pinhel Ext. Freixedas	
Ana Maria Rodrigues Barros (*)		CS Dr. Gorjão Henriques	
Maria Teresa Ministro Esteves (*)		USF Grão Vasco - CS Viseu 3	
Lia Martins Ferreira Cardoso (*)		UCSP - CS Viseu	
Cristina Sousa Castela		CS Tarouca	





↓ continuação

Região de Saúde	Médico Sentinela	Unidade de Saúde
Centro	Elisa Maria Bento da Guia	CS Moimenta da Beira
	Daniela de Almeida Moreira (*)	CS Viseu 3 -USF Viriato
Lisboa e Vale do Tejo	Cecília Garrido Teixeira	CS Torres Vedras - Ext. Campelos
	Olga Xavier da Rocha	USF Emergir
	Maria Teresa Libório (*)	USF São Julião - CS Oeiras
	Vitor Manuel Borges Ramos (*)	USF Marginal
	Vera Gaspar Costa (*)	USF Monte da Lua
	Paulo Goucha (*)	USF Gerações - CS Benfica
	Daniel Pinto	USF São Julião - CS Oeiras
	Gonçalo Melo	CS Sete Rios
	Rui César Campos Castro	CS Almoester
Alentejo	António João Passão Lopes (*)	Évora - Unidade de Saúde Portas de Avis
	Arquimínio Simões Eliseu	USF Eborae
	Ela Colaço Alcantara Melo	USF Eborae
	Zaida Leal Alves (*)	CS Santiago do Cacém
	Graça Pacheco Coito	CS Grândola
	Anabela Clara Jesuino	CS Grândola- Ext. Carvalhal
	Maria Celestina Ventura	CS Sines
	Anne Paula Lemaire (*)	CS Santo André - Ext. Santiago Cacém
	Maria Helena Frederico	CS Santo André - Ext. Santiago Cacém
	Fernando Rodrigues	CS Ponte de Sôr
	Ausenda Zaida Martins	CS Ponte de Sôr - Ext. Longomel
	João Adélio Trocado Moreira (*)	CS Avis
	Rui Pereira Alves Brás (*)	CS Castelo de Vide
	Rosa Maria Antunes Quaresma	CS Gavião
	Isabel Taveira Pinto	CS Ponte de Sôr
	Algarve	Maria José Salgueiro
Madeira	Maria Filomena Mina Henriques	CS S. António da Serra
	Marília Jardim Fernandes (*)	CS S. Roque
Açores	Teresa Alexandra Lima Ponte	CS S. Roque do Pico

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.



9.3. Quadro II

Quadro II – Lista dos Médicos e Unidade de Saúde participantes no PNVG, no contexto do Projecto EuroEVA, na época 2012/2013.

Região de Saúde	Médico Sentinela	Unidade de Saúde
Norte	Rita Xavier	USF Beira - Douro - Polo de Melres
	Berto Moreira Ferreira Gomes	USF Baltar
	Margarida Barbosa	USF Physis - CS Vizela
	Henrique Alcino Machado	USF Physis - CS Vizela
	Sérgio António Sousa Vieira (*)	USF Além D' Ouro - CS Carvalhos
	Maria Elvira Pinto Costa Silva (*)	CS Barão do Corvo
	Fernando Ferreira (*)	USF Santo André de 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 - Ext. Vacariça
	Celine Mendes	CS Águeda - Ext. Agueda de Baixo
	Christophe Sobrinho Couto	USF Salvador Macahdo - CS Oliveira de Azeméis
	Fernando Manuel Oliveira Fardilha	USF Barrinha - CS de Ovar
	João Pinheiro	USF Beira - Douro - Polo de Melres
	Marília José Pereira Diogo	USF Barrinha - CS Ovar
	Paula Alexandra Rodrigues	CS Águeda
	Pedro Roque	USF Beira - Douro Polo Rio Mau
	Rogério Gaspar	ACES Baixo Vouga I - CS Águeda
	Rui Felipe Maneiras	CS Sever do Vouga
	Sara Santiago	CS Oliveira de Azeméis
	Lara Sofia Sutil Saraiva	ACES Baixo Vouga I - CS Águeda
	José Augusto Rodrigues Simões (*)	USF Marquês de Marialva - CS Cantanhede
	Aldora Firmo (*)	USF VitaSaurium - CS Soure
	Rui Nogueira (*)	CS Norton de Matos
	Sara Marques/Maria Helena Sequeira (*)	CS Tábua - UCSP Tábua
	Nuno Pina Soares	CS Tábua
	Cristina Vila Maior	CS São Romão
	Cláudio Carril	CS Marinha Grande
Maria Manuel Marques Açafrão	CS Doutor Arnaldo Sampaio - Ext. Maceira	





↓ continuação

Região de Saúde	Médico Sentinela	Unidade de Saúde
Centro	José Manuel Gonçalves Silva	CS Pedrógão Grande
	Lia Martins Ferreira Cardoso (*)	UCSP - CS Viseu
	Elisa Maria Bento da Guia (*)	CS Moimenta da Beira
	Fabiana Reis Paulo	CS Sátão
Lisboa e Vale do Tejo	Cecília Garrido Teixeira (*)	CS Torres Vedras - Ext. Campelos
	Maria Teresa Libório (*)	USF São Julião - CS Oeiras
	Vera Gaspar Costa (*)	USF Monte da Lua
	Paulo Goucha (*)	USF Gerações
	Daniel Pinto (*)	USF S. Julião - Centro de Saúde Oeiras
	Guilherme Ferreira	USF Monte Pedral
	Herminia Jesus Soares Nascimento	CS Linda-a-Velha
	Luísa Santos	USF Monte Pedral
	Marta Cardoso	USF Monte Pedral
	Rosalina Ramos	USF Monte Pedral
	Sílvia Gonçalves	USF Monte Pedral
	Sónia Cruz	USF S. João da Talha - CS Sacavém
	João Lima Gabriel	USF Oriente
	Maria Ana Gaspar	USF Oriente
	Ana Filipe Pinheiro	USF Oriente
	Soraia Taveira	CS Olivais
	Cristina Silveira	USF S. João da Talha
	Susana Gomes Corte Real	USF S. Julião - CS Oeiras
	Vanda Proença	USF S. Julião - CS Oeiras
	Ana Raimundo	UCSP Arcena
Victor Veríssimo	USF Amora Saudável	
Alentejo	Carina Freitas	CS Beja
	Margarida Brito Rosa	CS Beja
	Joaquim Toro	CS Santiago do Cacém
	Zaida Leal Alves (*)	CS Santiago do Cacém
	António João Passão Lopes (*)	CS Évora - Unidade de Saúde Portas de Aviz
	João Adélio Trocado Moreira (*)	CS Avis
	Isabel Taveira Pinto (*)	CS Ponte de Sôr
	Casimiro Bonmatí	CS Elvas
António Mendes da Luz	CS Portalegre - USF Portus Alacer	
Algarve	Maria José Salgueiro (*)	CS Vila Real de Santo António
Madeira	Maria Filomena Mina Henriques (*)	CS S. António da Serra

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



9.4. Quadro III

Quadro III – Lista dos Serviços de Urgência, e de interlocutores nesses serviços, que participaram no PNVG no período em estudo, no âmbito da Rede de Serviços de Urgência.

Região de Saúde	Unidade de Saúde	Interlocutor
Norte	Hospital Santa Maria Maior, EPE - Barcelos	Graça Ferraz, Conceição Sousa, Graciete Pinheiro
	Hospital de Braga	Jorge Teixeira
	ACES Cávado II - Gerês Cabreira	Helena Maria Paulo Saraiva F. S. Nascimento
	ACES Alto Trás-os-Montes I - Nordeste - C. S. Miranda do Douro	Albino Armando Martins Parreira
	Hospital São João, EPE	Claudia Carvalho
	CH Porto, EPE - Hospital de Joaquim Urbano	José Pinheiro Braga
	ACES Grande Porto VI - Porto Ocidental	Emília Peneda
	Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE	Lídia Alves, Arlindo Cruz, Vasco Soares
	CH Tâmega e Sousa, EPE	Rui Lopes
	ACES Tâmega III - Vale do Sousa Norte, Centro de Saúde de Paços de Ferreira	Fernando António de F. B. Diniz
	CH Porto, EPE - Hospital de Santo António	Pedro Braga Correia de Sá Leuschner
	ULS Alto Minho - Hospital de Santa Luzia, Serviço de Urgência	Alfredo Pinto
	CS Montalegre	Joaquim Lopes Pires
	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
	Centro	Serviço de Urgência Básica de Moimenta da Beira (SUB MB)
USCP Tabuaço		Pilar Sanjuan
Hospital Infante D. Pedro, EPE - Aveiro		Filomena Freitas





↓ continuação

Região de Saúde	Unidade de Saúde	Interlocutor
Centro	ACES Baixo Vouga I - Unidade de Cuidados de Saúde de Oliveira do Bairro	Ana Rodrigues
	ACES Pinhal Interior Sul	Jorge Pintado Alves
	CH Cova da Beira, EPE	Vitor Branco
	CH Coimbra, EPE - Hospital Geral, Serviço de Urgência	Filipa Costa
	CH e Universitário de Coimbra, EPE	Isabel Fonseca
	ACES Pinhal Interior Norte I - C S Arganil - Serviço urgência básica	Manuel Augusto Rodrigues
	Unidade Local de Saúde da Guarda, EPE - Hospital Sousa Martins	Ana Paula Gonçalves
	Hospital de Santo André, EPE - Leiria - Urgência Geral	Alcina Ponte
	Hospital de Santo André, EPE - Leiria - Urgência Pediátrica	José Robalo
	CH Oeste - Hospital das Caldas da Rainha	Manuela Ricciulli, Carmen Noivo
	Hospital de Peniche - CH.Oeste	Manuela Ricciulli
	Hospital de Alcobaça - CH.Oeste	Adelia Miragaia
	Hospital São Teotónio, EPE - Viseu - Urgência Geral	Miguel Sequeira
	Hospital São Teotónio, EPE - Viseu - Urgência Obstetrícia e Ginecológica	Helena Solheiro
	Hospital São Teotónio, EPE - Viseu - Urgência Pediátrica	Sefilia Figueiredo
CH Torres Vedras - Serviço de Urgência	Luis Mascarenhas	
Lisboa e Vale do Tejo	ACES Grande Lisboa I - Lisboa Norte - Lumiar	João Batista, Aida Ferreira
	ACES Grande Lisboa I - Lisboa Norte - UCSP Sete Rios	Helder Pinto, Matilde Santos
	CH Lisboa Norte, EPE - Hospital de Santa Maria, Urgência Geral	Maria Jesus Morgado
	CH Lisboa Central, EPE - Hospital Dona Estefânia	José Cabral
	CH Lisboa Central, EPE - Hospital São José - Direção de Urgência	Ricardo Matos





↓ continuação

Região de Saúde	Unidade de Saúde	Interlocutor
Lisboa e Vale do Tejo	ACES Grande Lisboa IV - Oeiras	Lurdes Lourenço, Ana Morais
	CH Lisboa Ocidental, EPE - Hospital São Francisco Xavier	Ludovina Castelo, Ana Ramos
	Hospital de Vila Franca de Xira	Filomena Esteves
	ACES Grande Lisboa VI - Loures, CATUS Moscavide	Fernanda Costa
	ACES Grande Lisboa XXII - Lezíria - USCP Coruche e USF Vale do Sorraia	Valério Capaz
	USF Locomotiva Entroncamento	Marta Antunes, Sandra Pinto
	CH Medio Tejo - Unidade Hospitalar de Torres Novas	Carlos Cortes
	ACES Península de Setúbal III - Arco Ribeirinho (USF Lavradio)	Luiz Lains
	CH Setúbal, EPE	António Emílio Vargas Xavier
	CH Barreiro Montijo, EPE	Carlos Manuel Azevedo Alves
Alentejo	CS Beja	Margarida Brito Rosa
	Hospital 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
	CS Avis	João Adélio Trocado Moreira
	ACES Alentejo Central I - SUB do C. S. de Estremoz	Manuel José Galego
Algarve	CH Barlavento Algarvio, EPE	Joaquim José Isidoro Duarte
Açores	CS Povoação	Adelino Dinis
	Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPE	Luisa Mota Vieira, Mariano Eusébio Pacheco
	CS Vila Franca do Campo	Ana Rita Eusébio, Rosa Dinis
	CS São Roque do Pico	Mercês Maciel
	CS Ponta Delgada	Ana Rita Eusébio
	CS Ribeira Grande	Filipe Ventura
	CS Nordeste	Neves
	Hospital Dr. Nélio Mendonça	Ana Paula Reis
Madeira	CS Machico	Adelino Jorge Neto Vieira

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



9.5. Quadro IV

Quadro IV – Lista das instituições membros da Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe.

Instituição	Participantes
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe	Raquel Guiomar, Patrícia Conde, Paula Cristóvão, Pedro Pechirra
Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Hospital de Curry Cabral	Maria José Silvestre, Madalena Almeida Santos
Hospital de São João, EPE	Joana Sobrinho Simões, M ^a do Rosário Costa, Susana Amaral, João Tiago Guimarães
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE	Graça Ribeiro, João Vaz, Lurdes Correia
Administração Regional de Saúde do Algarve, IP, Laboratório Regional de Saúde Pública Laura Ayres	Aida Fernandes, Luís Milho
Hospital Central do Funchal, EPE	Paula Luísa Fernandes, Graça Andrade
Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPE	Luísa Mota Vieira, Rita Cabral Veloso, Raquel Moniz, Tânia Pereirinha
Hospital do Santo Espírito de Angra do Heroísmo, EPE	Jácome Bruges Armas, Ana Rita Pimentel Couto, Marta Soares
Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE, Hospital de Santa Maria	José Melo Cristino, Carlos Ribeiro, Dinah Carvalho, Rosário Barreto
Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Hospital de S. José	Rita Corte Real, Paula Branquinho
Centro Hospitalar do Porto, EPE	Maria Helena Ramos, Ana Paula Castro
Hospital do Espírito Santo de Évora, EPE	Filomena Caldeira, Manuel Maurílio
Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, EPE	Mário Cunha, Carmo Ornelas
Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE	Sofia Almeida

Nomes a negrito indicam instituições que efectivamente notificaram casos.



10

_Referências



www.insa.pt



_Relatório da Época 2012/2013 _Programa Nacional de
Vigilância da Gripe





10. Referências

1. Rebelo de Andrade H, Diniz A, Froes F. Gripe. Edição Sociedade Portuguesa de Pneumologia. 2003. Lisboa.
2. Rebelo de Andrade H, Marinho Falcão J, Nunes B, Marinho Falcão I, Peixoto E, Branco MJ, Conreiras T. Gripe Sazonal e Pandémica – Programa de intervenção do INSA. Edição Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. 2006. Lisboa.
3. Rebelo de Andrade H, Garcia AC, Maltez F, Mansinho K, Borges F, Peres S, Marinho Falcão J, Marinho Falcão I, Pechirra P, Gíria M, Arraiolos A, Coelho AS, Gonçalves P. Gripe Sazonal, de Transmissão Zoonótica e Pandémica – Diagnóstico virológico. Edição Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. 2006. Lisboa.
4. Plano Nacional de Saúde 2004-2010: mais saúde para todos. – Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2004. – 2 v. – Vol. I – Prioridades, 88 p. – Vol. II - Orientações estratégicas, 216 p.
5. Decreto-Lei 271/2007, Diário da República, 1.^a série – N.º 143 – 26 de Julho de 2007.
6. Decreto-Lei 307/1993, Diário da República, 1.^a série-A – N.º 205 – 1 de Setembro de 1993.
7. WHO [internet]. Global Influenza Surveillance and Response System. [acedido 6 Agosto 2013]. Disponível em: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/
8. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP (INSA) [internet]. MS – Rede Médicos Sentinela. [acedido em 22 Março 2012]. Disponível em: <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Areas Cientificas/Epidemiologia/Unidades/UnInstrObser/Paginas/MS.aspx>.
9. 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).
10. 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.
11. Valenciano M, Kissling E, I-MOVE case-control studies team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study, 2012/13. Euro Surveill. 2013; 18(7). pii: 20400
12. Valenciano M, Ciancio BC, I-MOVE study team. I-MOVE: a European network to measure the effectiveness of influenza vaccines. Euro Surveill. 2012; 17(39). pii: 20281.
13. Despacho nº 16548/2009, de 21 Julho, Diário da República, 2.^a serie, N.º 139: 28507. Rede de laboratorios para o diagnostico 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>
14. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge [internet]. Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe [acedido 19 Setembro 2013]. Disponível em: <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Documents/Gripe2.pdf>
15. European Centre for Disease Prevention and Control [internet], Influenza Case Definitions,



- [acedido 22 Março 2012], Disponível em:
http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/influenza_case_definitions.aspx.
16. WONCA. Classificação Internacional de Cuidados Primários: ICPC-2, 2ª Edição, APMCG – Departamento editorial, 1999. Lisboa.
 17. Valenciano M, Kissling E, Cohen J-M, Oroszi B, Barret A-S, et al. (2011) Estimates of Pandemic Influenza Vaccine Effectiveness in Europe, 2009-2010: Results of Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe (I-MOVE) Multicentre Case-Control Study. *PLoS Med* 8(1): e1000388.
 18. 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/0020/90443/E92738.pdf
 19. World Health Organization (WHO). Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO Global Influenza Surveillance Network. 2011.
 20. Direção Geral da Saúde [internet]. Orientação 013/2012 de 21/09/2012 – Actualização 24/09/2012: Vacinação contra a gripe sazonal com a vacina trivalente para a época 2012/2013. [acedido 1 Agosto 2013]. Disponível em:
<http://www.dgs.pt>
 21. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Influenza virus characterisation, Summary Europe, June 2013. Disponível em:
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-virus-characterisation-june-2013.pdf>
 22. 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
 23. 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.
 24. 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.
 25. O. Ferraris, N. Kessler, B. Lina, Sensitivity of influenza viruses to zanamivir and oseltamivir: A study performed on viruses circulating in France prior to the introduction of neuraminidase inhibitors in clinical practice, *Antiviral Research*, Volume 68 (1), October 2005:43-48
 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. European Centre for Disease Prevention and Control [internet]. Relatório Epidemiológico Anual [acedido 19 Setembro 2013]. 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.
33. Direcção Geral da Saúde [internet]. Pandemia de Gripe, A (H1N1). Orientação Técnica N.º 7 [acedido 30 Abril 2012]. Disponível em:
<http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i012340.pdf>
34. World Health Organisation Regional Office for Europe. Summary of the 2012-2013 influenza season in the WHO European Region. 2013. Disponível em:
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/195824/Summary-of-the-20122013-influenza-season-in-the-WHO-European-Region-final.pdf
35. Direcção Geral da Saúde [internet]. Orientações para Profissionais de Saúde, Gripe OT-7 Etapa de Mitigação, Diagnóstico, Vigilância e Tratamento. [acedido 30 Abril 2012]. Disponível em:
<http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i012340.pdf>
36. Hayden F. Developing new antiviral agents for influenza treatment: what does the future hold? *Clin Infect Diseases.* 2009; 48(suppl1):s3-13
37. Barr IG, McCauley J, Cox N, Daniels R, Engelhardt OG, Fukuda K, Grohmann G, Hay A, Kelso A, Klimov A, Odagiri T, Smith D, Russell C, Tashiro M, Webby R, Wood J, Ye Z, Zhang W, Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Northern Hemisphere Influenza Vaccine Composition for 2009–2010, Epidemiological, antigenic and genetic characteristics of seasonal influenza A(H1N1), A(H3N2) and B influenza viruses: Basis for the WHO recommendation on the composition of influenza vaccines for use in the 2009–2010 Northern Hemisphere season, *Vaccine*, Volume 28 (5), 2010:1156-1167
38. P Gonçalves P, Pechirra P, Conde P, Guiomar R, Nunes B. Programa Nacional de Vigilância da Gripe, Relatório da Época 2010/2011. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Departamento de Doenças Infecciosas e Departamento de Epidemiologia. 2012. Disponível em:
<http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/1009>
39. P Gonçalves P, Pechirra P, Conde P, João I, Guiomar R, Nunes B. Programa Nacional de Vigilância da Gripe, Relatório da Época 2011/2012. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Departamento de Doenças Infecciosas e Departamento de Epidemiologia. 2013. Disponível em:
<http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/1183>
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



Relatório da Época 2012/2013 Programa Nacional de
Vigilância da Gripe



GOVERNO DE
PORTUGAL

MINISTÉRIO DA SAÚDE



Instituto **Nacional de Saúde**
Doutor Ricardo Jorge

_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) 223 401 190

Fax: (+351) 223 401 109

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

Centro de Estudos de Vectores de Doenças Infecciosas

Doutor Francisco Cambournac

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

Tel.: (+351) 265 938 290

Fax: (+351) 265 912 155

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