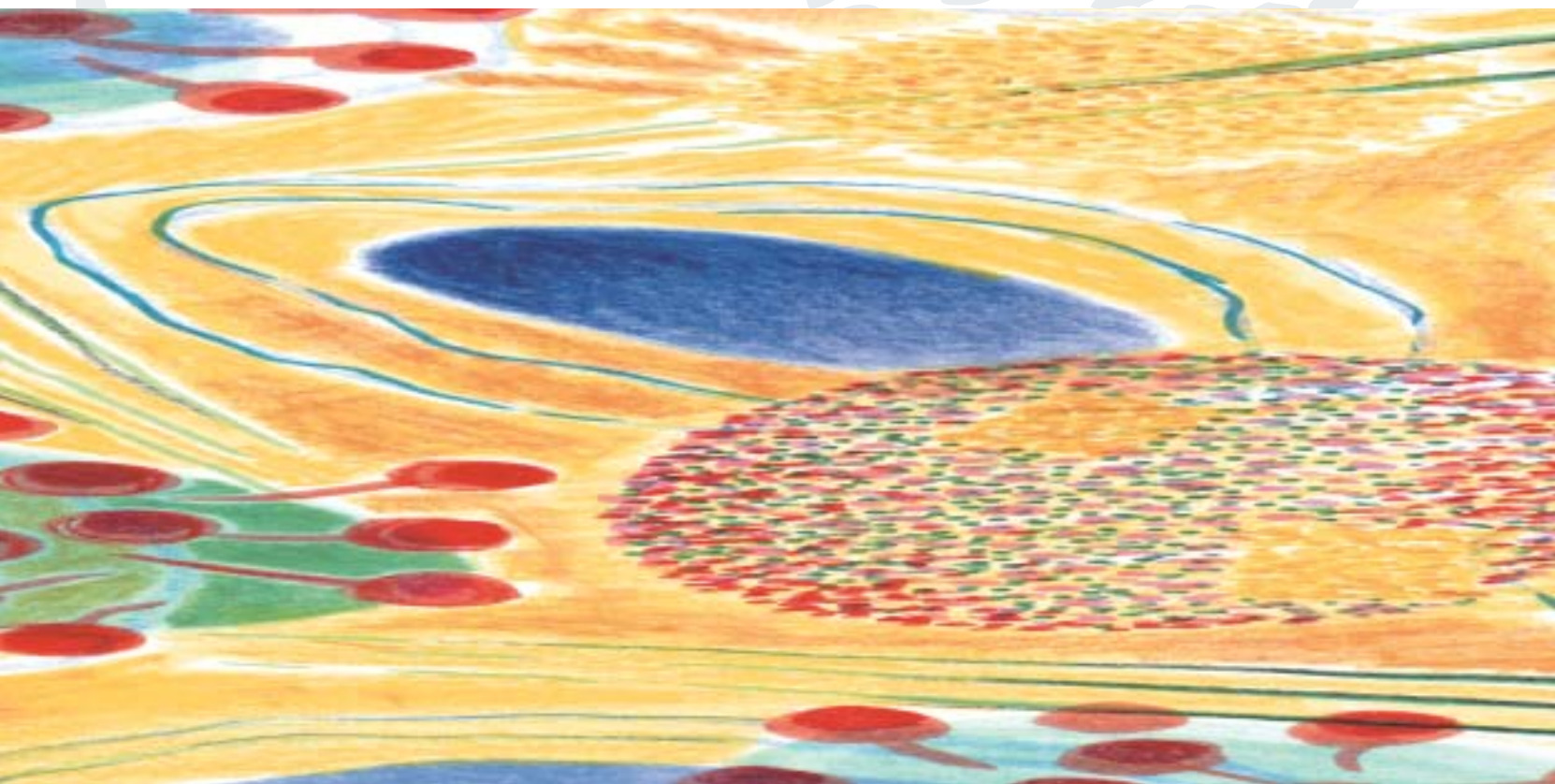


AVALIAÇÃO DO PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO

2.º INQUÉRITO SEROLÓGICO NACIONAL
PORTUGAL CONTINENTAL 2001-2002



Ministério da Saúde
Direcção-Geral da Saúde





Ministério da Saúde
Direcção-Geral da Saúde



União Europeia
Feder



Saúde XXI
Programa Operacional Saúde



Portugal em Acção



INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE
Dr. Ricardo Jorge



PNV
PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO

AVALIAÇÃO DO PROGRAMA
NACIONAL DE VACINAÇÃO

e

MELHORIA DO SEU CUSTO – EFECTIVIDADE

2.º INQUÉRITO SEROLÓGICO NACIONAL
PORTUGAL CONTINENTAL 2001-2002

O Projecto *Avaliação do Programa Nacional de Vacinação e melhoria do seu custo-efectividade* é da responsabilidade da Direcção-Geral da Saúde, tendo sido financiado pelo Saúde XXI, no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.

(SIFEC nº 15-01-01-FDR-00010)

Ficha técnica

Coordenação de edição

Maria da Graça Freitas
Maria Teresa Paixão

Apoio técnico e administrativo

Ana Meireles
Carina Costa
Vítor Alves

Edição

Direcção-Geral da Saúde
Alameda D. Afonso Henriques, 45
1049-005 Lisboa
www.dgsaude.pt

Capa

Design e ilustração Vítor Alves

Design / Produção: Via Coloris – Design de Comunicação, Lda.

Tiragem — 7500 exemplares
Impresso em Dezembro de 2004
Depósito Legal — 220092/04

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Direcção-Geral da Saúde

Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-efectividade: 2.º inquérito serológico nacional: Portugal Continental 2001-2002. – Lisboa: DGS, 2004. -304 págs. – Inclui bibliografia

ISBN 972-675-101-2

Programas de vacinação / Avaliação de programas / Análise custo-efectividade / Serologia / Controlo de doenças infecciosas / Portugal

Índice geral

SIGLAS E ACRÓNIMOS	viii
INSTITUIÇÕES E PARTICIPANTES	x
ENTIDADE PROPONENTE E RESPONSÁVEL PELO PROJECTO	x
ESTRUTURAS DE COORDENAÇÃO	x
COLABORADORES	x
ESTRUTURAS EXECUTANTES	xi
AGRADECIMENTOS	xvii/xix
APRESENTAÇÃO	xxi/xxiii
I — INTRODUÇÃO	25
O controlo das doenças infecciosas evitáveis pela vacinação	27
A vacinação em Portugal	28
Planeamento e avaliação do Programa Nacional de Vacinação	30
Descrição do Projecto	36
II — FINALIDADES, OBJECTIVOS e METODOLOGIA	39
Finalidades e Objectivos	41
Metodologia	
Delineamento do estudo	43
População alvo e população amostrada	44
Plano de amostragem	44
Trabalho de campo e metodologia de colheita	46
Tipo de amostragem	48
Amostra estudada	48
Metodologia laboratorial geral para o estudo dos agentes microbianos	51
Aspectos éticos	51
Codificação, Processamento e Análise dos dados	51
III — RESULTADOS	53
<i>Bordetella pertussis</i> (tosse convulsa)	55
<i>Clostridium tetani</i> (tétano)	59
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (difteria)	69
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)	81
Parvovírus B19 (eritema infeccioso)	91
Vírus citomegalo (infecções por vírus citomegalo)	101
Vírus da hepatite A (hepatite A)	113
Vírus da hepatite B (hepatite B)	123

Vírus da parotidite epidémica (parotidite epidémica)	147
Vírus da poliomielite (poliomielite)	159
Vírus da rubéola (rubéola)	179
Vírus do sarampo (sarampo)	191
Vírus varicela-zoster (varicela)	205
IV — CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	215
V — ANEXOS	
ANEXO I – Trabalho de campo	223
Folha informativa para adultos	225
Folha informativa para crianças	226
Registo de consentimento informado	227
Instrumento de notação	228
ANEXO II – Quadros com a distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, distrito de residência e microrganismo	229
Geral (por grupo etário e distrito de residência)	230
Geral (por grupo etário e microrganismo)	232
<i>Clostridium tetani</i>	234
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	236
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	238
Parvovírus B19	240
Vírus citomegalo	242
Vírus da hepatite A	244
Vírus da hepatite B	
Ag HBs	246
Anti-HBs	248
Anti-HBc	250
Vírus da parotidite epidémica	252
Vírus da poliomielite	254
Vírus da rubéola	256
Vírus do sarampo	258
Vírus varicela-zoster	260
ANEXO III – Quadros com a distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário, distrito de residência e microrganismo	263
<i>Clostridium tetani</i>	264
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	266

<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	268
Parvovirus B19	270
Vírus citomegalo	272
Vírus da hepatite A	274
Vírus da hepatite B	
Anti-HBs	276
Anti-HBc	278
Vírus da parotidite epidémica	280
Vírus da poliomielite 1	282
Vírus da poliomielite 2	284
Vírus da poliomielite 3	286
Vírus da rubéola	288
Vírus do sarampo	290
Vírus varicela-zoster	292
ANEXO IV – Lista de Quadros e Figuras	295

Siglas e acrónimos

ACIP	— <i>Advisory Committee on Immunisation Practices</i>
ADN	— Ácido desoxiribonucleico
Ag HBc	— Antígeno do <i>core</i> do vírus da hepatite B
Ag Hbe	— Antígeno "e" do vírus da hepatite B
Ag HBs	— Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
Agr HBc	— Antígeno recombinante do <i>core</i> do vírus da hepatite B
Agr HBs	— Antígeno recombinante de superfície do vírus da hepatite B
Anti-HBc	— Anticorpo contra o antígeno do <i>core</i> do vírus da hepatite B
Anti-HBe	— Anticorpo contra o antígeno "e" do vírus da hepatite B
Anti-HBs	— Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
Anti-HVA	— Anticorpo contra o vírus da hepatite A
ARN	— Ácido ribonucleico
AXSYM®	— Marca registada dos Laboratórios Abbott
CAULF	— Certificado de Autorização de Utilização do Lote de Fabrico
CDC	— <i>Centres for Disease Control and Prevention</i>
CID	— <i>Citomegalic inclusion disease</i> (doença de inclusões citomegálicas)
CTV	— Comissão Técnica de Vacinação
DDO	— Doenças de Declaração Obrigatória
DGS	— Direcção-Geral da Saúde
DT	— Vacina combinada contra difteria e tétano
DTP	— Vacina combinada contra difteria, tétano e tosse convulsa
EIA	— <i>Enzyme Immunoassay</i>
ELFA	— <i>Enzyme Linked Fluorescent Assay</i>
ELISA	— <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	— Estados Unidos da América
FITC	— <i>Fluorescein isothiocyanate</i>
HLT	— <i>Heat labile toxin</i>
IC	— Intervalo de confiança
IFA	— <i>Indirect immunofluorescence</i>
IFI	— Imunofluorescência indirecta
IgA	— Imunoglobulina tipo A
IgG	— Imunoglobulina tipo G
IgM	— Imunoglobulina tipo M
INFARMED	— Instituto da Farmácia e do Medicamento
INSA	— Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
IOM	— <i>Institute of Medicine</i>
ISN	— Inquérito Serológico Nacional
KCI	— Cloreto de potássio

KIT	— Dispositivo médico para diagnóstico in vitro
LPS	— Lipopolissacárido
MEIA	— <i>Microparticle Enzyme Immunoassay</i>
mUI/mL	— Mili Unidades Internacionais por mililitro
NaCl	— Cloreto de sódio
nm	— Nanómetro
OMS	— Organização Mundial de Saúde
PBS	— <i>Phosphate buffered saline</i>
PCR	— <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PNV	— Programa Nacional de Vacinação
PO₄H₂K	— Hidrogeno fosfato de potássio
PO₄Hna₂	— Hidrogeno fosfato de sódio
PT	— <i>Pertussis toxin</i>
PV	— Poliovírus
QCA	— Quadro Comunitário de Apoio
SINUS	— Sistema de Informação nas Unidades de Saúde
SNC	— Sistema nervoso central
SRC	— Síndrome da rubéola congénita
SRIH	— Soro de referência <i>in-house</i>
TCID	— <i>Tissue culture infectious dose</i>
TCT	— Citotoxina traqueal
Td	— Vacina combinada contra tétano e difteria (dose reduzida)
TMB	— Dihidrocloreto de tetrametilbenzidina
UI/mL	— Unidades Internacionais por mililitro
UNAIDS	— <i>The Joint United Nations Programme on HIV / AIDS</i>
UV	— Ultra-violeta
VASPR	— Vacina tríplice contra sarampo, parotidite e rubéola
VCM	— Vírus citomegalo
VEB	— Vírus Epstein-Barr
VHA	— Vírus da hepatite A
VHB	— Vírus da hepatite B
VIDAS®	— Marca registada da bioMérieux as, França
VIH	— Vírus da imunodeficiência humana
VP1	— Proteína da cápside viral do parvovírus B19
VP2	— Proteína da cápside viral do parvovírus B19
VVZ	— Vírus varicela-zoster
VZIG	— Imunoglobulinas hiperimunes
WHO	— <i>World Health Organization</i>

Instituições e participantes

ENTIDADE PROPONENTE E RESPONSÁVEL PELO PROJECTO

Direcção-Geral da Saúde

Projecto financiado pelo Saúde XXI, no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio

ESTRUTURAS DE COORDENAÇÃO

Gestão do Projecto

Maria da Graça Freitas
Divisão de Doenças Transmissíveis
Direcção-Geral da Saúde

Coordenação do Projecto no Instituto Nacional de Saúde

Maria Teresa Paixão
Centro de Virologia / Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis
Instituto Nacional de Saúde

Grupo de Acompanhamento

Guilherme Gonçalves – Centro Regional de Saúde Pública do Norte
Manuel do Carmo Gomes – Faculdade de Ciências de Lisboa
Paula Maria Valente – Centro de Saúde do Redondo

COLABORADORES

Grupo de peritos

Ana Leça Pereira
Cristina Paulo
Guilherme Gonçalves
Kamal Mansinho
Manuel do Carmo Gomes
Paula Maria Valente

Direcção-Geral da Saúde

Apoio à Revisão de Textos
Ana Meireles
Apoio Administrativo Geral
Ana Meireles
Apoio Gráfico
Vítor Alves

ESTRUTURAS EXECUTANTES

Instituto Nacional de Saúde

Observatório Nacional de Saúde

Planeamento – Maria João Branco

Grupo de Estatística – Paulo Jorge Nogueira, Sara Rabiais, Baltazar Nunes

Apoio Administrativo

Anysabel Afonso

Inês Baptista

Centro de Bacteriologia

Unidade de Serologia – Maria Alice Rocha

Estudo serológico de *Bordetella pertussis*

Camalavati Benoliel, Maria Aurora Matos

Estudo serológico de *Clostridium tetani*

Camalavati Benoliel, Maria Aurora Matos

Estudo serológico de *Corynebacterium diphtheriae*

Camalavati Benoliel, Maria Aurora Matos

Estudo serológico de *Haemophilus influenzae* tipo b

Camalavati Benoliel, Maria Aurora Matos

Centro de Biopatologia

Laboratório de Imunologia – Luísa Rodrigues

Estudo serológico de vírus da hepatite A

Carla Manita Ferreira, Ivone Água Doce

Estudo serológico de vírus da hepatite B

Paula Barreiro, Marta Alvim

Centro de Virologia

Unidade de Herpesvírus e Rubéola – Paula Palminha

Estudo serológico de parvovírus B19

Tânia Reis, Maria Amável Pereira, Elsa Vinagre

Estudo serológico de vírus citomegalo

Tânia Reis, Elsa Vinagre, Maria Amável Pereira

Estudo serológico de vírus da rubéola

Sílvia Lopo, Tânia Reis, Elsa Vinagre

Estudo serológico de vírus varicela-zoster

Sílvia Lopo, Tânia Reis, Elsa Vinagre, Maria Amável Pereira

Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovírus – Helena Rebelo de Andrade

Estudo serológico de vírus da parotidite epidémica

Marta Gíria, Anabela Simões Coelho

Estudo serológico de vírus da poliomielite

Elsa Reis Vasco, Anabela Simões Coelho, Paulo Gonçalves

Estudo serológico de vírus do sarampo

Marta Gíria, Anabela Simões Coelho, Cristiana Pereira, Pedro Pechirra

Sector de Cultura de Tecidos

Alcina Gaspar Costa

Simone Chrystello

Central de Colheitas

Carlos Filipe Ribeiro

Maria de Fátima Ribeiro

Apoio Administrativo Geral Laboratorial

Maria Eduarda Pereira, Helena M. Espírito Santo, Carina Costa

Celeste Ruivo, Catarina Fernandes

Estruturas Executantes do trabalho de campo

Laboratório Coordenador da Rede Laboratorial

Clínica Médica e Diagnóstico Dr. Joaquim Chaves

Dr. Joaquim Francisco Jorge Martins Chaves - Direcção

Dr^a Natália Simões de Paiva Chaves - Gestora da Rede Laboratorial

Fátima Andrade - Coordenadora Operacional

Laboratórios / Postos

—— AVEIRO

Avelab – Laboratórios Médicos de Análises Clínicas, Ld^a.

Direcção Técnica: Dr. José Maria Raposo

Postos

Ílhavo

Gafanha da Nazaré

Estarreja
Sever do Vouga

_____ BEJA

Laclibe, Lda.

Direcção Técnica: Dr. Armindo Gonçalves

_____ BRAGA

Laboratório de Patologia Clínica Dr. Hilário Lima

Direcção Técnica: Dr. Fernando Lima

_____ BRAGANÇA

Laboratório de Análises Clínicas Dra. Fátima Vaz Neves

Direcção Técnica: Dr^a Fátima Vaz Neves

_____ CASTELO BRANCO

Hemobiolab, Lda.

Direcção Técnica: Dr. Fernando Jorge

Posto

Proença-a-Nova

_____ COIMBRA

Laboratório de Análises Clínicas Silva Monteiro, Lda.

Direcção Técnica: Dr^a Maria Amélia C. Silva

_____ ÉVORA

Laboratório de Análises Clínicas Dr^a M^a. da Conceição B. de Brito Tavares

Direcção Técnica: Dr^a Conceição Tavares

_____ FARO

Gnóstica, Laboratório de Análises Clínicas, SA

Direcção Técnica: Dr^a Marília Faísca

Postos

Vila Real St^o. António

Messines

_____ GUARDA

Laboratório de Análises Clínicas Brito Rocha, Lda.

Direcção Técnica: Dr. Fernando Jorge

Posto

Trancoso

—— LEIRIA

Laboratório de Análises Clínicas Susana Pereira Rosas, Lda.

Direcção Técnica: Dr^a Susana Rosas

Postos

Mercado

Vale da Fonte

Marinha Grande

—— LISBOA

Clínica Médica e Diagnóstico Dr. Joaquim Chaves

Direcção Técnica: Dr. Joaquim Chaves

Postos

Lisboa

Malveira

Pêro Pinheiro

Chelas

—— PORTALEGRE

Laboratório Amaia

Direcção Técnica: Dr. Fernando Jorge

Posto

Castelo de Vide

—— PORTO

Endoclub, Lda.

Direcção Técnica: Dr^a Graça Salcedo

—— SANTARÉM

Biolabor, Lda.

Direcção Técnica: Dr^a Fátima Luís

Posto

Tremês

—— SETÚBAL

Clínica Médica e Diagnóstico Dr. Joaquim Chaves

Direcção Técnica: Dr. Joaquim Chaves

Postos

Montijo

Seixal

_____ VIANA CASTELO

Laboratório de Análises Clínicas Dr. Manuel Pimenta, Lda.

Direcção Técnica: Dr. Manuel Pimenta

_____ VILA REAL

Laboratório de Análises Clínicas Pioledo, Lda.

Direcção Técnica: Dr. Francisco Onório Soares

_____ VISEU

Laboratório Santa Comba Análises Clínicas, Lda.

Direcção Técnica: Dr^a Eugénia Fernandes

Hospital D. Estefânia

Luís Nunes - Presidente do Conselho de Administração

Luís Manuel Varandas - Serviço 2 (Medicina)

Manuel Edmar Rocha de Oliveira - Serviço de Patologia Clínica

Fernanda Nogueira – Técnica Coordenadora

Agradecimentos

A Direcção-Geral da Saúde, como responsável pelo projecto de "Avaliação do Programa Nacional de Vacinação e melhoria do seu custo-efectividade" realça que a sua execução foi concretizada graças ao financiamento concedido pelo Saúde XXI no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.

Além das instituições executoras das diferentes fases do Projecto, a DGS manifesta o seu reconhecimento e agradecimento à Comissão Técnica de Vacinação que promoveu e apoiou a sua realização desde o início.

O nosso reconhecimento e agradecimento ao Prof. Doutor Manuel do Carmo Gomes que acompanhou com saber, rigor e dedicação todas as fases do Projecto desde a concepção do Protocolo Científico inicial que serviu de base à candidatura ao Saúde XXI, ao acompanhamento da análise dos dados e à elaboração e revisão dos relatórios finais. Este agradecimento é extensivo ao Prof. Doutor Guilherme Gonçalves que acompanhou também todo o Projecto, desde a fase de Protocolo Científico, e esteve sempre disponível para enriquecê-lo com contributos científicos de elevado nível.

Manifestamos também o nosso agradecimento à Dr^a Paula Maria Valente pela sua disponibilidade para rever e enriquecer com os seus conhecimentos e rigor científico os relatórios finais e ao Dr. Kamal Mansinho e à Dr^a Ana Leça Pereira pelo seu rigor científico e contributo para a revisão, respectivamente dos estudos sobre as hepatite A e B e sobre a varicela.

À Doutora Cristina Paulo, à Dr^a Judite Catarino e ao Dr. Rui Calado agradecemos a sua disponibilidade para participarem em reuniões sobre a análise dos dados.

À Dr^a Ana Maria Santos Silva um agradecimento especial por todo o apoio dado aos aspectos processuais do Projecto, nomeadamente na sua relação com o Saúde XXI e na fase final de Publicação.

Ao Sr. Vítor Alves o nosso agradecimento pela concepção artística da capa dos dois relatórios.

À Dr^a Ana Meireles uma palavra muito especial por toda a sua disponibilidade e apoio na fase final do Projecto, com o seu contributo para o processamento final de textos que integraram os relatórios finais.

A todas as outras pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a execução do Projecto de "Avaliação do Programa Nacional de Vacinação e melhoria do seu custo-efectividade" e, assim, para o aperfeiçoamento do Programa Nacional de Vacinação, o nosso agradecimento.

Finalmente, a DGS agradece a todas as pessoas que de uma forma benévola e generosa concretizaram uma dívida de sangue que permitiu este estudo. A todos muito obrigada.

Maria da Graça Freitas

A concretização do 2.º Inquérito Serológico Nacional – Portugal Continental 2001-2002 foi possível pela participação de várias entidades e muitos profissionais de saúde, a quem queremos expressar o nosso agradecimento.

A colaboração e o apoio incondicional do Dr. Joaquim Chaves e da Dr.ª Natália Simões de Paiva Chaves, da estrutura técnico - laboratorial da "Clínica Médica e Diagnóstico Dr. Joaquim Chaves" e dos Laboratórios seus associados, permitiram a criação de uma rede laboratorial a nível nacional, num perfeito entendimento do papel do sector privado no seu contributo para a Saúde Pública no País, designadamente, o conhecimento da epidemiologia de algumas doenças infecciosas. Este agradecimento é extensivo a todos os Técnicos, que a nível local, efectuaram os procedimentos técnicos e administrativos que permitiram a concretização do plano de amostragem.

O nosso reconhecimento aos Profs. Doutores Manuel do Carmo Gomes, Guilherme Gonçalves e Dr. Kamal Mansinho, que pela sua vasta experiência e saber, proporcionaram frutuossas discussões e esclarecimentos, valorizando os estudos referentes ao sarampo, poliomielite, parotidite e hepatite. A Dr.ª Ana Leça, com os seus pertinentes comentários, contribuiu para uma melhor definição de aspectos associados à varicela.

No Instituto Nacional de Saúde (INSA), os nossos agradecimentos para o grupo multidisciplinar que planeou, estruturou e concretizou a execução laboratorial do Projecto "2.º Inquérito Serológico Nacional – Portugal Continental 2001-2002", grupo cujo empenhamento e experiência profissional permitiram superar as dificuldades inerentes a um estudo de dimensão nacional.

Aos Técnicos do Observatório Nacional de Saúde, manifestamos o nosso reconhecimento pelo planeamento do protocolo, trabalho de campo e pela análise dos dados, nomeadamente à Dr.ª Maria João Branco, ao Dr. Paulo Nogueira, Dr.ª Sara Rabiais e Dr. Baltazar Nunes. Na fase trabalho de campo, destacamos a Dr.ª Maria João Branco, a Doutora Helena Rebelo de Andrade e os Técnicos da Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovirus.

As dificuldades de amostragem nos grupos etários mais jovens foram superadas devido à participação do Hospital de D. Estefânia, cuja colaboração aqui agradecemos na pessoa do seu Presidente do Conselho de Administração, Prof. Doutor Luís Nunes.

Por último, agradecemos o contributo dos Técnicos dos laboratórios, que sob a orientação das Coordenadoras, da Unidade de Serologia (Maria Alice Rocha), do Laboratórios de Imunologia (Luísa Rodrigues), da Unidades de Herpesvírus e Rubéola (Paula Palminha) e Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovírus (Helena Rebelo de Andrade), ao efectuarem as metodologias laboratoriais que adiante se descrevem, permitiram caracterizar o padrão seroepidemiológico de várias doenças infecciosas, contribuindo para melhorar o seu controlo e fundamentar futuras decisões referentes às doenças abrangidas pelo Programa Nacional de Vacinação.

Maria Teresa Paixão

Apresentação

Direcção-Geral da Saúde

O impacto da vacinação na saúde da população mundial é inestimável. Com excepção da disponibilidade de água potável, nenhuma outra intervenção, nem mesmo a utilização de antibióticos, teve um efeito tão importante na redução da mortalidade e no crescimento populacional em todo o mundo.

Há dois séculos Edward Jenner iniciou uma era nova na história da Humanidade ao utilizar, de forma sistemática mas empírica, a *vacina contra a varíola*, decorrendo 87 anos entre este feito histórico e o desenvolvimento, por Pasteur, de uma outra vacina – a primeira vacina humana contra a raiva, em 1885.

No entanto, foi apenas no século XX, principalmente na sua segunda metade, que começou a vacinação de rotina de populações inteiras. Desde então as vacinas permitiram controlar, em extensas áreas do mundo, dez doenças: a varíola, a poliomielite, a difteria, o tétano, a tosse convulsa, as infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b, o sarampo, a parotidite, a rubéola e a febre amarela.

A expressão máxima desse controlo verificou-se com a declaração em 8 de Maio de 1980, na Assembleia Mundial da Saúde, da erradicação da varíola, a única doença até agora extinta. Também a poliomielite poderá ser erradicada em poucos anos estando eliminada em praticamente todo o mundo, incluindo a Região Europeia.

Portugal acompanhou a introdução das vacinas na prática médica ao longo do tempo mas foi a partir de 1965, com a criação do Programa Nacional de Vacinação (PNV) que, de facto, se verificou um impacto significativo no controlo das doenças infecciosas.

O PNV "nasceu muito bem", com o lançamento de uma campanha nacional contra a poliomielite que praticamente eliminou a doença no ano inicial da campanha. Não admira pois que, o Programa, com as suas características de universalidade - acesso sem barreiras e gratuito para o utilizador - e o seu êxito inicial contra uma doença tão terrível e assustadora, tenha ganho a confiança da população e dos profissionais de saúde, constituindo um sucesso, ao longo dos seus quarenta anos de história. Os poucos surtos que entretanto ocorreram, não abalaram a confiança no Programa nem esmoreceram os enormes ganhos de saúde alcançados.

O Ministério da Saúde através da Direcção-Geral da Saúde bem como todos os serviços que aplicam o PNV têm a enorme responsabilidade de garantir à população portuguesa as vacinas mais importantes para a sua protecção e que estas sejam eficazes, seguras, de qualidade e administradas na idade adequada, permitindo a vacinação precoce do maior número possível de pessoas a fim de controlar as respectivas doenças.

A avaliação do Programa é pois um imperativo e estão estabelecidos diversos mecanismos que, por rotina, asseguram essa avaliação, desde o controlo exercido sobre as vacinas, ao cálculo das coberturas vacinais e à monitorização da incidência das doenças abrangidas pelo Programa.

Para complementar a avaliação de rotina do PNV permitindo fundamentar melhor, com base na evidência,

eventuais alterações para melhorar a relação custo-efectividade do Programa a Comissão Técnica de Vacinação, órgão consultivo da Direcção-Geral, recomendou a realização de um estudo serológico nacional para identificar o perfil imunitário da população em relação a doenças para as quais existem vacinas, mesmo que ainda em fase de desenvolvimento.

Assim, a Direcção-Geral da Saúde entendeu desenvolver um Projecto de "**Avaliação do Programa Nacional de Vacinação e melhoria do seu custo-efectividade**", tendo apresentado, em 2000, uma candidatura no âmbito do Saúde XXI que mereceu aprovação por parte desta instituição.

Na sequência da aprovação do Projecto e respectivo protocolo de investigação foi celebrado entre a Direcção-Geral e o INSA um Protocolo para a realização de um "Inquérito Serológico Nacional " cuja informação seria a base do Projecto de avaliação do PNV.

Estamos convictos que os dados do Projecto permitirão fortalecer as decisões no âmbito do PNV contribuindo portanto, para manter a elevada qualidade do Programa Nacional de Vacinação que, pela sua relevância é um dos programas prioritários do Plano Nacional de Saúde e por cujos resultados, enquanto Director-Geral e Alto Comissário da Saúde, me congratulo.

Para terminar deixo a garantia de que tudo faremos para reforçar o mais importante programa de saúde do País, agradecendo a todos os profissionais de saúde, com destaque para os enfermeiros, que ininterruptamente ao longo dos últimos 40 anos vacinaram milhões de portugueses que, com a sua confiança na vacinação permitiram eliminar ou controlar dez doenças infecciosas graves.

Direcção-Geral da Saúde, 30 de Julho de 2004

O Director-Geral e Alto Comissário da Saúde

José Pereira Miguel

Direcção-Geral da Saúde

Mais de 7 milhões de crianças e vários milhões de adultos foram vacinados em Portugal desde o início do Programa Nacional de Vacinação, em 1965, e as doenças abrangidas pelo Programa estão eliminadas ou controladas, prova da sua efectividade e sucesso.

Ao longo dos quase 40 anos de história do Programa verificaram-se alguns surtos que não retiram o mérito ao PNV, antes realçam a necessidade de manter, continuamente, sem quebras, elevadas coberturas vacinais em todo o País, incluindo em bolsas populacionais de susceptíveis. No entanto, não basta vacinar uma *quantidade* suficiente de pessoas. É necessário garantir que destas, a maioria, dependendo da eficácia da vacina, está de facto imunizada e, portanto, protegida.

Assim, é necessário vacinar muito e *bem*, com um risco mínimo e a um custo aceitável para a sociedade para concretizar a finalidade do PNV que é proteger o indivíduo e a comunidade controlando, eliminando e contribuindo para a erradicação de doenças infecciosas.

Não é possível atingir aqueles objectivos sem uma adequada monitorização do Programa recorrendo a indicadores pertinentes como sejam: a eficácia, segurança e qualidade das vacinas; a cobertura vacinal; a taxa de incidência das doenças alvo de vacinação; a gravidade dessas doenças, avaliada pelos respectivos internamentos, sequelas e letalidade; a monitorização das reacções adversas à vacinação; a monitorização do *processo* de vacinação, incluindo da Rede de Frio; a avaliação económica (custo-efectividade) da vacinação; etc... .

É no contexto da avaliação do PNV que surge a necessidade de complementar a informação obtida através daqueles indicadores, com dados objectivos sobre o estado imunitário da população, para avaliar a dinâmica das infecções e os efeitos da vacinação e identificar a proporção de susceptíveis na população e, assim, avaliar o risco de ocorrência de doença sob a forma de casos esporádicos, surtos ou mesmo epidemias.

Em 1999, a Divisão de Doenças Transmissíveis da Direcção-Geral da Saúde (DGS) e a Comissão Técnica de Vacinação expressaram aquela necessidade e, o então Director-Geral da Saúde, Prof. Doutor Constantino Sakellarides, incentivou o desenvolvimento de um protocolo científico que serviu de base a uma candidatura da DGS no âmbito dos projectos financiados pelo QCA III / Saúde XXI, a qual mereceu aprovação.

O projecto designado "Avaliação do Programa Nacional de Vacinação e melhoria do seu custo-efectividade" baseia-se, fundamentalmente, na análise dos dados resultantes de um "Inquérito Serológico Nacional", que foi realizado pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge na sequência de um protocolo celebrado com a DGS.

Os principais resultados desse Inquérito Serológico e o seu contributo para avaliar o PNV estão expressos neste livro, que é principalmente um relatório descritivo do perfil imunitário da população relativamente a agentes infecciosos para os quais existem vacinas. A descrição dos resultados referentes a cada microrganismo é feita em capítulo próprio, pelos respectivos autores.

Para além dos resultados e conclusões agora publicados, os dados do Inquérito Serológico serão analisados detalhadamente em sede própria nomeadamente, no âmbito da Direcção-Geral da Saúde e da Comissão Técnica de Vacinação podendo ser utilizados também pela comunidade científica.

Espera-se que estudos semelhantes, e outros destinados a populações específicas que não foram abrangidas neste estudo, como sejam os imigrantes e crianças com menos de dois anos de idade, sejam realizados no futuro, com periodicidade adequada, de forma a que os serviços de saúde utilizem a informação para melhorar o Programa Nacional de Vacinação e melhor servir os cidadãos.

Direcção-Geral da Saúde, 30 de Julho de 2004

A Gestora do Projecto "Avaliação do Programa Nacional de Vacinação e melhoria do seu custo-efectividade"

Maria da Graça Freitas

I — INTRODUÇÃO

O controlo das doenças infecciosas evitáveis pela vacinação
A vacinação em Portugal
Planeamento e avaliação do Programa Nacional de Vacinação
Descrição do Projecto

Introdução

Maria da Graça Freitas ¹

Maria Teresa Paixão ²

Maria João Branco ³

O controlo das doenças infecciosas evitáveis pela vacinação A introdução dos programas de vacinação contribuiu, em todo o mundo, para a diminuição da incidência das doenças evitáveis pela vacinação. Como consequência directa da vacinação a varíola foi erradicada em 1980, a poliomielite está em via de ser erradicada e o sarampo pode também vir a ser extinto. Ainda como consequência da vacinação existe um elevado número de indivíduos imunes na população, um menor número de susceptíveis e uma probabilidade menor de contrair determinadas infecções na infância, tendo como consequência directa que as infecções bacterianas e víricas características daquele período ocorram cada vez mais tarde, aumentando a probabilidade de complicações clínicas.

Em 1974, quando o *Expanded Programme on Immunization* (EPI) foi lançado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a nível mundial, menos de 5% das crianças no seu primeiro ano de vida se encontravam vacinadas contra as 6 doenças da infância para as quais existia uma vacina eficaz (1). Até essa data, os programas de vacinação estavam essencialmente circunscritos aos países industrializados e mesmo nesses, as coberturas vacinais eram insuficientes. Em 1980, e de acordo com as estatísticas da OMS, aproximadamente 80% dos 130 milhões de crianças nascidas anualmente tinham sido vacinadas com as doses recomendadas para o seu primeiro ano de vida. Anos mais tarde, em 1991, o sucesso da estratégia EPI levou a OMS a considerar a inclusão de outras vacinas tais como a vacina contra a hepatite B, recomendando que todos os países a incluíssem até 1997 nos seus programas de vacinação. Actualmente, com excepção de zonas de grandes conflitos sociais, os programas de vacinação estão instituídos a nível mundial.

Para o controlo das doenças infecciosas são necessários também programas de vigilância efectivos. Um sistema nacional de vigilância funcional é essencial para recolher informação sobre a morbidade e mortalidade por patologias infecciosas, detectar surtos ou epidemias e monitorizar as intervenções e progressos realizados em função de objectivos nacionais e internacionais de controlo e erradicação.

Com a finalidade de contribuir para a uniformização das metodologias aplicadas à vigilância das doenças infecciosas, a União Europeia criou, em 1998 (Decisão nº 2119/98/EC do Parlamento Europeu e do Conselho) (2), uma "Rede para a vigilância epidemiológica e controlo das doenças transmissíveis na Comunidade" (3). Com a mesma finalidade a OMS, em associação com a UNAIDS, publicou em 1999 as normas e definições a utilizar em sistemas de vigilância epidemiológica (4).

O conceito de serovigilância, entendido como a vigilância de uma doença infecciosa através de marcadores serológicos da doença numa população ou subgrupos populacionais permitiu a realização

¹ Médica, Chefe de Serviço de Saúde Pública, Chefe da Divisão de Doenças Transmissíveis, Direcção-Geral da Saúde.

² Investigadora Principal, Assessora do Centro de Virologia do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

³ Médica, Assistente Graduada da carreira de Saúde Pública, Observatório Nacional de Saúde, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

de vários inquéritos seroepidemiológicos. Alguns países da União Europeia (Espanha, Holanda) têm realizado estes inquéritos, de âmbito nacional, estimando a proporção de indivíduos imunes, confirmando assim os indicadores de "sucesso" dos programas de vacinação, designadamente, a ausência de casos clínicos e as elevadas coberturas vacinais, reflectindo a sua aceitação pela população (5,6).

Contudo, certas comunidades não aceitam, por razões várias, a administração de vacinas, constituindo bolsas de susceptíveis ou parcialmente susceptíveis às doenças infecciosas evitáveis mais comuns. Países, como a Holanda, com elevadas taxas de cobertura vacinal, mas com numerosos grupos étnicos ou religiosos não vacinados, registaram recentemente surtos de magnitude variável consoante os grupos etários afectados, sendo particularmente mais graves nos jovens que, por se inserirem em populações altamente imunizadas, não tiveram oportunidade de contrair a infecção na infância (6).

A Comunidade Europeia financiou, entre 1998 e 2001, o *Projecto Scientific and Technical Evaluation of Vaccination Programmes in the European Union* (EUVAX), como parte das suas estratégias para inventariar os mecanismos de controlo das doenças infecciosas, comparando os dados referentes aos Programas Nacionais de Vacinação de 17 países, nomeadamente, os 15 Estados Membros que constituíam a União Europeia, a Noruega e a Suíça (7). A avaliação dos efeitos a longo prazo dos diferentes programas de vacinação constitui um valioso contributo para o estabelecimento de estratégias de prevenção. Contudo, é necessário avaliar a eficácia daqueles programas, a validade da informação utilizada para a identificação dos grupos a vacinar, assim como a caracterização/identificação de grupos de indivíduos susceptíveis ou com factores de risco.

A vacinação em Portugal A vacinação é praticada em Portugal desde o século XVIII, havendo referências a inoculações contra a varíola datadas de 1793. No entanto, com excepção da vacina contra a varíola, a administração universal de vacinas apenas se verificou a partir de 1965 com a criação do Programa Nacional de Vacinação (PNV) e o consequente impacte positivo na saúde dos portugueses (8).

Algumas das datas e acontecimentos importantes na história da vacinação no nosso País, sobre as quais existe documentação dispersa na Direcção-Geral da Saúde (ofícios, circulares, notas internas, etc.) são descritos sumariamente no Quadro I. Como foi referido, o PNV foi criado em 1965, e o seu objectivo era assegurar o controlo de algumas doenças infecciosas, para as quais existiam vacinas eficazes e seguras e cuja incidência, sequelas e letalidade eram elevadas, principalmente quando comparadas com as de outros países europeus com estratégias de vacinação mais evoluídas.

O programa teve início com uma campanha de vacinação contra a poliomielite e quer os seus objectivos quer os seus princípios estão perfeitamente actuais, à excepção do financiamento que, à data, era assegurado por verbas da própria Direcção-Geral de Saúde e pela Fundação Calouste Gulbenkian, sendo actualmente financiado pelo Orçamento Geral do Estado.

Quadro I — Cronologia e história da vacinação em Portugal

1793	Referência a inoculações contra a varíola.
1812	"Vacinação" gratuita contra a varíola em Lisboa e publicidade à "vacina".
1894	Regulamento da "vacinação" contra a varíola.
1949	Obrigatoriedade de algumas vacinas, "quando e onde for necessário".
1952 (?)	Último caso de varíola no País.
1962	Obrigatoriedade da vacinação contra o tétano e a difteria (em algumas circunstâncias).
1965	1.º Programa Nacional de Vacinação (PNV): <ul style="list-style-type: none"> — Universal, gratuito para o utilizador, com um esquema vacinal recomendado que representa uma "receita universal". — Patrocinado pela Fundação Calouste Gulbenkian e outros mecenas. — Outubro de 1965, início da aplicação do PNV com a "campanha da polio" abrangendo a população dos 0-9 anos. — Inclui as vacinas contra a poliomielite, a difteria, o tétano, a tosse convulsa, a tuberculose (BCG) e a varíola. — Coordenado pela "Direcção-Geral da Saúde" e aplicado sobretudo pelas estruturas públicas de saúde existentes.
1970/1971	O esquema recomendado do PNV foi revisto e actualizado.
1974	As mesmas vacinas anteriores e introdução da vacina contra o sarampo no PNV, dando sequência a uma campanha (1973-1977).
1977	As mesmas vacinas anteriores mas a vacina contra a varíola deixou de ser obrigatória.
1980	Cessa a administração da vacinação contra a varíola na sequência da erradicação da doença.
1984	Recomendada a vacina contra a rubéola apenas a adolescentes do sexo feminino.
1985	O esquema recomendado do PNV foi revisto e actualizado.
1987	É notificado, no País, o último caso de poliomielite provocada por vírus selvagem.
1987	As mesmas vacinas anteriores e introdução das vacinas contra a parotidite e a rubéola no PNV. Recomendadas para ambos os sexos integrando a vacina trivalente VASPR (sarampo, parotidite e rubéola). Actualização do esquema.
1990	O esquema recomendado do PNV foi revisto e actualizado.
1993	Publicada legislação que determina a vacinação gratuita contra a hepatite B dos adolescentes dos 11-13 anos.
2000	As mesmas vacinas anteriores e introdução no PNV das vacinas contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) e contra a hepatite B. Actualização do esquema.
2001	Actualização do esquema e introdução de reforços da vacina contra a difteria durante toda a vida, acompanhando a vacina contra o tétano numa vacina combinada (Td).
2002	Realização de um Inquérito Serológico Nacional para avaliar o impacte do PNV.
2004	Proposta de alteração ao PNV com mudanças no tipo e apresentação de algumas vacinas e introdução de outra vacina no PNV.

Fonte: DGS, vária (DT e DEP).

Actualmente o PNV inclui vacinas contra dez doenças: difteria, tétano, tosse convulsa, poliomielite, tuberculose, sarampo, parotidite, rubéola, hepatite B e infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b (9). De acordo com o esquema recomendado (Quadro II), aos 6 meses de idade as crianças que o cumpram completam a primovacinação referente a sete das dez doenças abrangidas pelo PNV, ficando a mesma concluída aos 15 meses de idade com a administração da vacina contra o sarampo, a parotidite e a rubéola (VASPR).

Quadro II — Programa Nacional de Vacinação – Esquema Recomendado

Vacina	Grupo etário (anos)								
	0 nascimento	2 meses	4 meses	6 meses	15 meses	18 meses	5-6 anos	10-13 anos	Toda a vida
BCG	BCG								
VHB	VHB I	VHB II		VHB III				VHB I,II,III (a)	
VAP		VAP I	VAP II	VAP III			VAP IV		
Hib		Hib I	Hib II	Hib III	Hib IV				
DTP		DTP I	DTP II	DTP III		DTP IV	DTP V		
Td								Td	Td 10/10 anos
VASPR					VASPR I		VASPR II (b)	VASPR II (c)	

BCG - tuberculose; VHB - hepatite B; VAP - poliomielite (oral, viva); Hib - *Haemophilus influenzae* tipo b; DTP - difteria, tétano, *pertussis*; Td - tétano, difteria (dose reduzida); VASPR- sarampo, parotidite epidémica, rubéola.

(a) VHB: aplicável apenas a nascidos < 1999, segundo o esquema 0, 1 e 6 meses.

(b) VASPR II: aplicável, aos 5-6 anos, a nascidos >1993.

(c) VASPR II: aplicável, aos 10-13 anos, a nascidos ≤1993.

Planeamento e avaliação do Programa Nacional de Vacinação Compete à Direcção-Geral da Saúde definir o esquema do PNV (vacinas que o integram e respectivo calendário de administração) bem como planear a sua aplicação e providenciar, a nível nacional, a sua avaliação. Desde a sua criação diversos grupos de peritos têm assessorado a Direcção-Geral neste processo, existindo desde 1998, uma Comissão Técnica de Vacinação (CTV) (10).

O programa é executado sobretudo por serviços do Serviço Nacional de Saúde (SNS), centros de saúde e hospitais, mas também, por algumas outras entidades públicas ou privadas, mediante celebração de protocolos com as competentes entidades do SNS. A avaliação do PNV é feita a nível local (Centro de Saúde/Freguesia/Concelho), distrital, regional e nacional. É de referir, que o PNV é nacional uma vez que as Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores também o adoptam.

O êxito do PNV depende de vários factores, o primeiro dos quais é a existência de vacinas de qualidade, eficazes e seguras. A primeira avaliação destes parâmetros é feita antes do licenciamento

das vacinas, através de ensaios clínicos. Na fase pós-comercialização mantém-se a sua monitorização através dos diferentes sistemas de farmacovigilância existentes em cada país. O sistema português de farmacovigilância é da responsabilidade do INFARMED.

Relativamente às vacinas disponíveis a DGS e a CTV ponderam as suas indicações e limitações, a qualidade, eficácia/efectividade e perfil de segurança, o impacte na ecologia do agente e na evolução da infecção, a relação entre os benefícios e os riscos, a capacidade de induzir imunidade de grupo, a duração da imunidade induzida, a compatibilidade com outras vacinas, o custo/efectividade, o custo de oportunidade e outros parâmetros.

Com base na avaliação feita às características da vacina e de acordo com a epidemiologia da respectiva doença no país, a vacina é considerada ou não elegível para integrar o PNV, tendo sempre em atenção a relação entre riscos, custos e benefícios para a Saúde Pública.

Se a vacina cumprir os critérios para inclusão no PNV, é então estudado o melhor esquema vacinal tendo em atenção o número de doses necessárias, a idade de início da vacinação, os intervalos de tempo entre as doses e a compatibilidade com outras vacinas, considerando sempre a acessibilidade, aceitabilidade e adesão ao PNV, de acordo com o objectivo de vacinar/imunizar, o mais precocemente possível, o maior número de pessoas com um risco mínimo.

Mas não basta ter vacinas de qualidade, eficazes e seguras, que preencham os critérios de inclusão no PNV e um bom esquema vacinal; muitas outras exigências se colocam, de forma contínua, para que o PNV seja de facto, efectivo.

Estabelecido o esquema, é necessário assegurar a disponibilidade de vacinas nos serviços de vacinação, em tempo útil. Em Portugal estão estabelecidos os mecanismos para que tal ocorra, realizando-se concursos nacionais para aquisição de vacinas em que a comissão de escolha integra peritos responsáveis por verificar todas as exigências técnicas.

Ultrapassada a fase de aprovação em concurso, é ainda exigido que cada lote da vacina apresente um Certificado de Autorização de Utilização de Lote de Fabrico (CAULF), emitido pelo INFARMED, que atesta a qualidade daquele lote em particular.

Assegurados os mecanismos de aquisição e distribuição das vacinas pelos serviços de vacinação do País, é necessário garantir nestes, vários requisitos para que as vacinas permaneçam com as suas características originais e produzam o efeito desejado nos seus destinatários, ou seja, protegê-los contra determinadas doenças infecciosas. Assim, o armazenamento das vacinas é crucial e, para tanto, são necessários uma rede de frio robusta e procedimentos adequados.

Garantida a correcta manutenção/conservação das vacinas, é necessário assegurar a acessibilidade dos cidadãos aos serviços de vacinação e ainda a criteriosa administração das vacinas, tendo em atenção as respectivas indicações e contra-indicações e a técnica de administração.

Do atrás referido conclui-se que a formação profissional é crucial para o êxito do PNV, não esquecendo que cada vacina se destina a um indivíduo que é único e complexo e é dessa interacção entre o indivíduo e um produto biológico, mais ou menos modificado, que resulta, ou não, pro-

tecção contra uma doença. Contudo, apesar de toda a capacidade tecnológica, conhecimentos e cuidados existentes não é possível evitar completamente o aparecimento de algumas reacções adversas, bem como de falências vacinais.

Sendo estes dois últimos aspectos cruciais para a adesão dos profissionais de saúde e dos cidadãos ao PNV realça-se, como anteriormente referido, a importância da farmacovigilância como garante da qualidade, eficácia e segurança das vacinas e do processo de vacinação.

Mas o objectivo do PNV não é apenas a protecção individual mas sim o bem colectivo, através do controlo e, se possível, eliminação ou erradicação das doenças e, nesse sentido, é necessário assegurar elevadas coberturas vacinais na generalidade da população, induzindo imunidade de grupo sempre que aplicável e evitar a existência de bolsas de susceptíveis.

As questões que se colocam são as seguintes: estamos a vacinar bem e em número suficiente? E estamos a fazê-lo com um custo razoável para a sociedade?

Para responder à primeira pergunta dispomos de mecanismos de monitorização que nos permitem avaliar com razoável segurança os dados de cobertura vacinal, que analisados em conjunto com os dados referentes à eficácia das vacinas (estabelecida em ensaios clínicos e sempre que possível comprovada na fase pós-comercialização) e com a informação disponível sobre a incidência das doenças, nos permitem concluir sobre a adequação e resultados das estratégias vacinais adoptadas.

Nos primeiros anos de implementação do PNV as coberturas vacinais não eram tão elevadas como actualmente, mas foram suficientes para causar mudanças drásticas, de sentido positivo, na incidência e mortalidade das doenças alvo.

No entanto, há que salientar que as coberturas vacinais são avaliadas de forma estática em determinadas "idades chave", por exemplo, no final do primeiro ano de vida e que, muitas pessoas, principalmente crianças, não tendo sido vacinadas na idade recomendada foram vacinadas mais tarde. A avaliação posterior de coortes de nascimento, permite-nos verificar coberturas vacinais mais elevadas do que as apuradas inicialmente.

Actualmente, mesmo a avaliação transversal e "imediate" feita em "idades chave", aponta para uma proporção de vacinados muito elevada atingindo valores da ordem dos 95% ou mais, para cada vacina.

De um modo geral, "não se perdem oportunidades de vacinação" e é sempre possível adaptar esquemas vacinais a situações em que o esquema recomendado não foi seguido, vacinando pessoas que contactam os serviços tardiamente e, por vezes, por outros motivos que não a vacinação.

Aos profissionais de saúde, principalmente aos enfermeiros, devemos esta permanente atitude de *catch up* que permite que, em qualquer momento, qualquer cidadão actualize o seu esquema vacinal.

Não admira portanto que, actualmente, as doenças abrangidas pelo PNV estejam controladas ou eliminadas no País. Com excepção de alguns insucessos pontuais que se manifestaram sob a

forma de surtos, nomeadamente de poliomielite (1972), de difteria (1976), de sarampo (1989 e 1994) e de parotidite (1996/1997), o PNV nos seus quase 40 anos de existência constitui, de facto, um êxito.

A título de exemplo, e apenas em relação a quatro doenças, apresentam-se no Quadro III, os dados comparativos do último decénio anterior ao início do PNV (11) e do último decénio do século XX (12,13) e ainda, o gráfico com a evolução da poliomielite em Portugal (Figura 1).

Quadro III — Comparação do número de casos e de mortes por poliomielite, difteria, tosse convulsa e tétano no último decénio anterior ao início do PNV e no último decénio do século XX

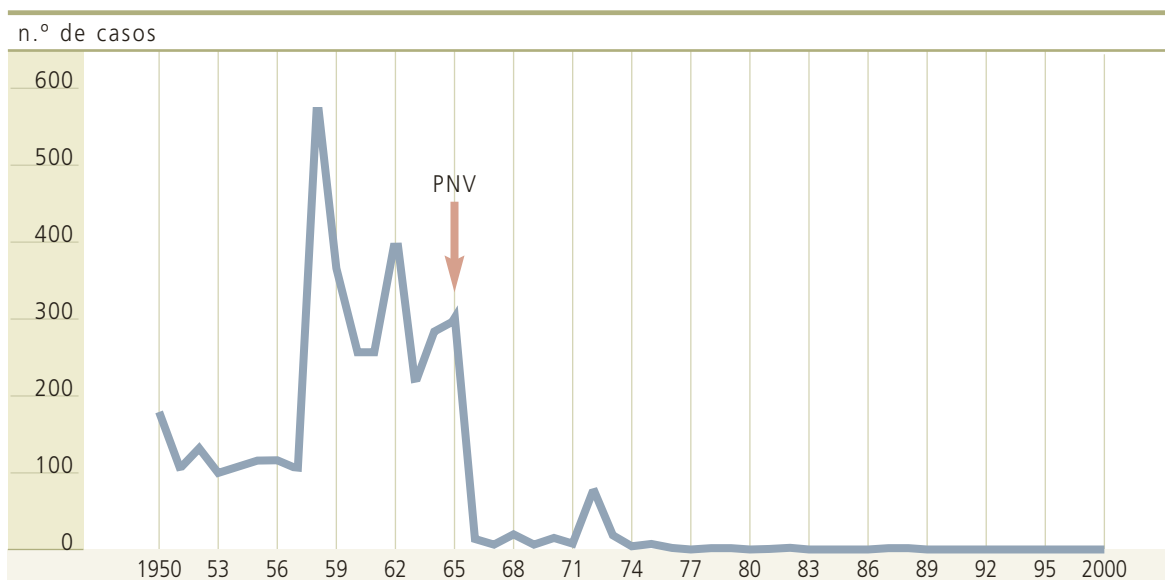
Doenças	Último decénio anterior ao PNV (1956-1965)*		Último decénio do século XX (1991-2000)	
	Casos notificados	Mortes	Casos notificados	Mortes
Poliomielite, difteria, tosse convulsa, tétano	40175	5271	468**	117

* Atendendo a que em 1965 apenas se iniciou a vacinação em Outubro, com a campanha da poliomielite, considera-se que, neste ano ainda não se verifica impacto do PNV na incidência das respectivas doenças

** Incluindo dois casos de tétano neonatal

Os dados representam, no último decénio anterior ao início do PNV, um excesso, em relação à década de noventa, de 39709 casos declarados de doença e de 5154 mortes, a maioria dos quais ocorrendo em crianças.

Figura 1 — Número de casos notificados de poliomielite (Portugal*, 1950-2000)



* Os casos referidos para os anos 1950 a 1956 não incluem as Regiões Autónomas

Nota: o surto no início da década de setenta verificou-se na Região Autónoma da Madeira

Por outro lado, e pelos seus resultados, o PNV constitui o mais importante programa de saúde pública do País e nele estão incluídas as vacinas mais relevantes para a saúde dos portugueses sendo, provavelmente, também o programa com melhor relação custo-efectividade. E esta questão do custo-efectividade não é de forma nenhuma irrelevante num programa que resulta gratuito para o utilizador e sendo esta uma das razões da sua universalidade e, portanto, do seu sucesso, pelos aspectos mencionados.

No entanto, outras questões se levantam relacionadas com o PNV, uma vez que consideramos que, provavelmente, nenhum outro programa necessita tanto ser avaliado. De facto, este programa consiste na administração de produtos biológicos, ano após ano, a centenas de milhar de indivíduos saudáveis, em coortes sucessivas de recém-nascidos e noutras idades, produzindo alterações do seu património imunológico que podem permanecer toda a vida.

Recorde-se ainda que, a partir de determinados níveis de cobertura vacinal muitas vacinas apresentam um benefício extra ao induzirem imunidade de grupo, protegendo não só o indivíduo vacinado mas também a comunidade que beneficia com a interrupção da circulação do agente infeccioso.

É, portanto, do interesse da Saúde Pública manter o Programa Nacional de Vacinação universal e gratuito, sob pena de baixarem as coberturas vacinais, propiciando assim a ocorrência de surtos. A preocupação com os custos, num sector em que os recursos nunca são suficientes e devem ser criteriosamente administrados, tendo em conta, entre outros factores, o seu custo de oportunidade, é pois crucial para a manutenção do PNV.

Os programas universais de vacinação apresentam uma relação custo-efectividade favorável (14) e esta relação pode ainda melhorar através da redução dos custos, do aumento da efectividade ou de ambos os parâmetros.

Relativamente aos custos, a modalidade em que se processa a aquisição de vacinas no nosso País (curso nacional), permite adquirir, para a mesma qualidade, as vacinas menos caras. Assim, os custos directos que advêm da aquisição de vacinas dificilmente poderão ser reduzidos, para além do que a oferta e a concorrência comercial permitirem, tendo em atenção a melhor relação custo-eficácia.

Quanto aos custos relacionados com a deslocação das crianças aos centros de vacinação (o PNV não se aplica exclusivamente às crianças no entanto, é a estas que se administram a maioria das vacinas que estão concentradas, principalmente, no primeiro ano de vida) a forma de os reduzir é conciliando várias vacinas numa única sessão vacinal (de preferência utilizando vacinas combinadas), desde que não se verifique incompatibilidade entre vacinas e demasiado incómodo para a criança. Os custos relacionados com a doença ou com as reacções adversas às vacinas minimizam-se com a observância de todos os critérios subjacentes à administração em massa de vacinas eficazes e seguras.

Quanto à efectividade, ou seja o efeito/resultado da vacinação, medida pelo número de casos de doença e/ou de morte evitados, bem como em anos de vida ganhos, poderá ser, em relação a algumas vacinas/doenças, eventualmente melhorada. De facto, quanto mais adequado for o

esquema vacinal à realidade epidemiológica nacional (definição de doenças alvo, da melhor idade para início da vacinação, do calendário e número de doses ideal, etc.), melhor será o resultado.

A adequação do PNV implica as revisões a que o mesmo tem estado sujeito desde a sua criação em 1965 e, tanto quanto possível, essa adequação deve ser baseada na evidência, de acordo com os dados clínicos e epidemiológicos disponíveis.

Assim, como referido, quanto melhor for a qualidade da informação disponível melhor será a capacidade dos serviços de saúde criarem e adoptarem um PNV adequado à realidade nacional e quanto mais adequado esse PNV for mais efectivo se tornará.

Para avaliar o PNV, como foi referido anteriormente, utiliza-se a cobertura vacinal e a eficácia de cada vacina para estimar a proporção da população imunizada. A comprovação dessa imunidade é testada através da incidência das respectivas doenças, obtida através dos dados de vigilância epidemiológica sobretudo de base clínica que, apesar de algumas limitações, tem sido a principal fonte de informação utilizada para tomar decisões relacionadas com a vacinação.

Contudo, é desejável que esta informação seja complementada por dados sero-epidemiológicos que nos permitam avaliar o estado imunitário da população portuguesa, bem como o número de cidadãos susceptíveis a determinado agente biológico e, portanto, vulneráveis a contrair uma determinada infecção/doença cujo potencial de propagação (e eventual surto) dependerá das características do agente infeccioso mas também da percentagem de susceptíveis presentes num determinado período numa determinada população.

Um inquérito serológico, com o objectivo de avaliar o perfil imunitário da população, constitui pois uma das fontes mais credíveis de dados para conhecer a história das infecções (marcadores imunológicos indicadores de infecção passada ou presente) e estimar o risco actual nos diferentes grupos etários. A informação resultante permite avaliar o impacte da vacinação nas doenças alvo e ainda a evolução natural de infecções potencialmente evitáveis pela vacinação mas cujas vacinas ainda não estão disponíveis ou a ser aplicadas.

A determinação periódica de perfis serológicos da população constitui uma das formas mais directas para avaliar o impacte do PNV. A modificação destes perfis ao longo dos anos deve reflectir a acção do PNV, de acordo com as diferentes alterações que, desde 1965, lhe têm sido introduzidas e poderá permitir estabelecer/alterar prioridades na administração das vacinas.

Em Portugal a informação seroepidemiológica actualizada é muito escassa e pontual e, este facto, constitui uma dificuldade quando é necessário fundamentar determinadas decisões de vacinação.

No sentido de melhorar os conhecimentos acerca da imunidade da população contra determinados agentes infecciosos para os quais existem vacinas ou estão em curso ensaios clínicos, a Direcção-Geral da Saúde e a Comissão Técnica de Vacinação entenderam propor a realização de alguns estudos serológicos nomeadamente, um Inquérito Serológico Nacional.

Assim, a DGS candidatou-se a fundos comunitários no âmbito do QCA III / Saúde XXI, no sentido de, como referido, promover a avaliação do perfil serológico da população residente em Portugal,

através de um Inquérito Serológico Nacional com o objectivo de avaliar o PNV verificando a sua adequação à realidade nacional. Desta verificação poderá resultar a necessidade de uma maior conformidade entre o PNV e o perfil de susceptibilidade a algumas infecções, resultando uma melhoria da efectividade do programa e logo da sua relação custo-efectividade.

A candidatura foi aprovada, constituindo este projecto o processo *SIFEC n.º15-01-01-FDR-00010*.

Descrição do projecto O projecto, designado "**Avaliação do Programa Nacional de Vacinação (PNV) e melhoria do seu custo-efectividade**", apresenta como subtítulo "**2.º Inquérito Serológico Nacional – Portugal Continental 2001- 2002**" e constou de três fases: Inquérito Serológico Nacional (execução laboratorial); análise de dados e relatório final; publicação.

— Inquérito Serológico Nacional

Foi celebrado entre a Direcção-Geral da Saúde e o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge um protocolo que permitiu, por parte deste Instituto, a realização de toda a componente laboratorial do projecto, como ocorrera em 1979/1980.

Naquela data, o Instituto Nacional de Saúde ao realizar o "1.º Inquérito Serológico Nacional - Portugal Continental 1979/80", contribuiu para se estabelecer o perfil serológico da população, permitindo conhecer a prevalência de anticorpos contra determinadas infecções bacterianas, víricas e parasitárias que, à data, seriam as infecções com expressão clínica mais frequente em Portugal e para as quais existiam métodos laboratoriais de diagnóstico de comprovada eficácia. Destacavam-se, ainda, como objectivos "a avaliação dos programas de vacinação em curso".

Do presente protocolo, estabelecido entre as duas instituições, fazia parte um anexo técnico, em que a Direcção-Geral da Saúde especificava os requisitos para a realização do estudo, incluindo os agentes etiológicos a estudar e o plano amostral.

O estudo serológico foi efectuado a uma amostra da população do Continente. Em relação aos efectivos amostrais foram efectuadas colheitas de sangue que decorreram durante o ano de 2002 e que foram, posteriormente, analisadas no INSA.

Terminada a primeira fase foi constituída, no INSA, uma seroteca cujas normas de utilização constam do protocolo celebrado entre a DGS e o INSA. A utilização posterior dos soros para outras investigações foi acautelada com um esclarecimento prévio e um pedido de "consentimento informado" efectuado aos dadores.

— Análise de dados e relatórios finais

Para a análise dos dados e a redacção dos relatórios finais (duas versões, de maior e menor detalhe) efectuou-se também um protocolo entre a Direcção-Geral da Saúde e o Instituto Nacional de Saúde, em que o Observatório Nacional de Saúde, sediado no INSA, procedeu à análise de

dados e preparação dos quadros estatísticos que integram os relatórios, em colaboração com os técnicos do Instituto Nacional de Saúde. A autoria dos diversos textos publicados, bem como as diversas funções e responsabilidades de todos os intervenientes no projecto, estão mencionadas nos capítulos e anexos apropriados.

Um Grupo de Acompanhamento, constituído por especialistas, designadamente elementos da Comissão Técnica de Vacinação, da Direcção-Geral da Saúde e do Instituto Nacional de Saúde, participou na apreciação dos resultados e conclusões do 2.º Inquérito Serológico Nacional, com o intuito de analisar o impacto dos mesmos na estratégia global do PNV.

Publicação

A publicação que corresponde à terceira fase do projecto é da responsabilidade da Direcção-Geral da Saúde. Com base nos relatórios apresentados pelo INSA são editados dois livros; o presente e uma edição resumida, apresentando os principais resultados.

Bibliografia

1. WHO. Guidelines for planning training activities for immunization and disease control activities (WHO/EPI/tram/97.01)
2. Comissão Europeia. *Decisão N° 2119/98/CE* do Parlamento Europeu e do Conselho. J O C 268 (Out. 2, 1998) p.1-5 (versão Pt)
3. Comissão Europeia. Relatório de Progresso Relativo à Rede de Vigilância Epidemiológica e de Controlo das Doenças Infecciosas Transmissíveis na Comunidade. (Available from: <http://www.europa.eu.int/scadplus/leg/en/cha/c11548b.htm>)
4. WHO. Recommended Surveillance Standards, 2nd ed. October 1999. WHO/UNAIDS. WHO/CDS/CSR/ISR 99.2
5. Instituto de Salud Carlos III (Espanha). Estudio Seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: CNE. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000
6. Melker HE, Conyn-Van Spaendonck MAE. Immunosurveillance and the evaluation of national immunization programmes: population-based approach. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 637-43
7. Commission of the European Communities. Scientific and Technical Evaluation Programmes in the European Union. EUVAX Project Report. Kari S Lankinen, editor. Brussels, Commission of the European Communities. Health and Consumer Protection Directorate-General; 2001
8. Ministério da Saúde e Assistência (Portugal). Gabinete do Ministro. Decreto-Lei n° 46628. Diário do Governo n° 251, I Série (Nov. 5, 1965)
9. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Programa Nacional de Vacinação. Orientações Técnicas 10. Lisboa: DGS; 2001
10. Ministério da Saúde (Portugal). Gabinete da Ministra. Despacho n° 19470/98 (2ª série). Diário da República n° 258, II Série (Nov. 7, 1998)
11. Ministério da Saúde e Assistência (Portugal). Saúde Pública, 1968, Abril-Junho 1968; 15(2)
12. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Direcção de Serviços de Educação e Promoção da Saúde. Divisão de Epidemiologia e Bioestatística. Doenças de Declaração Obrigatória 1991-1995. Lisboa: DGS; 1997
13. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Direcção de Serviços de Informação e Análise. Divisão de Epidemiologia. Doenças de Declaração Obrigatória 1996-2000. Lisboa: DGS; 2001
14. Melker H. Seroepidemiology of diphtheria, tetanus, poliomyelitis and pertussis. Evaluation of the National Immunisation Programme in the Netherlands [Thesis]. Wageningen, Wageningen University; 1999. p.11-20

II — FINALIDADES, OBJECTIVOS E METODOLOGIA

Finalidades e Objectivos

Metodologia

Delineamento do estudo

População alvo e população amostrada

Plano de amostragem

Trabalho de campo e metodologia de colheita

Tipo de amostragem

Amostra estudada

Metodologia laboratorial geral para o estudo dos agentes microbianos

Aspectos éticos

Codificação, Processamento e Análise dos dados

Finalidades e Objectivos

Maria da Graça Freitas ¹

Maria Teresa Paixão ²

O Projecto "*Avaliação do Programa Nacional de Vacinação e melhoria do seu custo-efectividade*", tem várias vertentes técnico-científicas, do âmbito da intervenção e gestão em Saúde Pública, da epidemiologia e do conhecimento da seroepidemiologia das doenças infecciosas evitáveis por vacinação.

Finalidades

- Melhorar o controlo das doenças abrangidas pelo Programa Nacional de Vacinação (PNV) e a sua relação custo-efectividade adequando as estratégias vacinais ao estado imunitário da população.
- Fundamentar futuras decisões de integração de outras vacinas no PNV determinando o estado imunitário da população relativamente às respectivas doenças.

Objectivos gerais

- O Projecto tem como objectivos gerais estabelecer o perfil serológico da população residente em Portugal Continental, relativamente a infecções para as quais existem ou se prevê a existência, a curto ou médio prazo, de vacinas, contribuindo para estabelecer estratégias para o Plano Nacional de Vacinação.

Objectivos específicos

- Calcular a percentagem de indivíduos seropositivos para os microrganismos em que é possível definir a situação de "imune/não imune", segundo o grupo etário, sexo e distrito;
- Calcular a percentagem de indivíduos, por classes do título ou concentrações de anticorpos para os microrganismos, segundo o grupo etário, sexo e distrito.

¹ Médica, Chefe de Serviço de Saúde Pública, Chefe da Divisão de Doenças Transmissíveis, Direcção-Geral da Saúde.

² Investigadora Principal, Assessora do Centro de Virologia do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

Metodologia

Paulo Nogueira ¹
Manuel do Carmo Gomes ²
Guilherme Gonçalves ³
Sara Rabiais ⁴
Maria Teresa Paixão ⁵
Maria João Branco ⁶
Maria da Graça Freitas ⁷

1. Delineamento do estudo

Âmbito Tratou-se de um estudo no qual, através de um inquérito serológico, utilizando uma amostra aleatória estratificada da população portuguesa do Continente, se determinou a prevalência de anticorpos específicos relativos às doenças evitáveis pela vacinação incluídas no PNV e outras, para as quais se prevê o desenvolvimento de vacinas. Assim, foi determinada a prevalência de anticorpos séricos para os microrganismos descritos no Quadro I.

Quadro I — Microrganismos estudados no 2.º Inquérito Serológico Nacional – Portugal Continental 2001-2002

Bactérias	Vírus
<i>Bordetella pertussis</i>	Parvovírus B19
<i>Clostridium tetani</i>	Vírus citomegalo
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Vírus da hepatite A
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Vírus da hepatite B
	Vírus da parotidite epidémica
	Vírus da poliomielite tipo 1
	Vírus da poliomielite tipo 2
	Vírus da poliomielite tipo 3
	Vírus da rubéola
	Vírus do sarampo
	Vírus varicela-zoster

Duração O estudo, na sua globalidade, decorreu de 2001 a 2002, correspondendo o trabalho de campo, isto é, o período de colheitas, a 11 meses, efectuadas em 2002.

¹ Técnico Superior Principal, licenciado e mestre em Probabilidades e Estatística, Observatório Nacional de Saúde, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

² Professor Associado da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Membro da Comissão Técnica de Vacinação.

³ Médico, Assistente Graduado da carreira de Saúde Pública, Doutoramento em Medicina, ramo Epidemiologia, Membro da Comissão Técnica de Vacinação.

⁴ Licenciada em Probabilidades e Estatística, colaboradora do Observatório Nacional de Saúde, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

⁵ Investigadora Principal, Assessora do Centro de Virologia do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

⁶ Médica, Assistente Graduada da carreira de Saúde Pública, Observatório Nacional de Saúde, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

⁷ Médica, Chefe de Serviço de Saúde Pública, Chefe da Divisão de Doenças Transmissíveis, Direcção-Geral da Saúde.

2. População alvo e população amostrada

A população alvo é constituída por todos os indivíduos residentes em Portugal Continental com idade igual ou superior a 2 anos.

A população amostrada é formada por indivíduos com 2 ou mais anos de idade que, durante o período em que decorreu a amostragem, se deslocaram a 38 unidades de colheita de sangue pertencentes a uma rede de laboratórios de análises, distribuídas por todos os distritos de Portugal Continental.

Devido às limitações operacionais de se obter uma amostra aleatória estratificada de base populacional, optou-se por considerar como população amostral, a população, com as características de idade e distribuição geográfica acima referidas, que recorreu a prestadores convenionados na área da patologia clínica, a fim de ser submetida a colheita de sangue para fins diagnósticos.

Considerou-se como população objecto de estudo os indivíduos dos grupos etários 2-4 anos, 5-9 anos, 10-14 anos, 15-19 anos, 20-29 anos, 30-44 anos, 45-64 anos e 65 e mais anos, residentes nos 18 distritos de Portugal (Continente).

A inferência para a população alvo, assume que esta é adequadamente representada pelos indivíduos amostrados.

3. Plano de Amostragem

O plano de amostragem da população alvo foi delineado segundo um esquema estratificado aleatório, no qual os estratos são os grupos etários. Esta estratificação justifica-se porque a quantidade de anticorpos num indivíduo é fortemente influenciada pela sua idade. As amostras planeadas para cada grupo etário foram posteriormente distribuídas pelos 18 distritos do Continente, uma vez que a área de residência dos indivíduos amostrados, além de ser um factor influente na seroprevalência, determina a região administrativa de saúde em que um indivíduo se insere, o que a torna operacionalmente importante em termos, por exemplo, de intervenção profiláctica.

O tamanho da amostra, n , foi calculado por grupo etário, x , e simboliza-se por n_x . Pretendeu-se obter estimativas pontuais (prevalências de anticorpos na população) com uma precisão (diferença entre a verdadeira prevalência e a estimada) mínima de 5% e com uma confiança de, pelo menos, 95%. Para os cálculos recorreu-se à aproximação assintótica da distribuição binomial à normal.

O valor de n_x é máximo ($n_x=384$) quando a percentagem real de seropositivos é de $P_x= 50\%$, mas reduz-se quando a percentagem se aproxima dos limites possíveis (0 ou 100%). Por exemplo, para $P_x= 70\%$ (ou 30%) e $P_x= 90\%$ (ou 10%) ter-se-ia, respectivamente, $n_x= 323$ e $n_x= 138$. Considerando o número de agentes etiológicos e grupos etários envolvidos no estudo, adoptou-se

pelo valor intermédio (entre $P_x=50\%$ e $P_x=70\%$) $n_x=330$. Portanto para uma população subdividida em 10 grupos etários (dos 0 aos 65 e mais anos de idade), o tamanho total da amostra deveria ser aproximadamente de 3300 indivíduos.

Inicialmente pretendeu-se dar particular atenção aos grupos etários mais jovens, tendo-se considerado 3 grupos etários distintos: "menos de 1 ano", "1 a 2 anos" e "2 a 4 anos". Apesar do interesse evidente neste delineamento, a experiência passada desaconselhava-o. O 1º Inquérito Serológico realizado pelo Instituto Nacional de Saúde (INSA, 1983) mostrou que o recrutamento de indivíduos muito jovens é difícil. Assim, optou-se por adoptar os "2 a 4 anos" como o grupo etário mais jovem para colheita, concentrando-se o esforço de amostragem em 8 grupos etários (e não nos 10 inicialmente preconizados), redistribuindo-se os 3300 soros por estes grupos. Esta redistribuição aumenta a potência do estudo, garantindo melhores resultados finais nos grupos etários estudados. A amostra planeada, com a respectiva distribuição por grupo etário e distrito, é apresentada no Quadro II. A distribuição pelos 18 distritos foi efectuada de forma proporcional à população dos mesmos.

Quadro II — Distribuição da amostra planeada ($n_{\text{total}}=3304$) por distrito e grupo etário

Distrito	2 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 19	20 a 29	30 a 44	45 a 64	≥65	Total
Aveiro	30	30	30	30	30	30	30	30	240
Beja	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Braga	34	34	34	34	34	34	34	34	272
Bragança	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Castelo Branco	9	9	9	9	9	9	9	9	72
Coimbra	18	18	18	18	18	18	18	18	144
Évora	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Faro	15	15	15	15	15	15	15	15	120
Guarda	8	8	8	8	8	8	8	8	64
Leiria	19	19	19	19	19	19	19	19	152
Lisboa	90	90	90	90	90	90	90	90	720
Portalegre	6	6	6	6	6	6	6	6	48
Porto	74	74	74	74	74	74	74	74	592
Santarém	19	19	19	19	19	19	19	19	152
Setúbal	32	32	32	32	32	32	32	32	256
Viana do Castelo	11	11	11	11	11	11	11	11	88
Vila Real	10	10	10	10	10	10	10	10	80
Viseu	17	17	17	17	17	17	17	17	136
Total	413	413	413	413	413	413	413	413	3304

Para o planeamento das amostras laboratoriais, por microrganismo, foram consultadas e consideradas várias fontes de informação, designadamente, o último Inquérito Serológico Nacional (INSA, 1983) e a cobertura vacinal do PNV. Estas fontes forneceram indicadores para as respectivas prevalências de seropositivos por grandes grupos etários, as quais foram usadas para distribuir os valores por microrganismo e por grupo etário. As listas de distribuição de soros foram elaboradas

por amostragem aleatória simples, tendo por base o total de soros planeado (Quadro II) e a distribuição referida.

Como foi anteriormente referido, procurou-se que a amostra fosse representativa de todos os distritos do Continente. Os resultados da distribuição de seroprevalências apresentados por distrito, contudo, devem ser interpretados com precaução, nomeadamente tendo em consideração os intervalos de confiança (IC) apresentados.

O plano amostral original foi concebido com objectivos de precisão por *grupo etário*. A amostra planeada para 8 grupos etários, foi posteriormente distribuída por 18 distritos e esta distribuição tem duas consequências para a inferência estatística a nível do distrito.

Primeiro, a dispersão por um número de distritos claramente superior ao de grupos etários, conduz a tamanhos de amostra por distrito insuficientes para assegurar um erro na estimação da prevalência por distrito igual ou inferior a 5%. Segundo, a distribuição da amostra por idades dentro de cada distrito, pode não ser a mais adequada à estrutura demográfica do distrito.

As comparações de seroprevalência entre distritos, devem ter em atenção os IC apresentados e as possíveis diferenças na distribuição etária entre distritos. Atendendo às características da relação entre média e variância em variáveis do tipo binomial (ser ou não ser seropositivo), os efeitos descritos devem ser tanto mais acentuados quanto mais a seroprevalência nos distritos sob comparação se desviar de valores percentuais extremos (0 ou 100%) de seroprevalência. Estas dificuldades podem ser minoradas coalescendo distritos entre si, por exemplo, por grandes regiões de saúde. Podem, mesmo assim, persistir diferenças geográficas de estrutura etária que dificultem a comparação entre regiões.

4. Trabalho de campo e metodologia de colheita

Após parecer favorável da Comissão de Ética do INSA convidaram-se para colaborar no estudo prestadores convencionados na área da patologia clínica, um por cada distrito. O laboratório «Clínica Médica e Diagnóstico Dr. Joaquim Chaves», interlocutor para os distritos de Lisboa e Setúbal, foi o mediador nos contactos a estabelecer para a implementação da rede de pontos de colheita. Cada laboratório indicou os pontos de colheita que utilizaria para garantir os efectivos amostrais que tinha que recrutar. Aos laboratórios foi dada formação específica para este estudo, tendo sido distribuídos manuais e fornecido todo o apoio logístico necessário e estabelecido o circuito para envio dos produtos biológicos.

O trabalho de campo decorreu entre Fevereiro e Dezembro de 2002, de 2ª a 6ª feira, e foi precedido por um conjunto de actividades preparatórias que se traduziram, entre outras, na concepção e realização de material documental, informativo e de apoio (Anexo I), implementação e coordenação da rede de pontos de colheita que culminou na realização de uma sessão forma-

tiva com os responsáveis dos laboratórios de patologia clínica, implicados no processo de colheita. Relativamente a este último aspecto, de realçar o papel de mediador exercido pelo laboratório "Clínica Médica e Diagnóstico Dr. Joaquim Chaves".

Entre Fevereiro e Março de 2002 ensaiou-se a metodologia proposta para a fase de trabalho de campo, tendo-se confirmado, na globalidade, a adequação da logística implementada. As colheitas foram efectuadas, preferencialmente no período da manhã. O total de amostras colhidas no dia eram mantidas à temperatura ambiente e providenciada a sua expedição, o mais brevemente possível, para o INSA, utilizando serviço de correio expresso.

Nos pontos de colheita, foram recrutados para o estudo os indivíduos com os seguintes requisitos: idade igual ou superior a 24 meses e que residissem habitualmente no distrito de recrutamento; indivíduos que aceitassem participar após consentimento, escrito, dado pelo próprio ou pelo representante legalmente admitido, permitindo que lhe fosse colhido sangue numa quantidade extra àquela que lhe seria normalmente tirada para fins diagnósticos, mas clinicamente admissível.

Os participantes foram recrutados em cada ponto de colheita segundo uma listagem na qual constava o número de recrutamentos por idade e sexo. Caso se verificasse insuficiente o número de casos em algum grupo etário recorrer-se-ia ao hospital distrital, nomeadamente aos serviços de pediatria.

Para a totalidade dos microrganismos em estudo, foi necessário para a respectiva serologia, 2,5 ml de soro de cada indivíduo, o que correspondeu a ter que ser colhido para este fim, 7 a 10 ml de sangue. Se este facto não levantou questões de maior para os adultos, mesmo considerando que foi colhido um maior volume de sangue para cumprir o objectivo primordial da colheita (exame laboratorial de diagnóstico), já o mesmo não aconteceu com as crianças, nas quais, o máximo volume de sangue colhido, admissível, foi de 2ml.

Assim, as amostras foram constituídas por: 10 ml de sangue nos grupos etários a partir dos 10 anos, colectados para um tubo sem adição de anticoagulante; 2 ml de sangue nas crianças até aos 10 anos, colectados de igual modo para um tubo, sem adição de anticoagulante.

Os tubos foram identificados através de etiquetas codificadas, do tipo código de barras. Cada etiqueta continha um número de código composto por oito dígitos, dos quais os dois primeiros identificam o distrito, os dois seguintes, o ponto de colheita e os quatro últimos o participante no estudo.

O total de amostras colhidas no dia eram mantidas à temperatura ambiente e providenciada a sua expedição, o mais brevemente possível, para o INSA, utilizando serviço de correio expresso. A recepção das amostras biológicas foi centralizada no Centro de Virologia.

Concomitantemente às colheitas de sangue procedeu-se à recolha de dados de índole epidemiológica/clínica e demográfica. Assim, para cada indivíduo recolheu-se informação sociodemográfica: data de nascimento, sexo, naturalidade, nacionalidade, distrito de residência (definiu-se como residência habitual, aquela em que o dador residisse desde há pelo menos 6 meses seguidos ou intercalados), nível de instrução do próprio ou da mãe e pai, se menor; informação clínica: doenças pré-existentes e intercorrentes e motivo de colheita.

5. Tipo de amostragem

Como referido, para cada grupo etário procedeu-se à estratificação por distrito de acordo com a estrutura etária respectiva, assim como à estratificação por agente com base na prevalência esperada.

Após a recepção de produtos biológicos (soros) a sua distribuição foi feita de acordo com as listas de amostragem previamente elaboradas. Assim, a amostra estudada resultou da aleatorização, da variabilidade natural dos indivíduos que fazem análises e, nos grupos etários mais jovens, da dificuldade de recrutamento.

A amostragem para cada microrganismo implicou ter várias sub-amostras serológicas (alíquotas) provenientes do mesmo indivíduo. Por outro lado, atendendo ao número elevado de agentes infecciosos em estudo, seria previsível que o sangue colhido de cada indivíduo recrutado fosse insuficiente para constituir sub-amostras serológicas para todos os agentes. Mas, também poderia verificar-se que para um determinado microrganismo não fosse necessário usar todas as sub-amostras serológicas obtidas, em cada grupo etário.

Todos estes aspectos implicaram um plano e amostragem complexo. Houve, contudo sempre a preocupação de cumprir o delineamento previsto para a distribuição por grupo etário e distrito e garantir a aleatoriedade na selecção dos soros usados.

Da amostra de sangues colhidos foi seleccionado, conforme a infecção em estudo, o número de soros necessários. Por condicionalismos vários a amostra de soros de um determinado grupo etário poderia esgotar-se sem que se tivesse realizado a serologia para todos os agentes, o que estaria, obviamente, dependente da quantidade de soro utilizada em cada serologia específica e da quantidade de sangue que foi possível obter de cada indivíduo, podendo ser necessário incluir mais efectivos nesse grupo.

Neste contexto, como *margem de segurança*, pretendeu-se mais 3% de indivíduos em cada grupo etário a partir dos 10 anos e o triplo ou mesmo o quádruplo nos grupos etários abaixo de 10 anos, relativamente aos efectivos estabelecidos pela DGS inicialmente.

6. Amostra Estudada

A constituição da amostra teve em atenção o desenho definido pela Direcção-Geral da Saúde, excepto para o vírus do sarampo e para *Haemophilus influenzae* tipo b, sendo dada prioridade analítica aos microrganismos incluídos no Programa Nacional de Vacinação e em segundo lugar a outros agentes infecciosos para os quais ainda não existem vacinas licenciadas.

Constituiu-se uma amostra de 3525 indivíduos, o que correspondeu a número igual de colheitas de sangue. Globalmente obteve-se uma amostra de maior dimensão relativamente ao planeado (3304). Uma análise mais detalhada permite concluir a ocorrência de alguns desvios. Assinalando

apenas aqueles que provocaram um saldo negativo de indivíduos estudados, verificou-se que em três distritos, Bragança, Guarda e, particularmente, Porto, concretizou-se uma amostra com menor número de indivíduos relativamente ao planeado; no Quadro III comparam-se as amostras planeadas por distrito com as amostras estudadas. Nos grupos etários dos 2-4, 10-14, 15-19 e 65 e mais anos não se alcançou o número previsto de indivíduos; compara-se no Quadro IV a distribuição dos indivíduos das amostras planeada e estudada por grupo etário, no Quadro V, por sexo, e no Quadro VI por microrganismo.

Quadro III — Comparação entre a amostra planeada e estudada, por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	240	276	36
Beja	56	57	1
Braga	272	418	146
Bragança	56	54	-2
Castelo Branco	72	71	-1
Coimbra	144	155	11
Évora	56	58	2
Faro	120	144	24
Guarda	64	54	-10
Leiria	152	170	18
Lisboa	720	819	99
Portalegre	48	49	1
Porto	592	359	-233
Santarém	152	171	19
Setúbal	256	272	16
Viana do Castelo	88	95	7
Vila Real	80	88	8
Viseu	136	152	16
Desconhecido	0	63	63
Total	3304	3525	221

Quadro IV — Distribuição dos indivíduos das amostras planeada e estudada, por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	413	327	-86
5 – 9	413	435	22
10 – 14	413	402	-11
15 – 19	413	340	-73
20 – 29	413	520	107
30 – 44	413	582	169
45 – 64	413	541	128
65 e +	413	378	-35
Total	3304	3525	221

O número de indivíduos constituintes da amostra foi distribuído igualmente pelos dois sexos.

Quadro V — Comparação entre a amostra planeada e estudada, por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	1652	1406	-246
Feminino	1652	2119	467
Total	3304	3525	

Salientamos que se obteve uma amostra distribuída de forma assimétrica, por sexo, característica que não foi controlada e que poderá resultar da real estrutura da população portuguesa.

Quadro VI — Comparação entre a amostra planeada e estudada, por microrganismo

Microrganismos	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
<i>Bordetella pertussis</i>	1836	1757	-79
<i>Clostridium tetani</i>	1054	1061	7
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1734	1700	-34
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	836	738	-98
Parvovírus B19	2308	2336	28
Vírus citomegalo	3304	2143	-1161
Vírus da hepatite A	1702	1665	-37
Vírus da hepatite B (Ag HBs)	1096	1095	-1
Vírus da hepatite B (Anti-HBs)	1096	1082	-14
Vírus da hepatite B (Anti-HBc)	1096	1051	-45
Vírus da parotidite epidémica	1836	1699	-137
Vírus da poliomielite tipo 1	1096	1133	37
Vírus da poliomielite tipo 2	1096	1133	37
Vírus da poliomielite tipo 3	1096	1133	37
Vírus da rubéola	1444	1391	-53
Vírus do sarampo	836	851	15
Vírus varicela-zoster	1096	1157	61

A comparação entre a amostra planeada e realizada por grupo etário e distrito de residência e por grupo etário e microrganismo consta do Anexo II.

7. Metodologia laboratorial geral para o estudo dos agentes microbianos

A recepção das amostras biológicas foi centralizada no Centro de Virologia e aí se procedeu à separação do soro e sua divisão nas alíquotas tendo em conta o número de amostras serológicas necessárias para cada agente infeccioso, em cada grupo etário e não perdendo a amostra, a sua característica aleatória. Os soros foram mantidos a -20°C e posteriormente separados em alíquotas distribuídas pelos diferentes laboratórios do INSA.

As metodologias laboratoriais utilizadas estão de acordo com o preconizado pela Organização Mundial de Saúde para os microrganismos em estudo, ou tendo por base critérios de positividade definidos por padrões internacionais. Para cada tipo de microrganismo, foi estabelecido o valor que nos permite estabelecer grupos de indivíduos imunes ou susceptíveis, de acordo com o título ou concentração de anticorpos determinado e as metodologias específicas encontram-se descritas no capítulo próprio.

8. Aspectos éticos

A participação no inquérito implicou um esclarecimento prévio, oral e escrito dos participantes ou de *proxy* legalmente admitido e a aceitação formalizou-se através de uma declaração de consentimento informado. Seria efectuada a transmissão de resultados analíticos ao médico indicado pelo utente se esses resultados viessem a carecer de esclarecimento posterior, e se fosse do acordo do participante. Tratou-se de um estudo confidencial, em que apenas se procedia à identificação do soro nos casos cujos resultados merecessem esclarecimento e se para tal existisse consentimento.

9. Codificação, Processamento e Análise dos dados

Procedeu-se à codificação dos distritos de residência assim como das doenças preexistentes e intercorrentes. As doenças foram codificadas através da Classificação Internacional de Doenças, Lesões e Causas de Morte -10ª Revisão.

Os dados colhidos, registados nos instrumentos de notação e os resultados laboratoriais foram objecto das seguintes operações:

— Registo em suporte digital na forma de uma base de dados de Access. Tanto os dados clíni-

cos como os laboratoriais foram sujeitos a dupla digitação realizada por operador específico para esse fim;

— Processo de validação de congruência de dados.

Foi feita a análise descritiva dos dados, centrada essencialmente em frequências absolutas e relativas para cada nível das variáveis de desagregação, assim como os respectivos intervalos de confiança a 95%. A análise estatística foi realizada utilizando o programa de *software* estatístico SPSS 11.01®.

Para efeitos de análise dos dados, para o estudo de alguns microrganismos, foram usados grupos etários mais desagregados do que aqueles preconizados na descrição da população alvo (Ponto 2).

Na construção dos quadros descritivos são usados os símbolos n e N com significados distintos. n significa a frequência absoluta observada da característica em estudo. N é usado nos quadros de “percentagem de positivos” para cada microrganismo, significando o total de observações em que se baseia a proporção apresentada na coluna a seguir.

III — RESULTADOS

Bordetella pertussis (tosse convulsa)
Clostridium tetani (tétano)
Corynebacterium diphtheriae (difteria)
Haemophilus influenzae tipo b (infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b)
Parvovírus B19 (eritema infeccioso)
Vírus citomegalo (infecções por vírus citomegalo)
Vírus da hepatite A (hepatite A)
Vírus da hepatite B (hepatite B)
Vírus da parotidite epidémica (parotidite epidémica)
Vírus da poliomielite (poliomielite)
Vírus da rubéola (rubéola)
Vírus do sarampo (sarampo)
Vírus varicela-zoster (varicela)

Bordetella pertussis

Rita Matos ¹

Maria Alice Rocha ²

Introdução *Bordetella pertussis* é um cocobacilo gram negativo, aeróbio estrito, sem mobilidade, de crescimento lento. Esta bactéria é responsável pela tosse convulsa e pode ser isolada da nasofaringe durante a infecção. A proporção de casos em que há isolamento do agente decresce à medida que a infecção evolui, sendo muito improvável conseguir um isolamento na fase convalescente. É uma doença muito contagiosa, que afecta principalmente as crianças (1).

A principal toxina produzida por este microrganismo (PT - *pertussis toxin*) é composta por 5 subunidades proteicas, é muito potente e é responsável pela maioria dos efeitos sistémicos da doença. Induz a produção de anticorpos (antitoxinas) que podem ser responsáveis pela imunidade prolongada. As antitoxinas, apesar de passarem através da placenta para o feto, não parecem ser em quantidade suficiente para conferir imunidade durante os primeiros meses de vida (2).

Bordetella pertussis produz outras toxinas, como a adenilato ciclase, lipopolissacárido (LPS), toxina dermonecrotica termolabil (HLT), ou citotoxina traqueal (TCT), que são antigénicas mas não conferem protecção (2).

No nosso País, a vacina contra a tosse convulsa foi introduzida no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 1965. No entanto, já era utilizada há muitos anos com uma cobertura vacinal muito pouco satisfatória.

Actualmente, a vacinação contra a tosse convulsa é feita em conjunto com a do tétano e difteria (DTP), utilizando a vacina celular completa – *whole cell*, segundo a seguinte calendarização: 1ª dose aos 2 meses de idade; 2ª dose aos 4 meses; 3ª dose aos 6 meses; 4ª dose aos 18 meses e 5ª dose aos 5-6 anos (3).

A tosse convulsa é uma doença de declaração obrigatória, tendo o número de casos declarados vindo a decrescer desde 1991 (50 casos) até 2 casos em 2001 e 2002 (com um pico observado em 1999/2000 com 34 casos declarados). O decréscimo de incidência desta patologia acompanha a tendência de outras doenças abrangidas pelo PNV, indicando que a vacinação tem sido bem sucedida (4).

Metodologias laboratoriais Apesar da vacinação com este agente estar em uso há muitos anos, não existem métodos fiáveis para avaliar a imunidade. Existem muitas técnicas serológicas utilizadas com sucesso no diagnóstico, mas a sua capacidade para associar o nível de anticorpos e "imunidade", não tem sido satisfatória (2).

Os resultados do método clássico da aglutinação não apresentam correlação com o estado imune já que a vacinação ou mesmo a infecção natural nem sempre resulta na produção de aglutininas.

¹ Assistente da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Unidade de Serologia, Centro de Bacteriologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

² Assessora Superior da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Coordenadora da Unidade de Serologia, Centro de Bacteriologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

Apesar de ser consensual que um título alto está associado à presença de imunidade, o contrário não é verdade. Mesmo com as técnicas mais recentes, não se tem conseguido uma relação entre o título de anticorpos e a presença de imunidade (5).

Neste estudo utilizou-se uma ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) qualitativa, *Bordetella pertussis* ELISA, Genzyme Virotech GmbH.

A técnica ELISA utiliza como antigénio principal a toxina adsorvida na superfície dos poços de uma microplaca, que forma um complexo com os anticorpos. Este complexo é revelado com um anticorpo anti-IgG humana conjugado com peroxidase. Esta enzima, na presença do substrato, (tetrametilbenzidina), cataliza uma reacção que dá origem a um produto com cor, podendo ser doseado espectrofotometricamente.

Apesar de se prever uma baixa correlação entre os resultados obtidos através da técnica ELISA e o nível de anticorpos dos indivíduos, o estudo foi realizado uma vez que proporcionava uma oportunidade de avaliar, a nível nacional, a seroprevalência da *Bordetella pertussis*.

No entanto, os resultados foram muito pouco conclusivos e, dos 1757 indivíduos estudados, 21,5% mostraram ter anticorpos contra *Bordetella pertussis*. Mesmo os indivíduos dos grupos etários mais velhos, que possivelmente sofreram a infecção natural, apresentam níveis de anticorpos muito baixos.

Tendo em consideração que a vacina está incluída no Programa Nacional de Vacinação há 40 anos e que a tosse convulsa, segundo a informação obtida através do sistema das doenças de declaração obrigatória (DDO), é rara no nosso País, esperar-se-ia uma maior proporção de indivíduos com anticorpos a níveis considerados protectores. Assim, optou-se por não fazer a análise destes dados que não se relacionam com as taxas de cobertura vacinal, com a eficácia da vacina e com o número de casos declarados em Portugal.

Em estudos semelhantes, de base populacional verifica-se que, apesar da existência há várias décadas de uma vacina contra a tosse convulsa, a avaliação da imunidade contra este agente infeccioso apresenta problemas particulares.

Na Holanda, por exemplo, a vigilância das doenças infecciosas evitáveis pela vacinação, e em particular a tosse convulsa, é efectuada com base nos dados da notificação obrigatória, nos casos hospitalizados e na avaliação dos casos com diagnóstico laboratorial serológico positivo. Mesmo na presença de um programa de vacinação adequado, observou-se, entre 1996-97, o aumento do número de casos de tosse convulsa (6). Assim, um estudo holandês realizado para avaliar o programa nacional de vacinação, refere que o aumento do número de casos poderá estar associado ao facto das estirpes presentes na população serem antigenicamente diferentes das estirpes vacinais e postulam que a vacina *whole cell* induz a produção de um baixo nível de anticorpos IgG (6). Este mesmo estudo sublinha a dificuldade de relacionar os resultados de serologia com os níveis de protecção da população.

No Inquérito Serológico Nacional realizado em Espanha em 1996, optaram também por não incluir este parâmetro, pelas razões apontadas (7).

Bibliografia

1. Weiss AA. The genus *Bordetella*. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer KH, editors. The Prokaryotes, 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1992. p.3530-43
2. Galazka AM. The immunological basis for immunization series. Module 4: pertussis. Geneva, World Health Organization; 1993. WHO/EPI/GEN/93.14
3. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Programa Nacional de Vacinação. Orientações Técnicas 10. Lisboa: DGS; 2001
4. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Estatísticas: Doenças de Declaração Obrigatória 1998-2002. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, Divisão de Epidemiologia; 2003
5. Charles R, Manclark BD, Burstyn DG. Serological response to *Bordetella pertussis*. In: Rose NR, Friedman H, Fahey JL, editors. Manual of clinical laboratory immunology, 3rd ed. Washington (DC): American Society for Microbiology; 1986. p.408-14
6. Melker H. Seroepidemiology of diphtheriae, tetanus, poliomyelitis and pertussis. Evaluation of the National Immunization Programme in the Netherlands [Thesis]. Wageningen, Wageningen University; 1999
7. Instituto de Salud Carlos III (España). Estudio Seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: CNE. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000

Clostridium tetani

Rita Matos ¹

Maria Alice Rocha ²

Introdução *Clostridium tetani* é um bacilo gram positivo, esporulado e anaeróbio estrito. Encontra-se no solo e, menos frequentemente, no tracto intestinal humano e de outros animais. Produz uma neurotoxina muito poderosa que provoca o tétano (1). Esta toxina (tetanoespasmina) é neurotrópica, migra para o sistema nervoso central e, uma vez ligada ao tecido neural, acumula-se, afectando as sinapses. É muito tóxica, sendo a dose letal estimada para o homem inferior a 2,5 ng/Kg (2).

A tetanoespasmina é um polipeptido constituído por uma cadeia leve e uma pesada e pode ser inactivada com formaldeído, dando origem ao toxoide, que é usado como vacina monovalente ou combinada (DTP - difteria, tétano e pertussis, DT - difteria e tétano, Td - tétano e difteria em dose reduzida e outras). O toxoide induz a formação de anticorpos específicos (antitoxinas) que têm um papel importante na protecção contra a doença.

A imunidade depende da capacidade das antitoxinas neutralizarem a toxina do tétano. Estas pertencem à classe das IgG e passam através da placenta para o feto, conferindo-lhe protecção neonatal (2).

Os sobreviventes de um caso clínico de tétano não ficam protegidos contra posteriores infecções, pelo que devem ser vacinados (2). A imunidade contra a toxina tetânica é apenas induzida pela vacinação, pelo que a presença de anticorpos contra o tétano é aceite como um indicador de cobertura vacinal.

No nosso País, a vacina contra o tétano foi introduzida no PNV (Programa Nacional de Vacinação) em 1965. No entanto, já era utilizada há muito anos com coberturas vacinais muito pouco satisfatórias. Mesmo sem estar incluída no PNV, a vacina era obrigatória desde 1962, em determinadas circunstâncias. A eficácia desta vacina é próxima dos 100%.

Actualmente, a vacinação contra o tétano é feita segundo a seguinte calendarização: 1ª dose aos 2 meses de idade; 2ª dose aos 4 meses; 3ª dose aos 6 meses; 4ª dose aos 18 meses; 5ª dose aos 5-6 anos; 6ª dose aos 10-13 anos e reforços de 10 em 10 anos (3).

Nos últimos 5 anos, 97% dos 90 casos de tétano declarados à Direcção-Geral da Saúde ocorreram nas regiões Norte, Centro e de Lisboa e Vale do Tejo. Durante este período não foi notificado nenhum caso de tétano neonatal. De facto, os casos declarados são todos referentes a indivíduos com idade superior a 45 anos (4). Estes resultados indicam que a vacinação tem sido bem sucedida uma vez que, como referido, a infecção não confere imunidade.

Metodologias laboratoriais Os métodos existentes para detectar antitoxinas em soro humano são vários e os resultados apresentam um elevado grau de fiabilidade. A dose patogénica é inferior à dose imunogénica, pelo que a determinação da antitoxina não constitui um bom método

¹ Assistente da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Unidade de Serologia, Centro de Bacteriologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

² Assessora Superior da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Coordenadora da Unidade de Serologia, Centro de Bacteriologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

de diagnóstico (5). No entanto, há largos anos que se estudam e utilizam métodos *in vivo* e *in vitro* para a detecção da presença desta antitoxina, quer em investigação quer em estudos epidemiológicos (2).

A hemaglutinação passiva tem sido o método escolhido por diversos autores para determinar a concentração de antitoxina em soros humanos (2). Este método utiliza eritrócitos sensibilizados com toxoide tetânico que aglutinam especificamente na presença de antitoxinas. A correlação dos resultados obtidos com a neutralização *in vivo* é relativamente baixa, em especial devido às IgM, que contribuem de forma importante para a aglutinação dos eritrócitos no ensaio *in vitro* mas não intervêm na neutralização da toxina *in vivo*.

O método ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) utiliza como antigénio a toxina do tétano adsorvida na superfície dos poços de uma microplaca, que forma um complexo com os anticorpos. Este complexo é revelado com um anticorpo anti-IgG humana conjugado com peroxidase. Esta enzima, na presença do substrato (tetrametilbenzidina), cataliza uma reacção que dá origem a um produto com cor, podendo ser doseado espectrofotometricamente. O desenvolvimento de cor é proporcional à concentração de anticorpos, utilizando-se para a conversão uma curva de calibração com padrões de concentração conhecida. Neste estudo utilizou-se uma ELISA quantitativa, TETANUS ELISA, *Genzyme Virotech GmbH*.

Foram considerados imunizados todos os indivíduos que apresentaram uma concentração de anticorpos igual ou superior a 0,1 UI/mL, segundo as recomendações do fabricante:

Concentração de anticorpos	Protecção vacinal	Vacinação recomendada
< 0,03	nenhuma	vacinação básica imediata
0.03 – 0.09	não garantida	vacinação de reforço imediata
0.10 – 0.59	existente	vacinação de reforço imediata
0.60 – 1.09	suficiente	controlo no prazo de 5 anos
1.10 – 5.00	a longo tempo	controlo no prazo de 5-10 anos
> 5.00	extremamente elevada	controlo no prazo de 10

Amostragem Para realizar este estudo foi planeada uma amostra com 1054 indivíduos residentes em Portugal Continental, tendo sido efectivamente estudados 1061 indivíduos. Dos indivíduos incluídos no estudo, 414 pertenciam ao sexo masculino (Quadro I).

Quadro I — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	527	414	-113
Feminino	527	647	120
Total	1054	1061	7

A amostra foi distribuída por grupo etário e distrito de residência segundo critérios previamente definidos (Quadro II e Quadro III). No grupo etário dos 2-4 anos foi estudada apenas 70% da amostra planeada e no distrito do Porto foi estudada apenas 60% da amostra planeada.

Quadro II — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	72	52	-20
5 – 9	72	68	-4
10 – 14	72	74	2
15 – 19	72	75	3
20 – 29	137	143	6
30 – 44	137	150	13
45 – 64	246	251	5
65 e +	246	248	2
Total	1054	1061	7

Quadro III — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	76	88	12
Beja	16	19	3
Braga	86	126	40
Bragança	16	17	1
Castelo Branco	24	27	3
Coimbra	46	43	-3
Évora	16	25	9
Faro	40	49	9
Guarda	20	21	1
Leiria	46	40	-6
Lisboa	232	217	-15
Portalegre	16	18	2
Porto	190	115	-75
Santarém	46	61	15
Setúbal	84	80	-4
Viana do Castelo	30	30	0
Vila Real	26	29	3
Viseu	44	42	-2
Desconhecido	0	14	14
Total	1054	1061	7

A distribuição da amostra por grupo etário e distrito de residência é apresentada no Anexo II.

Resultados Dos 1061 indivíduos estudados, 922 (86,9%) mostraram ter imunidade (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) contra o tétano (Quadro IV e Quadro IV a)).

Quadro IV — Distribuição dos indivíduos com resultados positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) ou negativo (concentração de anticorpos IgG $<$ 0,1 UI/mL) para a toxina do tétano

Resultado	n	%
Positivo	922	86,9
Negativo	139	13,1
Total	1061	

Quadro IV a) — Distribuição dos indivíduos por concentração de anticorpos IgG para a toxina do tétano

Resultado	Concentração de anticorpos (UI/mL)	n	%
Negativo	<0.03	139	13,1
	(0.03 - 0.09)	0	0
Positivo	(0.10 - 0.59)	238	22,4
	(0.60 - 1.09)	142	13,4
	(1.10-5.00)	342	32,2
	>5.00	200	18,9
Total		1061	

A percentagem de indivíduos com anticorpos protectores (IgG \geq 0,1 UI/mL) é bastante elevada em ambos os sexos, sendo ligeiramente mais elevada nos indivíduos do sexo masculino (Quadro V).

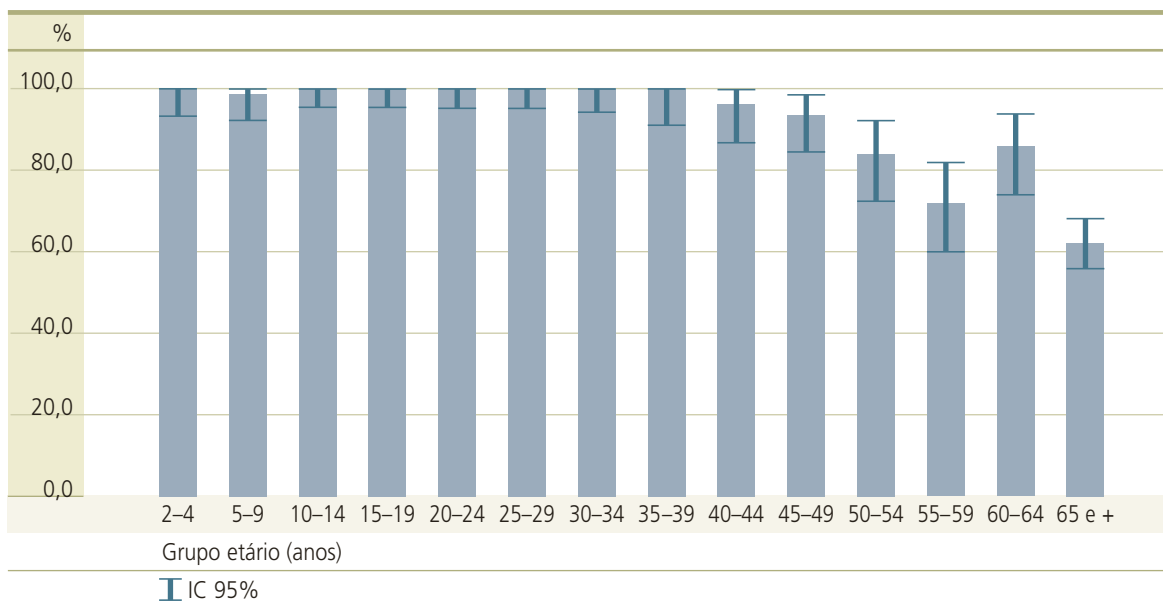
Quadro V — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina do tétano, por sexo

Resultado	N	% Positivos	IC 95%
Masculino	414	88,2	(84,7; 91,1)
Feminino	647	86,1	(83,2; 88,7)
Total	1061		

Nos grupos etários mais baixos (até aos 40 anos) a percentagem de indivíduos com anticorpos protectores contra a toxina do tétano é de praticamente 100%, como pode ser observado no Quadro VI e na Figura 1. Nos grupos etários acima de 40 anos, a proporção de indivíduos com anticorpos protectores decresce, verificando-se que apenas 62% dos indivíduos com mais de 65 anos apresentam imunidade.

Quadro VI — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,1$ UI/mL) para a toxina do tétano, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	52	100,0	(93,2; 100,0)
5 – 9	68	98,5	(92,1; 100,0)
10 – 14	74	100,0	(95,1; 100,0)
15 – 19	75	100,0	(95,2; 100,0)
20 – 24	71	100,0	(94,9; 100,0)
25 – 29	72	100,0	(95,0; 100,0)
30 – 34	61	100,0	(94,1; 100,0)
35 – 39	38	100,0	(90,7; 100,0)
40 – 44	51	96,1	(86,5; 99,5)
45 – 49	62	93,5	(84,3; 98,2)
50 – 54	62	83,9	(72,3; 92,0)
55 – 59	71	71,8	(59,9; 81,9)
60 – 64	56	85,7	(73,8; 93,6)
65 e +	248	62,1	(55,7; 68,2)
Total	1061		

Figura 1 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,1$ UI/mL) para a toxina do tétano, por grupo etário

Quando se analisa a concentração de anticorpos por grupo etário (Quadro VI a)), verifica-se que apenas nos indivíduos acima dos 40 anos se encontram concentrações de anticorpos inferiores a 0,1 UI/mL (excepto no grupo etário dos 5-9 anos, onde foi detectada uma criança com este valor). A concentração de anticorpos IgG contra a toxina do tétano é mais baixa nos indivíduos mais velhos, principalmente no grupo etário com 65 ou mais anos.

Quadro VI a) — Distribuição dos indivíduos por concentração de anticorpos IgG para a toxina do tétano e por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	< 0,03	(0,03-0,09)	(0,10-0,59)	(0,60-1,09)	(1,10-5,00)	>5,00
		UI/mL	UI/mL	UI/mL	UI/mL	UI/mL	UI/mL
		%	%	%	%	%	%
2 – 4	52	0,0	0,0	30,8	30,8	26,9	11,5
5 – 9	68	1,5	0,0	23,5	13,2	35,3	26,5
10 – 14	74	0,0	0,0	6,8	12,2	33,8	47,3
15 – 19	75	0,0	0,0	5,3	14,7	49,3	30,7
20 – 24	71	0,0	0,0	11,3	12,7	53,5	22,5
25 – 29	72	0,0	0,0	6,9	9,7	52,8	30,6
30 – 34	61	0,0	0,0	11,5	11,5	37,7	39,3
35 – 39	38	0,0	0,0	10,5	13,2	44,7	31,6
40 – 44	51	3,9	0,0	27,5	15,7	35,3	17,6
45 – 49	62	6,5	0,0	21,0	17,7	38,7	16,1
50 – 54	62	16,1	0,0	29,0	12,9	27,4	14,5
55 – 59	71	28,2	0,0	25,4	16,9	19,7	9,9
60 – 64	56	14,3	0,0	46,4	12,5	25,0	1,8
65 e +	248	37,9	0,0	33,9	9,3	15,7	3,2
Total	1061						

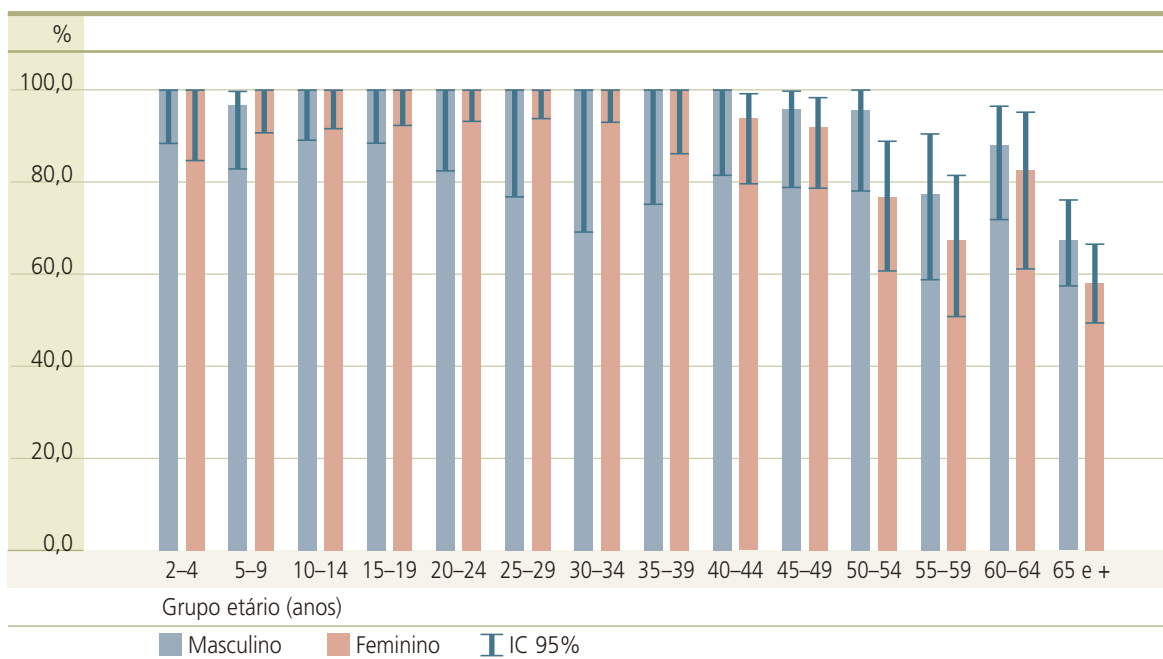
A percentagem de indivíduos com anticorpos protectores contra a toxina do tétano nos diferentes grupos etários, por sexo (Quadro VII, Quadro VIII e Figura 2) é muito semelhante mas, a partir dos 40 anos, é sempre ligeiramente superior nos homens.

Quadro VII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina do tétano, no sexo masculino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	30	100,0	(88,4; 100,0)
5 – 9	30	96,7	(82,8; 99,9)
10 – 14	32	100,0	(89,1; 100,0)
15 – 19	30	100,0	(88,4; 100,0)
20 – 24	19	100,0	(82,4; 100,0)
25 – 29	14	100,0	(76,8; 100,0)
30 – 34	10	100,0	(69,2; 100,0)
35 – 39	13	100,0	(75,3; 100,0)
40 – 44	18	100,0	(81,5; 100,0)
45 – 49	24	95,8	(78,9; 99,9)
50 – 54	23	95,7	(78,1; 99,9)
55 – 59	31	77,4	(58,9; 90,4)
60 – 64	33	87,9	(71,8; 96,6)
65 e +	107	67,3	(57,5; 76,0)
Total	414		

Quadro VIII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,1$ UI/mL) para a toxina do tétano, no sexo feminino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	22	100,0	(84,6; 100,0)
5 – 9	38	100,0	(90,7; 100,0)
10 – 14	42	100,0	(91,6; 100,0)
15 – 19	45	100,0	(92,1; 100,0)
20 – 24	52	100,0	(93,2; 100,0)
25 – 29	58	100,0	(93,8; 100,0)
30 – 34	51	100,0	(93,0; 100,0)
35 – 39	25	100,0	(86,3; 100,0)
40 – 44	33	93,9	(79,8; 99,3)
45 – 49	38	92,1	(78,6; 98,3)
50 – 54	39	76,9	(60,7; 88,9)
55 – 59	40	67,5	(50,9; 81,4)
60 – 64	23	82,6	(61,2; 95,0)
65 e +	141	58,2	(49,6; 66,4)
Total	647		

Figura 2 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,1$ UI/mL) para a toxina do tétano, por sexo e por grupo etário

Os distritos interiores da Região Norte (Bragança e Vila Real) e Centro (Castelo Branco) são os que apresentam menor percentagem de indivíduos imunes contra a toxina do tétano (76,5%, 79,3% e 77,8% respectivamente), como pode ser observado no Quadro IX. No entanto, deve ter-se em atenção os respectivos intervalos de confiança e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

Quadro IX — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina do tétano, por distrito de residência

Distrito	N	% Positivos	IC 95%
Aveiro	88	95,5	(88,8; 98,7)
Beja	19	89,5	(66,9; 98,7)
Braga	126	88,9	(82,1; 93,8)
Bragança	17	76,5	(50,1; 93,2)
Castelo Branco	27	77,8	(57,7; 91,4)
Coimbra	43	83,7	(69,3; 93,2)
Évora	25	92,0	(74,0; 99,0)
Faro	49	79,6	(65,7; 89,8)
Guarda	21	81,0	(58,1; 94,6)
Leiria	40	92,5	(79,6; 98,4)
Lisboa	217	85,3	(79,8; 89,7)
Portalegre	18	94,4	(72,7; 99,9)
Porto	115	81,7	(73,5; 88,3)
Santarém	61	96,7	(88,7; 99,6)
Setúbal	80	83,8	(73,8; 91,1)
Viana do Castelo	30	100,0	(88,4; 100,0)
Vila Real	29	79,3	(60,3; 92,0)
Viseu	42	88,1	(74,4; 96,0)
Desconhecido	14	78,6	(49,2; 95,3)
Total	1061		

A distribuição dos indivíduos com resultado positivo para a toxina do tétano, por distrito e grupo etário encontra-se descrita no Anexo III.

Discussão Continua a demonstrar-se a importância do toxoide tetânico na imunização activa contra o tétano. De facto, foram detectados anticorpos protectores em 86,9% dos indivíduos estudados. Os indivíduos que não estão imunes apresentam concentrações de anticorpos muito baixas e pertencem aos grupos etários acima dos 40 anos.

Nos grupos etários mais baixos (até aos 40 anos) a percentagem de indivíduos com anticorpos protectores contra a toxina do tétano é de cerca de 100% como pode ser observado no Quadro VI e na Figura 1. Estes resultados confirmam a eficácia da vacina em uso e a sua elevada cobertura vacinal.

A partir dos 40 anos, a proporção de indivíduos protegidos decresce, e apenas 62% dos indivíduos com mais de 65 anos apresentam imunidade. Estes resultados estão de acordo com a incidência da doença estimada através da notificação no âmbito do sistema de doenças de declaração obrigatória (DDO), em que os casos declarados nos últimos anos se verificam apenas em indivíduos com mais de 45 anos (4). Por outro lado, a vacina é obrigatória, em certas circunstâncias, desde 1962, e foi incluída no PNV em 1965/66, pelo que, as pessoas com idade inferior a 40 anos foram as mais vacinadas na infância.

A partir dos 40 anos, a proporção de indivíduos com anticorpos protectores contra a toxina do tétano é ligeiramente mais elevada nos indivíduos do sexo masculino, sendo muito elevada em ambos os sexos (Quadro V). A diferença verificada nestes resultados entre os dois sexos poderá ser justificada pela maior oportunidade de vacinação que se verifica no sexo masculino, não só durante o cumprimento do serviço militar, como também noutras políticas de incentivo à vacinação que existem no nosso país (por exemplo, para a renovação de carta de condução aos 65 anos é frequentemente aconselhada a vacina contra o tétano). Por outro lado, os homens estão mais sujeitos a traumatismos do que as mulheres, pelo que recorrem mais aos serviços de urgência onde a vacina contra o tétano lhes pode ser administrada. Os resultados obtidos, por sexo, estão de acordo com o número de casos notificados já que, desde 1999, há mais casos de tétano nas mulheres do que nos homens (4).

Os distritos interiores da Região Norte (Bragança e Vila Real) e Centro (Castelo Branco) apresentam as menores percentagens de indivíduos imunes, como pode ser observado no Quadro IX. Também os casos declarados nos últimos anos (desde 1998 até 2002) registam-se principalmente na Região Norte e Centro do País.

Quando se comparam os resultados obtidos com os do 1.º Inquérito Serológico Nacional realizado há mais de 20 anos (1979/1980), verifica-se uma grande evolução (6). A proporção de indivíduos imunes passou de 77,7% para 86,9%. No estudo feito em 1979/1980, a partir dos 20 anos de idade, a percentagem de indivíduos imunes decrescia, hoje esses mesmos indivíduos têm 40 anos, precisamente o grupo etário a partir do qual a proporção de indivíduos imunes decresce. A avaliar por estes dois estudos, e mantendo-se o esquema vacinal e a cobertura vacinal actuais, podemos prever que daqui a 20 anos os indivíduos susceptíveis terão principalmente mais de 60 anos.

Recorda-se no entanto que, relativamente ao tétano, basta existir um indivíduo não vacinado para que possa ocorrer a doença, pois a forma de transmissão do *Clostridium tetani* não permite imunidade de grupo.

Relativamente ao tétano neonatal, em 1979/1980 ainda havia bastantes casos, e uma elevada percentagem (16,6%) das mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 44 anos não estavam imunes. Apesar de ainda ser possível a ocorrência de casos esporádicos de tétano neonatal, a probabilidade é muito baixa, como de facto se constata uma vez que, desde 1991, foram declarados em Portugal 4 casos, os 2 últimos em 1996.

Os resultados obtidos neste estudo são semelhantes aos de um estudo realizado nos Estados Unidos em 1995, em que se verificou que nas crianças até aos 6 anos, a percentagem de imunes era igual à cobertura da vacina, e que, com a idade as concentrações de anticorpos baixavam, sendo esta tendência mais acentuada a partir dos 40 anos de idade. Também no estudo norte-americano, se verificou que havia uma maior proporção de homens imunes (7).

Em Espanha, verificou-se também que a maioria das crianças se encontravam protegidas e que a percentagem de indivíduos susceptíveis aumentava com a idade. De facto, apenas 54,6% dos indivíduos do grupo etário dos 30-40 anos apresentavam imunidade (8).

Num outro estudo realizado na Alemanha, em Berlim, observou-se também um decréscimo de indivíduos imunes contra a toxina do tétano com o aumento da idade e uma maior percentagem de homens imunizados (9).

A manutenção da concentração de anticorpos é a única forma de evitar uma doença provocada por um agente com as características epidemiológicas (modo de transmissão e reservatório natural) do *Clostridium tetani*. A detecção de grupos populacionais de risco, com concentrações não protectoras de anticorpos, pode alertar para necessidade de alterações na estratégia de vacinação.

Para o controlo do tétano é importante o cumprimento de quatro vertentes: vacinação da população, profilaxia das consequências de feridas potencialmente tetanogénicas, vigilância epidemiológica da doença e monitorização da imunidade.

Bibliografia

1. Sonnenwirth AC. Gram-positive bacilli. In: Frankel S, Reitman S, Sonnenwirth AC, editors. Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis, 7th ed. Saint Louis (MO): The C. V. Mosby Company; 1970. p.1197-232
2. Galazka AM. The immunological basis for immunization series. Module 3: Tetanus. Geneva, World Health Organization; 1993. WHO/EPI/GEN/93.13
3. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Programa Nacional de Vacinação. Orientações Técnicas 10. Lisboa: DGS; 2001
4. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Estatísticas: Doenças de Declaração Obrigatória 1998-2002. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, Divisão de Epidemiologia; 2003
5. Craig JP. Immune response to *Corynebacterium diphtheriae* and *Clostridium tetani*. In: Rose NR, Friedman H, Fahey JL, editors. Manual of clinical laboratory immunology, 3rd ed. Washington (DC): American Society for Microbiology; 1986. p.408-14
6. Carvalho CA. Determinação dos níveis imunitários para o tétano e difteria. Arquivos do Instituto Nacional de Saúde 1983; 8: 19-40
7. Gergen PJ, MacQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in United States. New Engl J Med 1995; 332(12): 761-6
8. Pachon I, Amela C, De Ory F. Age-specific seroprevalence of poliomyelitis, diphtheria and tetanus antibodies in Spain. Epidemiol Infect 2002; 129(3): 535-41
9. Stark K, Schonfeld C, Barg J, Molz B, Vornwald A, Bienzle U. Seroprevalence and determinants of diphtheria, tetanus and poliomyelitis antibodies among adults in Berlin, Germany. Vaccine 1999; 17(7-8): 844-50

Corynebacterium diphtheriae

Rita Matos ¹

Maria Alice Rocha ²

Introdução *Corynebacterium diphtheriae* é um bacilo gram positivo, pleomorfo, não esporulado, sem mobilidade e anaeróbio facultativo. É mantido na população humana por portadores assintomáticos nos quais *C. diphtheriae* pode ser isolado na orofaringe ou pele. Algumas estirpes (toxinogénicas) produzem uma toxina que é responsável pela difteria (1). Estas estirpes encontram-se infectadas com um bacteriófago específico, sem o qual perdem a sua capacidade de produzir toxina (2).

A difteria é transmitida de pessoa para pessoa, com um período de incubação de 2 a 5 dias. Afecta a faringe, laringe e nariz, tendo por vezes manifestações cutâneas (principalmente nos países em desenvolvimento). A laringite pode ser muito grave, enquanto que a infecção nasal pode ser ligeira ou crónica. Em estados mais avançados, a doença pode evoluir para uma miocardite ou alterações no sistema motor periférico. A taxa de letalidade é de 5-10% (2).

A toxina diftérica é um polipéptido que pode ser inactivado com formaldeído ou pelo calor, dando origem ao toxoide, que é usado como vacina monovalente ou combinada (DTP-difteria, tétano e pertussis, DT-difteria e tétano, Td-tétano e difteria em dose reduzida e outras). A toxina induz a formação de anticorpos específicos (antitoxinas) que têm um papel importante na protecção contra esta doença. A imunidade depende da capacidade destas antitoxinas neutralizarem a toxina diftérica. As antitoxinas pertencem à classe das IgG e passam através da placenta para o feto, conferindo imunidade passiva ao recém-nascido durante os primeiros meses de vida (3).

No nosso País, a vacina contra a difteria foi introduzida no PNV (Programa Nacional de Vacinação) em 1965. No entanto, já era utilizada há muito anos, com coberturas muito pouco satisfatórias, estando disponibilizada no País desde a década de 1940 e tornando-se obrigatória, em certas circunstâncias, em 1962.

Actualmente, a vacinação contra a difteria é feita segundo a seguinte calendarização: 1ª dose aos 2 meses de idade; 2ª dose aos 4 meses; 3ª dose aos 6 meses; 4ª dose aos 18 meses; 5ª dose aos 5-6 anos, uma dose reduzida de reforço aos 10-13 anos e, desde 2001, reforços (dose reduzida) de 10 em 10 anos (4). De acordo com os dados do fabricante, a vacina apresenta uma eficácia de 95%.

Esta doença é de declaração obrigatória, não havendo casos declarados desde 1993 (1 caso em 1989 e 3 em 1992) (5). Estes factos indicam que a vacinação tem sido bem sucedida.

O risco de reemergência de difteria em Portugal, à semelhança ao de outros países da União Europeia, está ligado à capacidade de diagnóstico rápido de casos importados da doença e controlo da sua potencial disseminação na comunidade. Este risco está associado à entrada de populações emigrantes provenientes de zonas onde a difteria é endémica.

¹ Assistente da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Unidade de Serologia, Centro de Bacteriologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

² Assessora Superior da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Coordenadora da Unidade de Serologia, Centro de Bacteriologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

Metodologias laboratoriais Existem vários métodos para detectar antitoxinas em soro humano, mas de uma maneira geral, não são usados em diagnóstico devido à evolução rápida e grave da doença, que exige uma acção imediata. Por outro lado, nalguns casos, a dose patogénica é inferior à dose imunogénica, pelo que a determinação da antitoxina poderá não constituir um bom método de diagnóstico. No entanto, há largos anos que se estudam e utilizam métodos *in vivo* e *in vitro* para a detecção desta antitoxina, tanto em investigação como em estudos epidemiológicos (3).

A hemaglutinação passiva tem sido o método escolhido por diversos autores para determinar o título de antitoxina diftérica em soros humanos. Este método utiliza eritrócitos sensibilizados com toxoide que aglutinam especificamente na presença de antitoxinas. A correlação dos resultados obtidos com a neutralização *in vivo* é relativamente baixa, principalmente nos casos de títulos baixos (3).

A técnica ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) utiliza como antígeno a toxina absorvida na superfície dos poços de uma microplaca, que forma um complexo com os anticorpos. Este complexo é revelado com um anticorpo anti-IgG humana conjugado com peroxidase. Esta enzima, na presença do substrato (tetrametilbenzidina), cataliza uma reacção que dá origem a um produto com cor, podendo ser doseado espectrofotometricamente. O desenvolvimento de cor é proporcional à concentração de anticorpos, utilizando-se para a conversão uma curva de calibração com padrões de concentração conhecida.

Neste estudo utilizou-se uma ELISA quantitativa, DIPHTHERIAE ELISA, *Genzyme Virotech* GmbH. Foram considerados como imunes todos os indivíduos com um título igual ou superior a 0,1 UI/mL, segundo as recomendações do fabricante:

Concentração de anticorpos (UI/mL)	Vacinação recomendada
< 0,1	Vacinação básica imediata
0,1 - 0,9	Vacinação de reforço imediata
1,0 - 1,4	Vacinação de reforço dentro de 5 anos
1,5 - 2,0	Vacinação de reforço dentro de 7 anos
> 2,0	Vacinação de reforço dentro de 10 anos

Amostragem Para realizar este estudo foi planeada uma amostra com 1734 indivíduos residentes em Portugal Continental, tendo sido efectivamente estudados 1700 indivíduos. Dos indivíduos incluídos no estudo, 647 pertenciam ao sexo masculino (Quadro I).

Quadro I — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	867	647	-220
Feminino	867	1053	186
Total	1734	1700	-34

A amostra foi distribuída por grupo etário e distrito de residência segundo critérios previamente definidos (Quadros II e III). No grupo etário dos 2-4 anos foi estudada apenas 66% da amostra planeada e no distrito do Porto foi estudada apenas 60% da amostra planeada.

Quadro II — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	145	95	-50
5 – 9	145	116	-29
10 – 14	145	138	-7
15 – 19	145	164	19
20 – 29	331	349	18
30 – 44	331	336	5
45 – 64	246	267	21
65 e +	246	235	-11
Total	1734	1700	-34

Quadro III — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	128	146	18
Beja	28	29	1
Braga	142	195	53
Bragança	28	30	2
Castelo Branco	36	34	-2
Coimbra	74	85	11
Évora	28	30	2
Faro	62	58	-4
Guarda	34	36	2
Leiria	80	91	11
Lisboa	380	361	-19
Portalegre	26	32	6
Porto	310	162	-148
Santarém	80	90	10
Setúbal	134	126	-8
Viana do Castelo	48	56	8
Vila Real	44	51	7
Viseu	72	65	-7
Desconhecido	0	23	23
Total	1734	1700	-34

A distribuição da amostra por grupo etário e por residência é apresentada no Anexo II.

Resultados Dos 1700 indivíduos estudados, 1117 (65,7%) mostraram ter imunidade (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a difteria (Quadro IV).

Quadro IV — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo ou negativo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL ou concentração de anticorpos IgG $<$ 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria

Resultado	n	%
Positivo	1117	65,7
Negativo	583	34,3
Total	1700	

Observando o Quadro IV a), verifica-se que a grande maioria de indivíduos imunizados possui um título de anticorpos relativamente baixo.

Quadro IV a) — Distribuição dos indivíduos por concentração de anticorpos IgG para a toxina da difteria

Resultado	Concentração de anticorpos (UI/mL)	n	%
Negativo	<0,1	583	34,3
Positivo	(0,1-0,9)	916	53,9
	(1,0-1,4)	37	2,2
	(1,5-2,0)	21	1,2
	>2,0	143	8,4
Total		1700	

A percentagem de indivíduos com anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL para a toxina da difteria é ligeiramente mais elevada nos indivíduos do sexo masculino, sendo superior a 60% em ambos os sexos (Quadro V).

Quadro V — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria, por sexo

Sexo	N	% Positivos	IC 95%
Masculino	647	73,3	(69,7; 76,6)
Feminino	1053	61,1	(58,0; 64,0)
Total	1700		

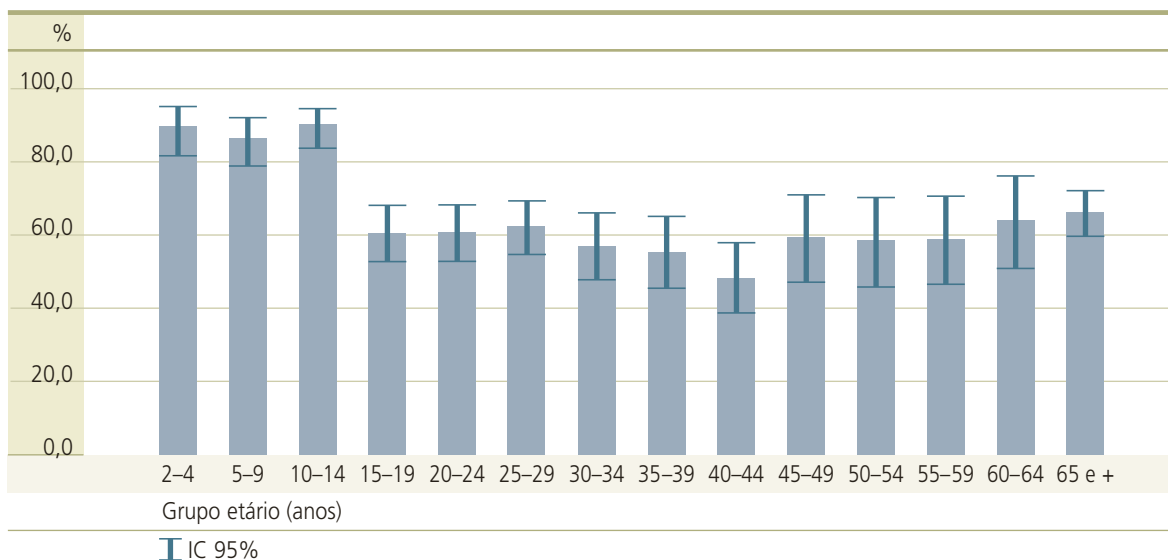
Nos grupos etários mais baixos (até aos 14 anos) a proporção de indivíduos com anticorpos protectores para a toxina da difteria é bastante elevada (superior a 85%), como pode ser observado

no Quadro VI e na Figura 1. A partir desse grupo etário, a percentagem de indivíduos com anticorpos protectores começa a decrescer, e no grupo etário dos 40-44 anos atinge os 48,2%. No grupo etário dos 65 ou mais anos, 66,0% dos indivíduos estão imunes.

Quadro VI — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,1$ UI/mL) para a toxina da difteria, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	95	89,5	(81,5; 94,8)
5 – 9	116	86,2	(78,6; 91,9)
10 – 14	138	89,9	(83,6; 94,3)
15 – 19	164	60,4	(52,4; 67,9)
20 – 24	167	60,5	(52,6; 67,9)
25 – 29	182	62,1	(54,6; 69,2)
30 – 34	121	57,0	(47,7; 66,0)
35 – 39	105	55,2	(45,2; 65,0)
40 – 44	110	48,2	(38,6; 57,9)
45 – 49	71	59,2	(46,8; 70,7)
50 – 54	67	58,2	(45,5; 70,2)
55 – 59	68	58,8	(46,2; 70,6)
60 – 64	61	63,9	(50,6; 75,8)
65 e +	235	66,0	(59,5; 72,0)
Total	1700		

Figura 1 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,1$ UI/mL) para a toxina da difteria, por grupo etário

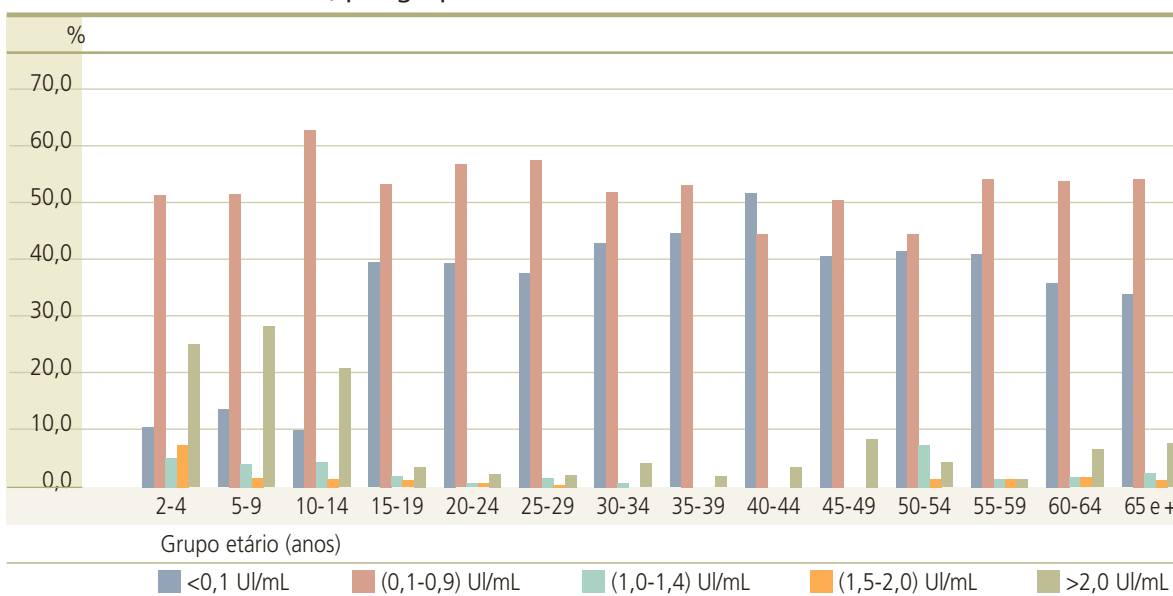


Quando se observa o Quadro VI a) e a Figura 1a), verifica-se que é nos grupos etários mais baixos que a concentração de anticorpos é mais elevada. A percentagem de crianças com títulos >2,0 UI/mL apresenta o valor mais elevado no grupo etário dos 5-9 anos. No grupo etário 10-14 anos a percentagem de crianças com concentrações elevadas é menor do que nos grupos precedentes. Nos grupos etários seguintes a percentagem de indivíduos com concentração >2,0 UI/mL é sempre muito reduzida, não sendo superior a 8,5%.

Quadro VI a) — Distribuição dos indivíduos por concentração de anticorpos IgG para a toxina da difteria, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	< 0,1	(0,1-0,9)	(1,0-1,4)	(1,5-2,0)	>2,0
		UI/mL	UI/mL	UI/mL	UI/mL	UI/mL
		%	%	%	%	%
2 – 4	95	10,5	51,6	5,3	7,4	25,3
5 – 9	116	13,8	51,7	4,3	1,7	28,4
10 – 14	138	10,1	63,0	4,3	1,4	21,0
15 – 19	164	39,6	53,7	1,8	1,2	3,7
20 – 24	167	39,5	56,9	0,6	0,6	2,4
25 – 29	182	37,9	57,7	1,6	0,5	2,2
30 – 34	121	43,0	52,1	0,8	0,0	4,1
35 – 39	105	44,8	53,3	0,0	0,0	1,9
40 – 44	110	51,8	44,5	0,0	0,0	3,6
45 – 49	71	40,8	50,7	0,0	0,0	8,5
50 – 54	67	41,8	44,8	7,5	1,5	4,5
55 – 59	68	41,2	54,4	1,5	1,5	1,5
60 – 64	61	36,1	54,1	1,6	1,6	6,6
65 e +	235	34,0	54,5	2,6	1,3	7,7
Total	1700					

Figura 1 a) — Distribuição dos indivíduos por concentração de anticorpos IgG para a toxina da difteria, por grupo etário



Quando se observa a distribuição dos indivíduos com anticorpos protectores contra a toxina da difteria nos diferentes grupos etários e por sexo (Quadro VII, Quadro VIII e Figura 2), verifica-se que a mesma é quase sempre superior nos homens, principalmente nos grupos etários entre os 30 e os 49 anos.

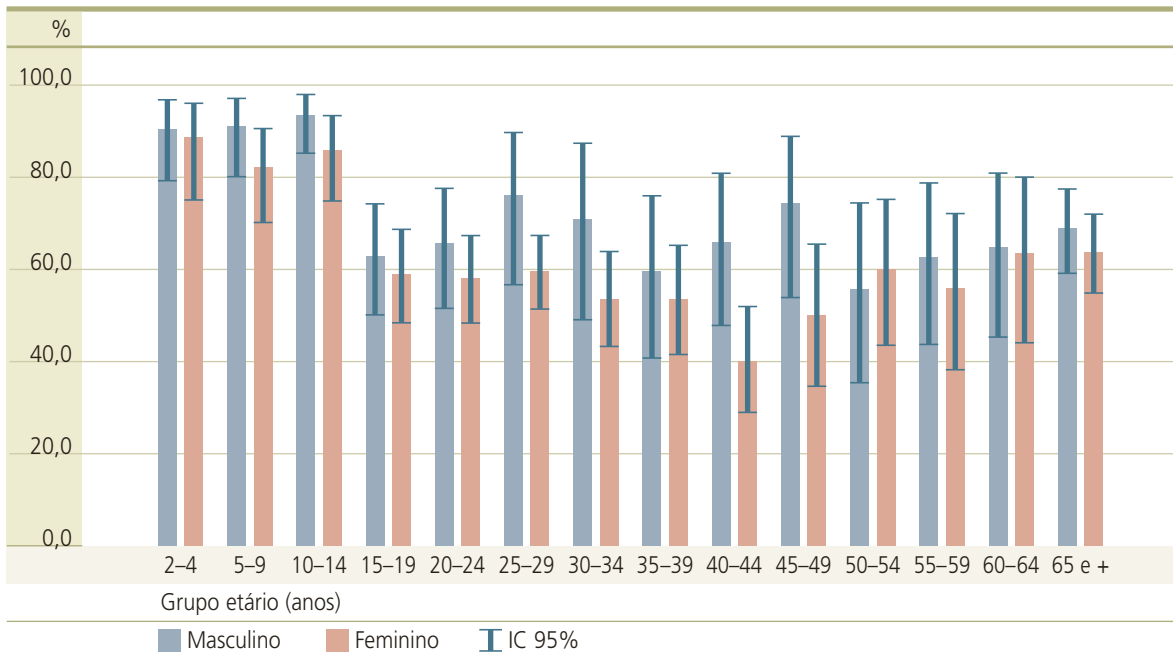
Quadro VII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria, no sexo masculino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	52	90,4	(79,0; 96,8)
5 – 9	55	90,9	(80,0; 97,0)
10 – 14	75	93,3	(85,1; 97,8)
15 – 19	67	62,7	(50,0; 74,2)
20 – 24	55	65,5	(51,4; 77,8)
25 – 29	29	75,9	(56,5; 89,7)
30 – 34	24	70,8	(48,9; 87,4)
35 – 39	32	59,4	(40,6; 76,3)
40 – 44	35	65,7	(47,8; 80,9)
45 – 49	27	74,1	(53,7; 88,9)
50 – 54	27	55,6	(35,3; 74,5)
55 – 59	32	62,5	(43,7; 78,9)
60 – 64	31	64,5	(45,4; 80,8)
65 e +	106	68,9	(59,1; 77,5)
Total	647		

Quadro VIII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria, no sexo feminino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	43	88,4	(74,9; 96,1)
5 – 9	61	82,0	(70,0; 90,6)
10 – 14	63	85,7	(74,6; 93,3)
15 – 19	97	58,8	(48,3; 68,7)
20 – 24	112	58,0	(48,3; 67,3)
25 – 29	153	59,5	(51,3; 67,3)
30 – 34	97	53,6	(43,2; 63,8)
35 – 39	73	53,4	(41,4; 65,2)
40 – 44	75	40,0	(28,9; 52,0)
45 – 49	44	50,0	(34,6; 65,4)
50 – 54	40	60,0	(43,3; 75,1)
55 – 59	36	55,6	(38,1; 72,1)
60 – 64	30	63,3	(43,9; 80,1)
65 e +	129	63,6	(54,6; 71,9)
Total	1053		

Figura 2 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria, por grupo etário e por sexo

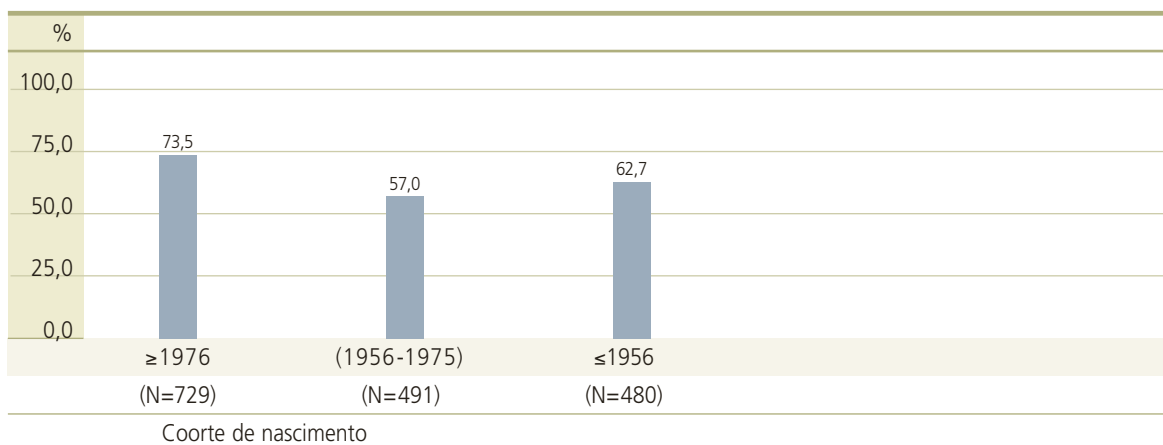


A proporção de indivíduos com anticorpos protectores contra a toxina da difteria é ligeiramente diferente nas várias regiões do País. O distrito de Évora é o que apresenta a maior percentagem de indivíduos imunes (90%) e o de Portalegre o que apresenta a menor percentagem de indivíduos imunes (43,8%) (Quadro IX). Esta diferença verifica-se principalmente nos adultos, como pode ser observado no Anexo III onde se apresenta um Quadro que mostra a distribuição de indivíduos com anticorpos protectores contra a difteria por grupo etário e por distrito de residência. No entanto, deve ter-se em atenção os respectivos intervalos de confiança e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

Quadro IX — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,1$ UI/mL) para a toxina da difteria, por distrito de residência

Distrito	N	% Positivos	IC 95%
Aveiro	146	86,3	(79,6; 91,4)
Beja	29	79,3	(60,3; 92,0)
Braga	195	81,0	(74,8; 86,3)
Bragança	30	80,0	(61,4; 92,3)
Castelo Branco	34	73,5	(55,6; 87,1)
Coimbra	85	81,2	(71,2; 88,8)
Évora	30	90,0	(73,5; 97,9)
Faro	58	81,0	(68,6; 90,1)
Guarda	36	83,3	(67,2; 93,6)
Leiria	91	84,6	(75,5; 91,3)
Lisboa	361	51,5	(46,2; 56,8)
Portalegre	32	43,8	(26,4; 62,3)
Porto	162	48,1	(40,2; 56,1)
Santarém	90	48,9	(38,2; 59,7)
Setúbal	126	59,5	(50,4; 68,2)
Viana do Castelo	56	66,1	(52,2; 78,2)
Vila Real	51	58,8	(44,2; 72,4)
Viseu	65	46,2	(33,7; 59,0)
Desconhecido	23	73,9	(51,6; 89,8)
Total	1700		

As diferentes proporções de indivíduos com anticorpos protectores podem ser também observadas na Figura 3, que agrupa os indivíduos em coortes segundo o ano do seu nascimento, de acordo com a história da vacinação em Portugal. Verifica-se que a primeira coorte (nascidos durante ou depois de 1976) e a última (nascidos antes de 1956) apresentam percentagem de indivíduos imunes mais altas e na coorte intermédia há uma menor percentagem de pessoas imunes.

Figura 3 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,1$ UI/mL) para a toxina da difteria, por coorte de nascimento

Discussão Dos 1700 indivíduos estudados, 65,7% mostraram ter imunidade para a difteria (Quadro IV). Apesar de os títulos de anticorpos anti-toxina diftérica serem suficientes para conferir protecção, a grande maioria de indivíduos imunes possui um título de anticorpos relativamente baixo.

Nos grupos etários mais baixos (até aos 14 anos) a proporção de indivíduos com anticorpos protectores contra a toxina da difteria é bastante elevada (superior a 85%), como pode ser observado no Quadro VI e na Figura 1. A partir desse grupo etário, a proporção de indivíduos com anticorpos protectores decresce até ao grupo etário dos 40-44 anos, voltando a subir nos indivíduos mais velhos, em que o número de pessoas imunes aumenta.

Desde 1993 que não há casos declarados de difteria, pelo que se poderia esperar níveis mais elevados de imunidade em todos os grupos etários. No entanto, a vacinação está a ser efectiva, já que os grupos etários até aos 14 anos apresentam elevadas percentagens de indivíduos imunes, concordantes com a cobertura vacinal e a eficácia da vacina.

De facto, quando se observa o Quadro VI a) e a Figura 1 a), verifica-se que é precisamente nos grupos etários mais baixos que os valores da concentração de anticorpos são mais elevados. Também se observa um pico no título $>2,0$ UI/mL no grupo etário dos 5-9 anos, que corresponderá ao reforço da vacina feito aos 5-6 anos. Nos grupos etários seguintes a percentagem de indivíduos com anticorpos protectores é, de um modo geral, inferior a 60%, mas a proporção de indivíduos com título de anticorpos IgG superior a 2,0 UI/mL é sempre muito reduzida, nunca ultrapassando os 8,5%.

A subida da proporção de indivíduos imunes nos grupos etários mais velhos poderá ter a ver com indivíduos que não foram vacinados (a vacina só foi introduzida no PNV em 1965) mas que tiveram contacto com o microrganismo.

Este facto pode ser melhor observado na análise da Figura 3, que agrupa os indivíduos segundo o ano do seu nascimento. Os indivíduos agrupados na coorte dos que nasceram durante ou depois de 1976 foram devidamente vacinados e já não estiveram expostos a surtos de difteria em Portugal, pelo que os anticorpos detectados serão essencialmente devidos à vacinação. Na coorte de nascimento entre 1956 e 1975, grande parte dos indivíduos terão sido vacinados, mas ainda havia alguns surtos de difteria, pelo que se poderá verificar uma situação mista de indivíduos com anticorpos induzidos pela vacina e indivíduos com anticorpos induzidos pelo contacto com o microrganismo. Na terceira coorte, a mais velha, a proporção de indivíduos vacinados é muito baixa e a presença de anticorpos dever-se-á principalmente à infecção natural. O que se verifica é que a primeira e última coortes apresentam percentagens de indivíduos imunes mais altas e na coorte intermédia há uma menor percentagem de pessoas imunes, o que está de acordo com o esperado.

Como o reforço na vacinação de 10 em 10 anos com uma dose reduzida só foi introduzido no PNV em 2001, poucos indivíduos o terão recebido e o seu reflexo não pode ainda ser apreciado neste estudo. No entanto, estes resultados confirmam a eficácia da vacina em uso e sugerem que

os reforços de 10 em 10 anos permitirão aumentar as percentagens de indivíduos imunes nos grupos etários mais velhos, à semelhança do que acontece no caso do tétano.

Desde 1979-80, data do 1º Inquérito Serológico Nacional, que o perfil serológico da população sofreu algumas alterações para melhor, analisando os dados de então e utilizando o limite de protecção aceite actualmente de 0,1 UI/mL. De facto, nessa altura a susceptibilidade da população (avaliada por parâmetros serológicos) aproximava-se de 82% e agora situa-se em 35%, verificando-se que nas crianças e jovens até aos 14 anos a imunidade passou de cerca de 25% para cerca de 88% e que, nos adultos com mais de 20 anos, se situa agora perto dos 60% (com algumas variações conforme o grupo etário), sendo na altura de 10% (6). Esta evolução demonstra, no nosso País, a eficácia da vacinação contra este microrganismo e reflecte-se no decréscimo da incidência da doença (5).

Num estudo realizado em Espanha, país com uma história vacinal muito semelhante à nossa, a seroprevalência situou-se acima dos 95% nas crianças até aos 9 anos, para depois decrescer gradualmente com a idade até aos 32,3% no grupo etário dos 30-39 anos (7). Num outro estudo realizado em França, detectou-se que 73,5% dos indivíduos com menos de 40 anos estavam protegidos, e com a idade, a proporção de indivíduos imunes diminuía, pelo que somente 33% dos indivíduos com mais de 65 anos estavam protegidos. À semelhança do detectado em Portugal, neste estudo também se observou que a proporção de homens imunes era superior à das mulheres (8).

Estes resultados vêm confirmar a importância da vacinação para o controlo da difteria. A monitorização periódica dos títulos de anticorpos da população, realizada em estudos como este, é importante para o conhecimento desta doença em Portugal. Com a rápida movimentação de pessoas, é crucial que as populações onde doenças como a difteria foram controladas ou eliminadas, mantenham títulos de anticorpos protectores, para evitar casos esporádicos da doença ou surtos. A detecção de grupos populacionais em risco, com títulos de anticorpos não protectores, pode alertar para a necessidade de alterações na estratégia de vacinação que evite o ressurgimento da doença.

Para o controlo e eliminação da difteria é essencial o cumprimento de três vertentes: vacinação da população, vigilância epidemiológica da doença e monitorização da imunidade.

Bibliografia

1. Sonnenwirth AC. Gram-positive bacilli. In: Frankel S, Reitman S, Sonnenwirth AC, editors. *Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis*, 7th ed. Saint Louis (MO): The C. V. Mosby Company; 1970. p.1197-232
2. Galazka AM. The immunological basis for immunization series. Module 2: Diphtheria. Geneva, World Health Organization; 1993. WHO/EPI/GEN/93.12
3. Craig JP. Immune response to *Corynebacterium diphtheriae* and *Clostridium tetani*. In: Rose NR, Friedman H, Fahey JL, editors. *Manual of clinical laboratory immunology*, 3rd ed. Washington (DC): American Society for Microbiology; 1986. p.408-14

4. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Programa Nacional de Vacinação. Orientações Técnicas 10. Lisboa: DGS; 2001
5. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Estatísticas: Doenças de Declaração Obrigatória 1989-1993. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, Divisão de Epidemiologia; 1995
6. Carvalho CA. Determinação dos níveis imunitários para o tétano e difteria. Arquivos do Instituto Nacional de Saúde 1983; 8: 19-40
7. Instituto de Salud Carlos III (España). Estudio Seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: CNE. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000
8. Ballereau F, Schrive I, Fisch A, Speich M, Laurichesse H, Tournade S, et al. A multicentre serosurvey on diphtheria immunity in a French population of 1004 subjects. Eur J Epidemiol 1998; 14(5): 499-503

Haemophilus influenzae tipo b

Maria Alice Rocha ¹

Rita Matos ²

Introdução *Haemophilus influenzae* é um pequeno bacilo gram negativo, anaeróbio facultativo, sem mobilidade (1). Dentro desta espécie existem estirpes capsuladas e não capsuladas. Mais de 95% das doenças invasivas provocadas por *Haemophilus influenzae* (meningite, epiglotite, celulite, pneumonia, septicemia ou artrite séptica) são causadas por estirpes capsuladas do tipo b (Hib). A maioria dos casos ocorre em crianças com menos de 5 anos. Os anticorpos contra o polissacárido capsular conferem protecção e a maioria dos adultos tem títulos de anticorpos protectores. Algumas crianças, apesar de susceptíveis, não adoecem, tornando-se portadoras. Os outros 5 tipos capsulados de *Haemophilus influenzae*, bem como as estirpes não capsuladas (que fazem parte da flora nasal) estão muito raramente associadas a casos de doença sistémica. No entanto, estas últimas são frequentemente associadas a doença localizada, como otite média, sinusite e bronquite crónica (2).

Esta bactéria tem pelo menos 3 componentes de superfície altamente imunogénicos para humanos: o polissacárido da cápsula, as proteínas externas de membrana e o lipopolissacárido. Na resposta imunitária, são produzidos anticorpos contra estes 3 componentes, sendo a maior parte dos testes serológicos orientados para detectar anticorpos contra o polissacárido da cápsula (3).

No nosso País, a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b foi introduzida no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 2000. No entanto, desde 1996 que a cobertura vacinal era elevada.

Actualmente, a vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b é feita segundo a seguinte calendarização: 1ª dose aos 2 meses de idade; 2ª dose aos 4 meses; 3ª dose aos 6 meses e a 4ª dose entre os 15 e os 18 meses (4).

A infecção por este agente é de declaração obrigatória desde 1999, sendo os casos de meningite a *Haemophilus influenzae* objecto de declaração própria. Os dados disponíveis, referentes aos anos de 1992 a 1994, permitem estimar uma média de 150 casos de doença invasiva por ano, em que cerca de 70% seriam meningites (5). Desde 1999 até 2002 foram notificados 30 casos de doença invasiva e 38 casos de meningite.

É interessante verificar que enquanto as meningites ocorrem essencialmente nos grupos etários mais baixos, as outras patologias distribuem-se por todos os grupos etários. A diminuição dos casos de doença invasiva (incluindo a meningite) por *Haemophilus influenzae* principalmente nos primeiros 4 anos de vida, indicia o efeito da vacinação (6).

Metodologia laboratorial Têm sido desenvolvidos vários tipos de metodologias para detectar anticorpos anti-polissacárido da cápsula, em humanos. A hemaglutinação passiva é um teste rápido, económico e fácil de executar, mas por ser pouco sensível só é adequado para detectar anticorpos em adultos (3).

¹ Assessora Superior da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Coordenadora da Unidade de Serologia, Centro de Bacteriologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

² Assistente da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Unidade de Serologia, Centro de Bacteriologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

A imunofluorescência indirecta (IFI) é um método sensível, que permite detectar anticorpos IgG, IgA ou IgM. Neste método, o antígeno, fixado na superfície de uma lâmina de vidro, forma um complexo com os anticorpos presentes no soro. Este complexo é revelado com um anticorpo anti-IgG humana conjugado com isotiocianato de fluoresceína. A visualização é feita num microscópio de fluorescência.

Neste estudo, utilizou-se uma técnica de IFI, Biognost *Haemophilus influenzae* IgG IFI, Bios GmbH. Considerou-se que um título de anticorpos IgG igual ou superior a 1:128 é suficiente para conferir imunidade.

Amostragem Para realizar este estudo foi planeada uma amostra com 836 indivíduos residentes em Portugal Continental, tendo sido efectivamente estudados 738 indivíduos. Dos indivíduos incluídos no estudo, 308 pertenciam ao sexo masculino (Quadro I).

Quadro I — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	418	308	-110
Feminino	418	430	12
Total	836	738	-98

A amostra foi distribuída por grupo etário e distrito de residência segundo critérios pré-definidos (Quadro II e III). No distrito do Porto foi estudada apenas 60% da amostra planeada.

Quadro II — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	137	108	-29
5 – 9	137	108	-29
10 – 14	137	122	-15
15 – 19	137	113	-24
20 – 29	72	74	2
30 – 44	72	74	2
45 – 64	72	60	-12
65 e +	72	79	7
Total	836	738	-98

Quadro III — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	60	60	0
Beja	12	13	1
Braga	68	95	27
Bragança	12	11	-1
Castelo Branco	20	16	-4
Coimbra	36	30	-6
Évora	12	8	-4
Faro	32	33	1
Guarda	16	17	1
Leiria	36	35	-1
Lisboa	184	158	-26
Portalegre	12	15	3
Porto	152	60	-92
Santarém	36	32	-4
Setúbal	68	53	-15
Viana do Castelo	24	30	6
Vila Real	20	23	3
Viseu	36	39	3
Desconhecido	0	10	10
Total	836	738	-98

A distribuição da amostra por grupo etário e por distrito de residência está apresentada no Anexo II.

Resultados Dos 738 indivíduos estudados, 453 (61,4%) mostraram ter imunidade (título de anticorpos IgG \geq 1:128) contra *Haemophilus influenzae* do tipo b (Quadro IV).

Quadro IV — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) ou negativo (concentração de anticorpos IgG $<$ 1:128) para *Haemophilus influenzae* tipo b

Resultado	n	%
Positivo	453	61,4
Negativo	285	38,6
Total	738	

A percentagem de indivíduos com anticorpos protectores contra *Haemophilus influenzae* tipo b é muito semelhante em ambos os sexos (Quadro V).

Quadro V — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para *Haemophilus influenzae* tipo b, por sexo

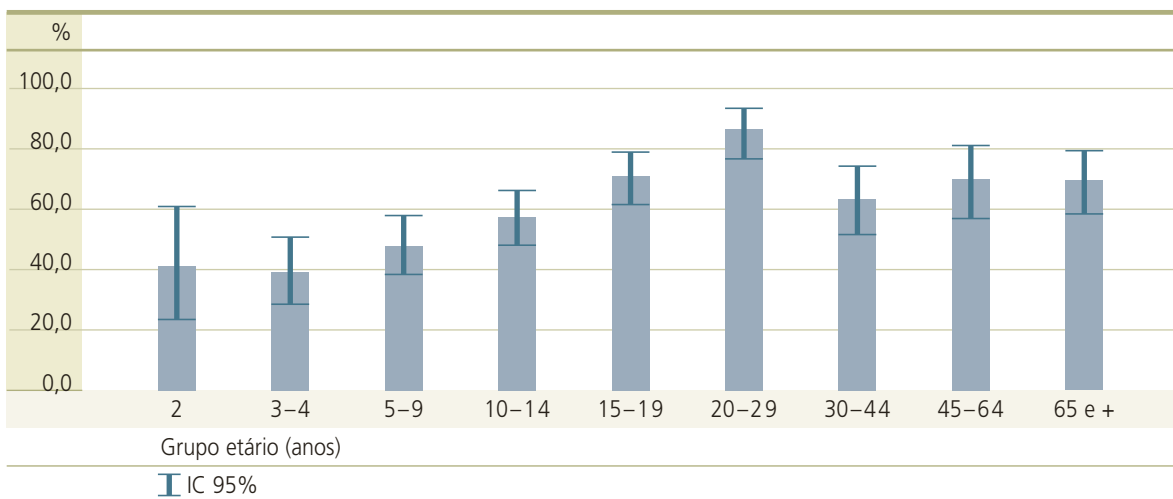
Resultado	N	% Positivos	IC 95%
Masculino	308	61,7	(56,0; 67,1)
Feminino	430	61,2	(56,4; 65,8)
Total	738		

A percentagem de indivíduos com anticorpos protectores contra *Haemophilus influenzae* tipo b aumenta com a idade, atingindo o valor máximo no grupo etário dos 20-29 anos, em que 86,5% da população está protegida. Depois, verifica-se um decréscimo para valores próximos dos 70% nos grupos etários seguintes (Quadro VI e Figura 1).

Quadro VI — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para *Haemophilus influenzae* tipo b, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2	29	41,4	(23,5; 61,1)
3 – 4	79	39,2	(28,4; 50,9)
5 – 9	108	48,1	(38,4; 58,0)
10 – 14	122	57,4	(48,1; 66,3)
15 – 19	113	70,8	(61,5; 79,0)
20 – 29	74	86,5	(76,5; 93,3)
30 – 44	74	63,5	(51,5; 74,4)
45 – 64	60	70,0	(56,8; 81,2)
65 e +	79	69,6	(58,2; 79,5)
Total	738		

Figura 1 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para *Haemophilus influenzae* tipo b, por grupo etário



Quando se observa a percentagem de indivíduos com anticorpos protectores contra *Haemophilus influenzae* tipo b nos diferentes grupos etários e por sexo (Quadro VII, Quadro VIII e Figura 2), verifica-se que na maioria dos grupos etários a proporção de indivíduos imunes é superior nos homens, excepto nos grupos etários dos 15 aos 29 e dos 65 ou mais anos. No grupo etário dos 45 aos 64 anos a diferença é muito pronunciada (89,3% nos homens e 53,1% nas mulheres).

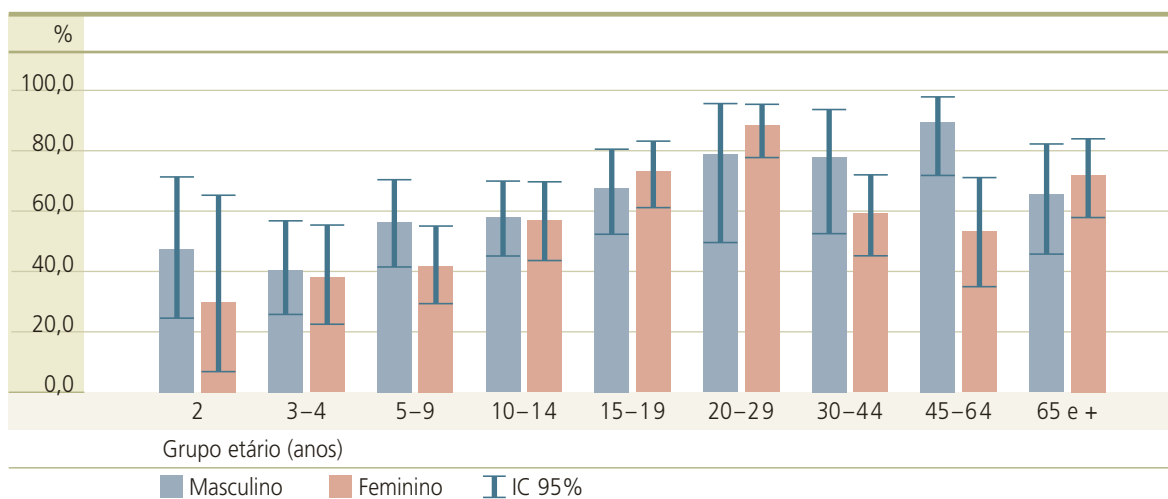
Quadro VII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para *Haemophilus influenzae* tipo b, no sexo masculino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2	19	47,4	(24,4; 71,1)
3 – 4	42	40,5	(25,6; 56,7)
5 – 9	48	56,3	(41,2; 70,5)
10 – 14	64	57,8	(44,8; 70,1)
15 – 19	46	67,4	(52,0; 80,5)
20 – 29	14	78,6	(49,2; 95,3)
30 – 44	18	77,8	(52,4; 93,6)
45 – 64	28	89,3	(71,8; 97,7)
65 e +	29	65,5	(45,7; 82,1)
Total	308		

Quadro VIII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para *Haemophilus influenzae* tipo b, no sexo feminino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2	10	30,0	(6,7; 65,2)
3 – 4	37	37,8	(22,5; 55,2)
5 – 9	60	41,7	(29,1; 55,1)
10 – 14	58	56,9	(43,2; 69,8)
15 – 19	67	73,1	(60,9; 83,2)
20 – 29	60	88,3	(77,4; 95,2)
30 – 44	56	58,9	(45,0; 71,9)
45 – 64	32	53,1	(34,7; 70,9)
65 e +	50	72,0	(57,5; 83,8)
Total	430		

Figura 2 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para *Haemophilus influenzae* tipo b, por sexo e por grupo etário



A percentagem de indivíduos com anticorpos protectores contra *Haemophilus influenzae* tipo b nos diferentes distritos de residência é bastante heterogénea, variando entre 40,0% em Aveiro e 90,0% em Viana do Castelo (Quadro IX). No entanto, deve ter-se em atenção o intervalo de confiança e a distribuição por grupo etário da amostra estudada.

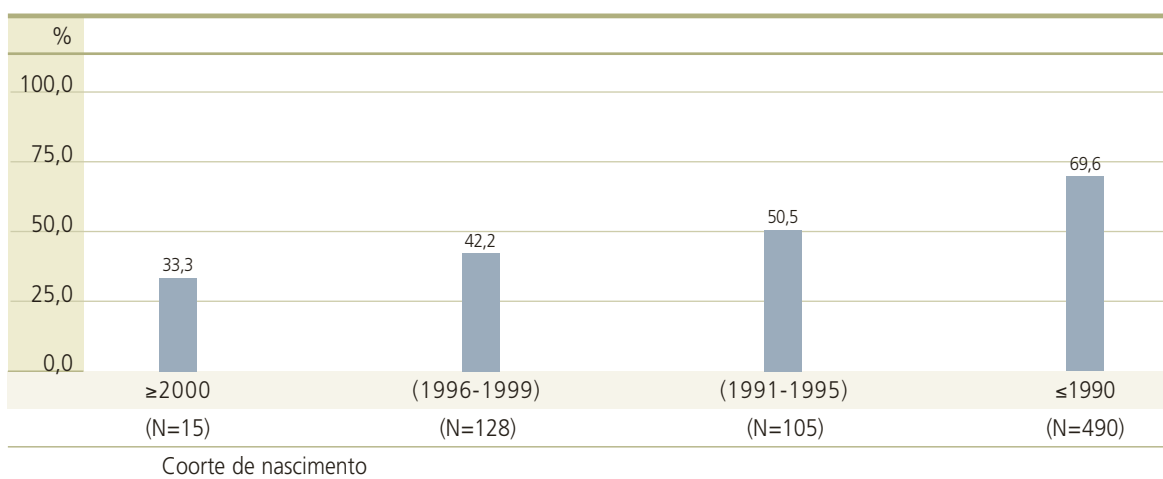
Quadro IX — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para *Haemophilus influenzae* tipo b, por distrito de residência

Distrito	N	% Positivos	IC 95%
Aveiro	60	40,0	(27,6; 53,5)
Beja	13	53,8	(25,1; 80,8)
Braga	95	49,5	(39,1; 59,9)
Bragança	11	63,6	(30,8; 89,1)
Castelo Branco	16	56,3	(29,9; 80,2)
Coimbra	30	56,7	(37,4; 74,5)
Évora	8	75,0	(34,9; 96,8)
Faro	33	72,7	(54,5; 86,7)
Guarda	17	52,9	(27,8; 77,0)
Leiria	35	51,4	(34,0; 68,6)
Lisboa	158	62,0	(54,0; 69,6)
Portalegre	15	53,3	(26,6; 78,7)
Porto	60	73,3	(60,3; 83,9)
Santarém	32	75,0	(56,6; 88,5)
Setúbal	53	58,5	(44,1; 71,9)
Viana do Castelo	30	90,0	(73,5; 97,9)
Vila Real	23	87,0	(66,4; 97,2)
Viseu	39	61,5	(44,6; 76,6)
Desconhecido	10	90,0	(55,5; 99,7)
Total	738		

A distribuição dos indivíduos com resultado positivo para *Haemophilus influenzae* tipo b, por grupo etário e distrito de residência encontra-se no Anexo III.

As diferentes proporções de indivíduos com anticorpos protectores podem ser também observadas na Figura 3, que agrupa os indivíduos em coortes segundo o ano do seu nascimento, de acordo com a história da vacinação em Portugal. Verifica-se que a percentagem de indivíduos com anticorpos protectores é menor nos indivíduos que nasceram durante ou depois do ano 2000, atingindo um valor máximo nos indivíduos que nasceram durante ou antes de 1990.

Figura 3 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG $\geq 0,1$ UI/mL) para *Haemophilus influenzae* tipo b, por coorte de nascimento



Discussão Foi evidenciada imunidade para o *Haemophilus influenzae* tipo b em 61,4% dos 738 indivíduos estudados. A percentagem de indivíduos com anticorpos protectores contra *Haemophilus influenzae* tipo b aumenta com a idade a partir dos 2 anos até ao grupo etário dos 20-29 anos em que 86,5% da população está protegida. Depois, decresce para um valor cerca dos 70%. O valor máximo atingido naquele grupo etário (20-29 anos) poderá ser justificado em termos geracionais.

Na globalidade, a percentagem de indivíduos com anticorpos protectores contra *Haemophilus influenzae* tipo b é muito semelhante em ambos os sexos, o que corresponde ao esperado tendo em conta o modo de transmissão deste microrganismo. No entanto, quando se analisa a proporção de indivíduos com anticorpos protectores contra *Haemophilus influenzae* tipo b nos diferentes grupos etários por sexo (Quadro VII, Quadro VIII e Figura 2), verifica-se que na maioria dos grupos etários a percentagem de indivíduos imunes é superior nos homens do que nas mulheres, excepto nos grupos etários dos 15-19, dos 20-29 e dos 65 ou mais anos. No grupo etário dos 45 aos 64 anos a diferença é muito pronunciada (89,3% nos homens e 53,1% nas mulheres).

A amostra em estudo deve ser discutida tendo em consideração que é constituída por várias subamostras com características distintas. A Figura 3 agrupa os indivíduos estudados em coortes

segundo o ano do seu nascimento, de acordo com a história da vacinação em Portugal. A primeira coorte (a mais nova) é constituída por crianças que foram vacinadas no primeiro e segundo anos de vida através do PNV, com uma cobertura muito elevada. Na segunda coorte estão agrupadas crianças que não foram abrangidas pelo PNV, mas que foram em grande parte vacinadas na infância por iniciativa do médico assistente, num esquema semelhante ao que veio a ser posteriormente instituído. Na terceira coorte algumas crianças tomaram uma dose única da vacina já entre os 3 e os 5 anos, prescrita pelo médico assistente. Esta coorte é constituída por um conjunto de indivíduos vacinados e não vacinados. Na última coorte (a mais velha) estão agrupados os indivíduos que não foram vacinados na infância e cujos anticorpos são devidos ao contacto com o agente bacteriano.

Verifica-se que a percentagem de indivíduos com anticorpos protectores é menor nas coortes de indivíduos já abrangidos pela vacinação, atingindo um valor máximo nos indivíduos que nasceram durante ou antes de 1990 e portanto não vacinados.

A última dose desta vacina é dada às crianças entre os 15 e os 18 meses. De acordo com o descrito na literatura, seis meses após a vacinação completa os títulos de anticorpos descem muito. As vacinas conjugadas, como a que é utilizada em Portugal, induzem uma resposta imunitária do tipo linfócitos T dependente, que não origina uma grande subida dos títulos de anticorpos, conferindo contudo imunidade. Alguns autores admitem que após a vacinação com vacina conjugada o nível de anticorpos é inferior ao induzido por vacinas polissacáridas. Por estes motivos, os títulos podem permanecer baixos, apesar de existir protecção activa (7, 8).

Num estudo semelhante, realizado na Holanda, numa população vacinada, entre 90 a 100% das crianças até aos 2 anos apresentavam títulos protectores (o esquema vacinal é aos 2, 4, 6 e 11 meses). A partir dessa idade, a percentagem de indivíduos protegidos baixava para os 80%, não se notando aos 10 anos diferenças entre os vacinados e os não vacinados (9).

Num outro estudo realizado em crianças finlandesas, comparando crianças vacinadas (4 doses entre os 3 e os 18 meses) com crianças da mesma idade não vacinadas, verificou-se que as crianças com 2 anos vacinadas apresentavam títulos muito altos (o que não se verificava nas não vacinadas), mas que aos 3 anos os títulos decresciam abruptamente, para aos 10 anos já serem muito semelhantes aos das crianças não vacinadas (10). Os resultados não são comparáveis porque as metodologias utilizadas não foram as mesmas, mas mostram que relativamente pouco tempo após a vacinação os níveis de anticorpos circulantes baixam para valores abaixo do limite considerado como protector. A resposta imunitária à infecção natural e à vacinação é consideravelmente diferente.

O método laboratorial escolhido para este estudo é, dentro dos disponíveis, o mais adequado, sensível e específico para a detecção de anticorpos produzidos pelo contacto com *Haemophilus influenzae* do tipo b. No entanto, a capacidade do método para a detecção dos anticorpos induzidos pela vacinação parece ser menos eficaz.

A eficácia da vacina parece inquestionável tendo em conta a diminuição do número de casos declarados nas estatísticas das doenças de declaração obrigatória (6). De facto, a diminuição do

número de casos declarados indica claramente que a vacina está a ser eficaz e que mesmo antes de ser incluída no PNV a cobertura era já considerável.

As patologias causadas por *Haemophilus influenzae* têm características próprias, e a existência de portadores assintomáticos pode indiciar uma resposta imunitária diferente da de outras bactérias e, não havendo outros estudos no nosso País, quer serológicos, quer bacteriológicos em termos de caracterização dos portadores assintomáticos, os resultados do presente estudo requerem uma interpretação prudente. No entanto, estes mesmos factores reforçam a importância de prosseguir com a monitorização serológica desta infecção, já que com a introdução da vacina o perfil serológico da população será certamente diferente daqui a alguns anos.

Bibliografia

1. Sonnenwirth AC. Gram-negative bacilli, vibrios, and spirilla. In: Frankel S, Reitman S, Sonnenwirth AC, editors. Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis, 7th ed. Saint Louis (MO): The C. V. Mosby Company; 1970. p.1269-352
2. Hoiseth SK. The genus *Haemophilus*. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer KH, editors. The Prokaryotes, 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1992. p.3304-30
3. Insel R, Anderson P. *Haemophilus influenzae* type b: Assays for the capsular polysaccharide and for the antipolysaccharide antibody. In: Rose NR, Friedman H, Fahey JL, editors. Manual of clinical laboratory immunology, 3rd ed. Washington (DC): American Society for Microbiology; 1986. p.379-84
4. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Programa Nacional de Vacinação. Orientações Técnicas 10. Lisboa: DGS; 2001
5. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). *Haemophilus influenzae* tipo b: casos internados nos principais hospitais portugueses de Janeiro de 1992 a 30 de Setembro de 1994. DSSP, DGS, Fev. 1995. (Dados não publicados)
6. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Estatísticas: Doenças de Declaração Obrigatória 1998-2002. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, Divisão de Epidemiologia; 2003
7. Van den Hof S, De Melker HE, Berbers GAM, Van Spaendonck MAEC. Antibodies to *Haemophilus influenzae* serotype b in the Netherlands a few years after the introduction of routine vaccination. Clin Infect Dis 2001; 32: 2-8
8. Käyhty H. Difficulties in establishing a serological correlate of protection after immunization with *Haemophilus influenzae* conjugate vaccines [Review]. Biologicals 1994; 22(4): 397-402
9. De Melker HE, Van den Hof S, Berbers GAM, Van Spaendonck MAEC. Evaluation of the national immunization programme in the Netherlands: immunity to diphtheria, tetanus, poliomyelitis, measles, mumps, rubella and *Haemophilus influenzae* type b. Vaccine 2003; 21: 716-20
10. Mäkelä PH, Käyhty H, Leino T, Auranen K, Peltola H, Ekström N, Eskola J. Long term persistence of immunity after immunization with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. Vaccine 2003; 22: 287-92

Parvovírus B19

Paula Palminha ¹
Marina Rocha Pité ²
Sílvia Lopo ³

Introdução O Parvovirus B19 pertence à família *Parvoviridae*, é o único vírus desta família que infecta o Homem constituindo, dos agentes virais patogénicos, o estruturalmente mais simples. Tem uma distribuição mundial e o Homem é o único reservatório conhecido (1).

A infecção por este vírus é frequente e produz doença benigna que se apresenta em surtos, sobretudo nos meses de Inverno e Primavera (2). A forma mais comum de transmissão do Parvovírus B19 é por via respiratória (2). No entanto, a transmissão vertical (mãe-filho) ou parentérica pode igualmente ocorrer (3,4).

Em indivíduos imunocompetentes a infecção pelo Parvovírus B19 é assintomática em cerca de 20 a 30% dos casos ou pode traduzir-se num eritema infeccioso (5ª doença), especialmente em crianças (2). O eritema infeccioso pode apresentar-se clinicamente semelhante ao da rubéola e ao de outras doenças exantemáticas requerendo testes laboratoriais para diagnóstico diferencial (3). A infecção por este vírus em adultos é mais complexa, podendo estar associada a manifestações reumáticas, sobretudo em mulheres.

Em indivíduos com alterações hematológicas (anemia falciforme, esferocitose ou talassémia) em que, o curto tempo de vida dos eritrócitos é compensado por uma acelerada eritropoiese, a infecção pelo Parvovírus B19 pode causar uma crise aplástica, que pode variar de transitória a fatal. Em doentes imunodeprimidos, a infecção pode tornar-se persistente originando uma interrupção prolongada da eritropoiese e, conseqüentemente, anemia grave (1).

Em mulheres grávidas a infecção pelo Parvovírus B19 pode resultar em aborto espontâneo, hidropsia fetal ou morte fetal intrauterina (3).

O desenvolvimento de uma vacina contra o Parvovírus B19 tem sido dificultado pela impossibilidade em obter grandes quantidades de partículas virais, uma vez que não existe linha celular apropriada para a replicação deste vírus em larga escala e elevadas quantidades de proteínas recombinantes da cápside viral têm um efeito letal em linhas celulares ou em células transfectadas (5). Por outro lado, a obtenção de partículas virais a partir de indivíduos infectados é igualmente difícil, uma vez que a sintomatologia só aparece após a supressão da virémia e antes do aparecimento dos anticorpos.

Actualmente encontra-se em fase de ensaio clínico uma vacina recombinante. Esta é composta pelas duas proteínas da cápside viral (VP1 e VP2) expressas simultaneamente em células de insecto (*Spodoptera frugiperda*) transfectadas por dois baculovirus (5). As proteínas VP1 e VP2 ligam-se por si só formando partículas (*virus-like particles*) semelhantes ao Parvovirus B19. A proteína VP1 possui os epítotos neutralizantes, tendo sido demonstrada como a mais imunogénica, podendo

¹ Assistente Principal de Saúde da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Coordenadora da Unidade de Herpesvírus e Rubéola, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

² Bolseira do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

³ Assistente da carreira de Investigação, Unidade de Herpesvírus e Rubéola, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

ser usada directamente ou combinada com outros antigénios, de forma a produzir vacinas poli-valentes (5).

A vacina foi administrada a um grupo de 24 voluntários e demonstrou ser segura, bem tolerada e imunogénica. Todos os voluntários seroconverteram, desenvolvendo anticorpos neutralizantes com títulos serológicos adequados (5).

Considera-se que os indivíduos imunodeprimidos, com alterações imunológicas e as mulheres em idade fértil sem evidência de infecção antiga por Parvovirus B19, serão possivelmente os grupos alvo para a administração desta vacina. Assim sendo, e tendo em conta o seu possível licenciamento, é de todo o interesse saber a prevalência da infecção por este vírus na população portuguesa.

Metodologias laboratoriais A determinação de imunoglobulinas G (IgG) anti-Parvovírus B19 foi efectuada pela técnica imunoenzimática *Enzyme Immunoassay* (EIA), utilizando reagentes comerciais, e foi executada de acordo com as instruções do fabricante.

A técnica EIA é um método imunoenzimático *sandwich*, em 3 etapas, com a formação no final de um composto corado. Todo o método é manual utilizando para o efeito uma microplaca com 96 poços sensibilizados com antigénio recombinante (VP2) que corresponde a uma das duas proteínas estruturais que formam a cápside viral.

Após diluição, as alíquotas de soro são incubadas nos poços da microplaca, o que origina a fixação dos anticorpos IgG anti-Parvovírus B19, se presentes na amostra biológica, ao antigénio aí existente, dando origem à formação do complexo antigénio-anticorpo. Uma primeira lavagem permite eliminar os componentes não fixados.

Uma segunda incubação é então efectuada com uma imunoglobulina anti-IgG humana, marcada com o enzima peroxidase, que se liga ao complexo anteriormente formado, sendo seguida de uma segunda lavagem.

Durante a etapa final todo o complexo é detectado pela adição do composto de revelação, o substrato tetrametilbenzidina que, ao ser catalisado pelo enzima, dá origem à formação de um produto corado. Após adição de uma solução de paragem da reacção enzimática, consegue-se no final um produto estável, cuja intensidade de cor desenvolvida é lida espectrofotometricamente a 450 nm com 630 nm como referência de comprimento de onda. O valor da densidade óptica obtida é proporcional à concentração de anticorpos presentes na amostra.

Os resultados são validados relativamente aos critérios de controlo de qualidade definidos pelo fabricante. A média dos valores de absorvância do controlo positivo deve ser superior ou igual a 0,8; a média dos valores de absorvância do controlo negativo deve ser inferior ou igual a 0,15 e também deve ser inferior ao valor do *cut-off* multiplicado por 0,9. O ensaio só é validado se se verificarem ambas as condições. A presença ou ausência de anticorpos IgG é determinada em

relação a um valor de referência calculado (*cut-off*) e específico para cada ensaio realizado. O valor do *cut-off* é calculado multiplicando a média dos valores da absorvância do controlo positivo por uma constante específica para cada lote de reagentes e indicado pelo fabricante.

Os estudos de sensibilidade e especificidade realizados, utilizaram um painel de soros positivos e negativos bem caracterizados pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) em Atlanta, utilizando o antigénio nativo e apresentaram valores de 100% para ambos os parâmetros mencionados.

Amostragem A amostra planeada para a determinação do nível de imunoglobulinas G (IgG) para o Parvovirus B19 foi de 2308 indivíduos, de ambos os sexos e de diferentes grupos etários dos 18 distritos de Portugal Continental (Quadros I, II). O parâmetro (E-P) representa a diferença entre a amostra estudada e a planeada.

Quadro I — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	1154	944	-210
Feminino	1154	1392	238
Total	2308	2336	28

Quadro II — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	246	237	-9
5 – 9	246	238	-8
10 – 14	246	263	17
15 – 19	246	261	15
20 – 29	331	344	13
30 – 44	331	337	6
45 – 64	331	332	1
65 e +	331	324	-7
Total	2308	2336	28

Como se pode observar, foram analisados mais 28 indivíduos do que estava planeado. Contudo, verifica-se que foram estudados menos 210 indivíduos do sexo masculino do que estava inicialmente previsto.

Relativamente à amostra planeada para cada distrito, houve um défice de 2 indivíduos no distrito da Guarda, 49 no distrito de Lisboa e 156 no do Porto (Quadro III).

Quadro III — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	168	198	30
Beja	40	44	4
Braga	188	271	83
Bragança	40	47	7
Castelo Branco	48	52	4
Coimbra	100	103	3
Évora	40	49	9
Faro	84	85	1
Guarda	44	42	-2
Leiria	104	113	9
Lisboa	504	455	-49
Portalegre	36	33	-3
Porto	412	256	-156
Santarém	104	117	13
Setúbal	180	188	8
Viana do Castelo	64	71	7
Vila Real	56	61	5
Viseu	96	111	15
Desconhecido	0	40	40
Total	2308	2336	28

O quadro referente à distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário segundo o distrito de residência encontra-se em anexo (Anexo II).

Resultados Dos 2336 indivíduos estudados, 1346 (57,6%) apresentavam anticorpos IgG para o Parvovírus B19 e em 990 (42,4%) verificou-se a ausência dos anticorpos referidos (Quadro IV).

Quadro IV — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (> que o *cut-off*) e negativo (\leq que o *cut-off*) para o Parvovírus B19

Anticorpos IgG	n	%
Positivo	1346	57,6
Negativo	990	42,4
Total	2336	

Em relação à distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por sexo verifica-se que 55,1% dos indivíduos do sexo masculino e 59,3% do sexo feminino possuíam anticorpos IgG para o Parvovirus B19 (Quadro V).

Quadro V — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovírus B19, por sexo

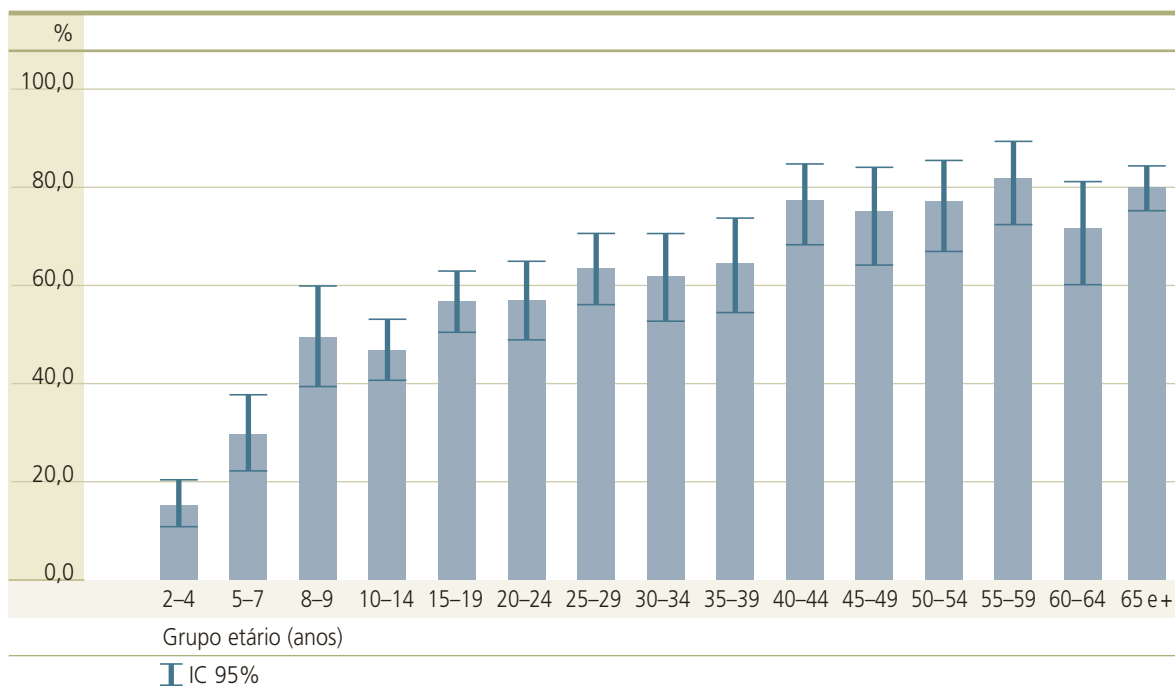
Sexo	N	% Positivos	IC 95%
Masculino	944	55,1	(51,8; 58,3)
Feminino	1392	59,3	(56,6; 61,9)
Total	2336		

Da distribuição do número de indivíduos com resultado positivo, por grupo etário, verifica-se que a partir do grupo etário dos 15 aos 19 anos a percentagem de indivíduos seropositivos é superior a 56%, apresentando valores entre 56,7% e 81,8%. Nos grupos etários mais baixos, 15,2% dos indivíduos entre os 2 e os 4 anos apresentavam anticorpos, aumentando para 29,5% entre os 5 e os 7 anos e para 49,5% entre os 8 e os 9 anos, valor que decresce ligeiramente para 46,8% entre os 10 e 14 anos (Quadro VI, Figura 1).

Quadro VI — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovírus B19, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	237	15,2	(10,9; 20,4)
5 – 7	139	29,5	(22,1; 37,8)
8 – 9	99	49,5	(39,3; 59,7)
10 – 14	263	46,8	(40,6; 53,0)
15 – 19	261	56,7	(50,5; 62,8)
20 – 24	158	57,0	(48,9; 64,8)
25 – 29	186	63,4	(56,1; 70,4)
30 – 34	123	61,8	(52,6; 70,4)
35 – 39	104	64,4	(54,4; 73,6)
40 – 44	110	77,3	(68,3; 84,7)
45 – 49	80	75,0	(64,1; 84,0)
50 – 54	87	77,0	(66,8; 85,4)
55 – 59	88	81,8	(72,2; 89,2)
60 – 64	77	71,4	(60,0; 81,2)
65 e +	324	79,9	(75,2; 84,2)
Total	2336		

Figura 1 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovírus B19, por grupo etário



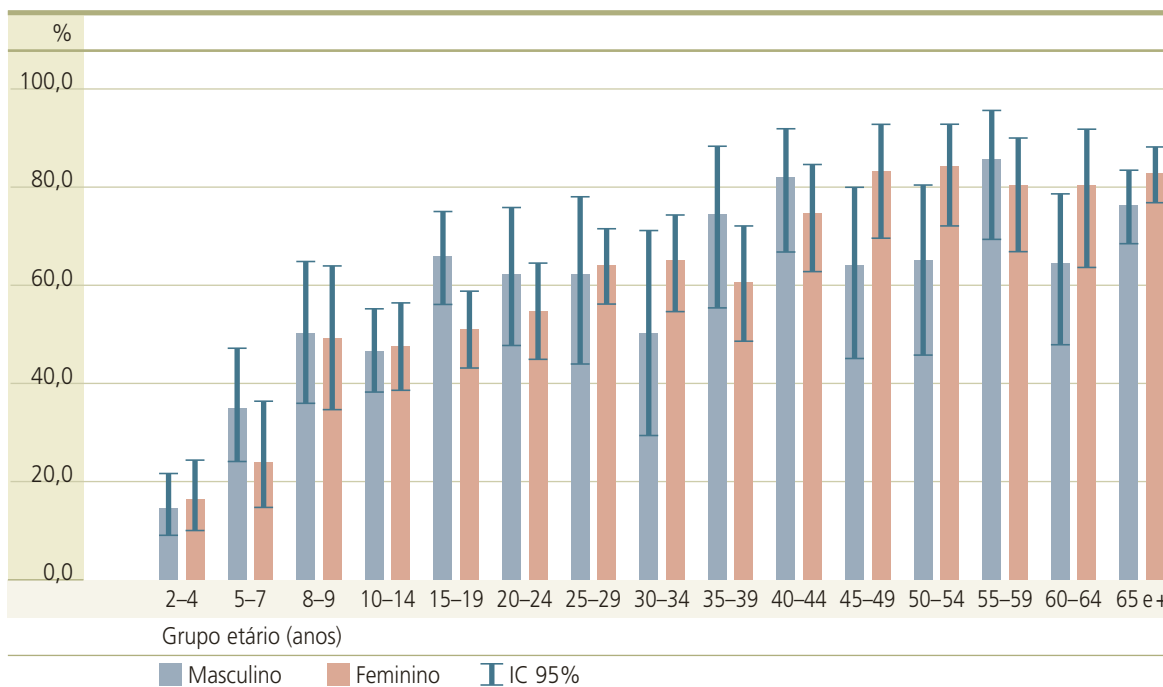
A percentagem de indivíduos do sexo masculino e feminino com resultado positivo por grupo etário pode ser observada nos Quadros VII e VIII e na Figura 2.

Quadro VII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovírus B19, no sexo masculino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	126	14,3	(8,7; 21,6)
5 – 7	72	34,7	(23,9; 46,9)
8 – 9	50	50,0	(35,5; 64,5)
10 – 14	136	46,3	(37,7; 55,1)
15 – 19	105	65,7	(55,8; 74,7)
20 – 24	50	62,0	(47,2; 75,3)
25 – 29	34	61,8	(43,6; 77,8)
30 – 34	24	50,0	(29,1; 70,9)
35 – 39	31	74,2	(55,4; 88,1)
40 – 44	43	81,4	(66,6; 91,6)
45 – 49	33	63,6	(45,1; 79,6)
50 – 54	31	64,5	(45,4; 80,8)
55 – 59	34	85,3	(68,9; 95,0)
60 – 64	42	64,3	(48,0; 78,4)
65 e +	133	75,9	(67,8; 82,9)
Total	944		

Quadro VIII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovirus B19, no sexo feminino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	111	16,2	(9,9; 24,4)
5 – 7	67	23,9	(14,3; 35,9)
8 – 9	49	49,0	(34,4; 63,7)
10 – 14	127	47,2	(38,3; 56,3)
15 – 19	156	50,6	(42,5; 58,7)
20 – 24	108	54,6	(44,8; 64,2)
25 – 29	152	63,8	(55,6; 71,4)
30 – 34	99	64,6	(54,4; 74,0)
35 – 39	73	60,3	(48,1; 71,5)
40 – 44	67	74,6	(62,5; 84,5)
45 – 49	47	83,0	(69,2; 92,4)
50 – 54	56	83,9	(71,7; 92,4)
55 – 59	54	79,6	(66,5; 89,4)
60 – 64	35	80,0	(63,1; 91,6)
65 e +	191	82,7	(76,6; 87,8)
Total	1392		

Figura 2 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovirus B19, por grupo etário e sexo

Da distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por distrito de residência verifica-se que dos 18 distritos analisados, 17 apresentaram percentagens iguais ou superiores a 50%. As

maiores percentagens de indivíduos com resultado positivo situam-se no distrito de Braga e Viana do Castelo com 68,3% e 66,2% respectivamente e a menor no Porto 48,5% (Quadro IX). No entanto, deve ter-se em atenção os respectivos intervalos de confiança e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

Quadro IX — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovírus B19, por distrito de residência

Distrito	N	% Positivos	IC 95%
Aveiro	198	50,0	(42,8; 57,2)
Beja	44	50,0	(34,6; 65,4)
Braga	271	68,3	(62,4; 73,8)
Bragança	47	59,6	(44,3; 73,6)
Castelo Branco	52	51,9	(37,6; 66,0)
Coimbra	103	55,3	(45,2; 65,1)
Évora	49	51,0	(36,3; 65,6)
Faro	85	54,1	(43,0; 65,0)
Guarda	42	64,3	(48,0; 78,4)
Leiria	113	61,1	(51,4; 70,1)
Lisboa	455	56,9	(52,2; 61,5)
Portalegre	33	48,5	(30,8; 66,5)
Porto	256	63,3	(57,1; 69,2)
Santarém	117	51,3	(41,9; 60,6)
Setúbal	188	57,4	(50,0; 64,6)
Viana do Castelo	71	66,2	(54,0; 77,0)
Vila Real	61	59,0	(45,7; 71,4)
Viseu	111	50,5	(40,8; 60,1)
Desconhecido	40	42,5	(27,0; 59,1)
Total	2336		

Os quadros referentes à distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência encontram-se em anexo (Anexo III).

Discussão Os resultados do presente estudo mostram que 57,6% da população estudada de Portugal Continental é seropositiva para o Parvovírus B19 e tal como está descrito para outros países, a infecção por este vírus ocorre sobretudo durante a primeira década de vida e adolescência (6,7,8,9). A presença de anticorpos IgG foi evidenciada em 15,2% (IC 95%:10,9-20,4) das crianças entre os 2 e os 4 anos aumentando para mais do dobro dos 8 aos 9 anos (49,5%-IC 95%:39,3-59,7); a partir dos 15 anos de idade mais de 50 % (56,7%-IC 95%:50,5-62,8) da população é seropositiva. Na idade adulta não se observa um aumento gradual na proporção de indivíduos com anticorpos IgG entre os diferentes grupos etários mas sim oscilações que variam entre 57,0% (IC 95%:48,9-64,8) dos 20 aos 24 anos e 81,8% (IC 95%:72,2-89,2) dos 55 aos 59 anos.

Da análise global dos resultados não há diferenças entre os sexos, no entanto estas observam-se quando se efectua a análise por grupo etário, em que, nos grupos etários dos 5 aos 7 anos, dos 15 aos 19, dos 35 aos 39, dos 40 aos 44 e dos 55 aos 59 anos a seroprevalência é ligeiramente superior no sexo masculino enquanto que, dos 30 aos 34 anos, e a partir dos 45 anos são as mulheres que apresentam, de um modo geral, valores mais elevados.

É de referir que os valores de seroprevalência por nós encontrados são semelhantes aos verificados noutros países europeus, nomeadamente Reino Unido, Espanha, República Checa e Dinamarca (6,7,8,9).

Por último gostaríamos de salientar que 39,2% das mulheres nos períodos de maior fertilidade (dos 20 aos 39 anos) são susceptíveis. Assim sendo, e caso a vacina presentemente em avaliação venha a ser licenciada, este será possivelmente um dos grupos preferenciais para a sua administração.

Bibliografia

1. Anderson LJ. Human Parvoviruses. J Infect Dis 1990; 161: 603-8
2. Pattison JR. Parvoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, Hirsch MS, Melnick JL, Monath YP, Roizman B, editors. Virology. Vol.2. New York: Raven Press; 1990. p.1765-84
3. Cohen B. Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. BMJ 1995; (311): 1549-52
4. Prowse C, Ludlam CA, Yap PL. Human parvovirus B19 and blood products. Vox Sang 1997; 72(1): 1-10
5. Ballou WR, Reed JL, Noble W, Young NS, Koenig S. Safety and immunogenicity of a Recombinant Parvovirus B19 Vaccine Formulated with MF59C.1. J Infect Dis 2003; 187: 675-8
6. Kerr JR. Parvovirus B19 Infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996 Jan 15: 10-29
7. Guerri ML, Prior C, Meino R, Zapico R. Seroprevalencia de Parvovirus B19 en nuestra área y sua distribución por edades y sexos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18(5): 243-4
8. Šodja I, Mrazova M, Smellausova M, Kotrbova K, Pazdiora P, Bruj J, et al. Seroprevalence of IgG antibodies against Parvovirus B19 in the population of Czech Republic. Epidemiol Mikrobiol Immunol 1995 (4484): 171-4
9. Jensen IP, Schou O, Vestergaard BF. The 1994 human Parvovirus B19 epidemic in Denmark: diagnostic and epidemiological experience. APMIS 1998; 106(9): 843-8

Vírus citomegalo

Sílvia Lopo ¹

Elsa Vinagre ²

Paula Palminha ³

Introdução O vírus citomegalo (VCM) pertence à família *Herpesviridae* e subfamília *Betaherpesvirinae*. O Homem é o único reservatório conhecido do VCM e as várias estirpes encontradas em muitas espécies animais não são infecciosas para o Homem.

O VCM é um vírus ubíquo, sem predomínio sazonal conhecido e com uma prevalência que varia, nos Estados Unidos, entre 50% e 85% em adultos (1). A epidemiologia do VCM varia nas diferentes regiões do mundo e nos diferentes grupos etários e socioeconómicos. Geralmente os grupos socioeconómicos mais elevados apresentam uma seroprevalência mais baixa e adquirem a infecção mais tarde (2,3).

O VCM tem a capacidade de estabelecer infecção latente após uma infecção primária, reactivando especialmente quando existem alterações do estado imunológico, havendo a expressão total do genoma viral.

As infecções pelo VCM são na sua maioria assintomáticas, sendo os modos mais comuns de transmissão as vias orofaríngea e genital, embora a transmissão possa ser feita através do leite materno, de órgãos transplantados ou por transfusões sanguíneas. Os indivíduos infectados mas assintomáticos excretam o vírus através dos fluidos corporais, actuando como transmissores na propagação deste agente patogénico.

As infecções sintomáticas podem causar uma síndrome clínica e hematologicamente idêntica à mononucleose (síndrome mononucleósica) mas distinguível da causada pelo vírus Epstein-Barr (VEB) pela ausência de anticorpos heterófilos ou através de outras metodologias laboratoriais.

A infecção primária pelo VCM ocorre sobretudo em dois picos correspondentes à infância e à adolescência, contudo podem ainda na idade adulta observar-se infecções primárias. A infecção pelo VCM é importante em alguns grupos considerados de risco, tais como grávidas, devido ao poder teratogénico do vírus e em indivíduos imunodeprimidos.

As infecções maternas pelo VCM são na sua maioria assintomáticas ou com sintomas normalmente não específicos. Em ambos os casos pode ocorrer transmissão transplacentar, embora a infecção primária durante as primeiras 16 semanas de gravidez esteja associada a um maior número de problemas para o desenvolvimento do feto. Numa infecção primária materna, a probabilidade de transmissão do VCM ao feto é de, aproximadamente, 40%; este valor baixa para aproximadamente 0,5% em mulheres com anticorpos específicos para este vírus antes da concepção, mas com reactivação durante a gravidez (4,5).

Em países desenvolvidos, o VCM é o maior causador de infecção congénita, com uma incidência de 0,4-2,2% do total de nascimentos, tal como referido em estudos nos EUA e na Europa, sendo responsável por casos de mortalidade e morbilidade neonatal (6,7,8). É também frequente a

¹ Assistente da carreira de Investigação, Unidade de Herpesvírus e Rubéola, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

² Assistente de Saúde da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Unidade de Herpesvírus e Rubéola, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

³ Assistente Principal de Saúde da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Coordenadora da Unidade de Herpesvírus e Rubéola, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

infecção assintomática no período neonatal, mas que se vem a manifestar em sequelas tardias nas crianças. Estima-se que nos EUA nascem anualmente 30000 a 40000 crianças com infecção congénita pelo VCM, fazendo desta a mais comum e importante de todas as infecções congénitas, sendo considerada um grave problema de Saúde Pública naquele País (9). Em Portugal não se conhece a incidência da infecção congénita pelo VCM. No entanto, no ano de 2003, foram apresentados os resultados preliminares de um estudo prospectivo de diagnóstico da infecção congénita pelo VCM numa população de recém-nascidos consecutivos num hospital da região de Lisboa, em que a proporção de infecções congénitas causadas pelo VCM foi de 0,7% (10).

Cinco a 15% das crianças infectadas pelo VCM são sintomáticas no período neonatal com manifestações clínicas que incluem calcificações intracranianas, icterícia, hepatoesplenomegalia e púrpura ou petéquias, sendo a forma mais grave de infecção congénita a doença de inclusões citomegálicas (CID), cujas manifestações mais significativas são as que envolvem o sistema nervoso central (SNC). Trinta a 60% destas crianças manifestam tardiamente sequelas tais como, perda de audição, diminuição da acuidade visual, coriorretinite, atraso psicomotor, alterações neuromusculares, microcefalia, atraso mental, doença hepática crónica, entre outras (1,9).

Nas crianças assintomáticas, no período neonatal, a infecção passa facilmente despercebida (infecção sub-clínica), não sendo possível diagnosticar nem tratar a criança precocemente. No entanto, cerca de 5%-10% dos casos de infecções congénitas assintomáticas manifestam, eventualmente, algum grau de incapacidade neurosensorial.

Os recém-nascidos infectados após uma reactivação materna do VCM raramente apresentam doença clinicamente aparente ou sequelas graves, uma vez que os anticorpos maternos conferem algum grau de protecção.

Nos indivíduos imunodeprimidos, a infecção primária pelo VCM pode causar doença grave, no entanto, o problema mais comum nestes indivíduos é a reactivação do vírus latente. A infecção pelo VCM é a maior causa de morbilidade e mortalidade nestes casos, sobretudo em transplantados, hemodialisados, em indivíduos com doenças do foro oncológico, em doentes com medicação imunossupressora e em indivíduos infectados pelo VIH.

Actualmente não existe nenhuma vacina aprovada contra o VCM embora estejam em curso ensaios clínicos de fase I no Homem, com uma vacina recombinante baseada em genes do VCM que codificam proteínas imunogénicas associadas com anticorpos protectores e com a resposta imunitária celular. Estão também a ser produzidas vacinas vivas, recombinando os genomas da estirpe *Towne* atenuada, com a estirpe *Toledo* não atenuada. O *Institute of Medicine* (IOM) da *National Academy of Sciences*, nos Estados Unidos, estimou um gasto de 4 biliões de dólares por ano no tratamento das consequências da infecção por VCM, colocando a vacina contra este vírus como uma das prioridades com base no seu custo-efectividade (11).

Se nos anos mais próximos for licenciada uma vacina contra o VCM segura e sem complicações após a vacinação, os grupos alvo para a administração da vacina possivelmente serão os indivíduos com indicação para transplante e seronegativos, os indivíduos infectados por VIH e mulheres em idade fértil sem anticorpos para o VCM.

Uma vez que em Portugal ainda não foi realizado um estudo que nos permita conhecer a prevalência do VCM na população, propomos, no âmbito do 2º Inquérito Serológico Nacional – Portugal Continental 2001/2002, estimar a proporção da população com anticorpos para o VCM.

Metodologias Laboratoriais A determinação dos anticorpos da classe G (IgG) anti-VCM foi efectuada pela técnica de imunofluorescência indirecta (IFA), utilizando reagentes comerciais, e foi executada de acordo com as instruções do fabricante.

O princípio da técnica de imunofluorescência indirecta baseia-se na formação do complexo antigénio-anticorpo, sendo este visualizado por meio de um corante fluorescente, normalmente o isotiocianato de fluoresceína (FITC) que produz uma fluorescência de cor verde (com comprimento de onda máximo de 525 nm) quando irradiado com luz ultra-violeta (UV).

A técnica de fluorescência realiza-se em lâmina de vidro, onde estão fixadas nos vários poços da lâmina, alíquotas de uma suspensão de fibroblastos humanos, em que aproximadamente 10% dos fibroblastos estão infectados pela estirpe AD169 do VCM e a restante percentagem não está infectada e serve de controlo interno da especificidade do teste. Promove-se a ligação do antigénio fixado nas lâminas com o anticorpo que pode ou não estar presente no soro do indivíduo. O ensaio dos soros deve ser feito a uma diluição de 1/10, preparada com PBS (*Phosphate Buffered Saline* – solução salina com NaCl, KCl, PO_4HNa_2 e $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$, sem iões cálcio nem magnésio).

No primeiro período de incubação promove-se a formação do complexo antigénio-anticorpo, seguindo-se uma lavagem com tampão PBS que elimina os componentes não fixados. No segundo período de incubação adiciona-se uma imunoglobulina anti-IgG humana, marcada com o FITC (conjugado) e que inclui o corante azul de Evans como contrastante para auxiliar a visualização em microscopia de fluorescência (este corante marca todos os componentes celulares com cor vermelha, sob luz UV). Durante este período de incubação, o conjugado liga-se ao anticorpo do complexo antigénio-anticorpo, seguindo-se uma nova lavagem com PBS. Por fim, montam-se as lâminas com óleo de montagem e lêem-se ao Microscópio de Fluorescência (com comprimento de onda de 450-490 nm).

Um resultado é positivo quando as células infectadas em cada poço da lâmina apresentam uma coloração específica verde fluorescente (toda a fluorescência celular ou nuclear das células infectadas é específica para o VCM) contrastando com as células vermelhas não infectadas. O resultado positivo é indicativo da presença de anticorpos contra o VCM. Quando as células não apresentam qualquer tipo de fluorescência além de uma coloração vermelha, então o resultado é negativo, indicando que não se detectam anticorpos contra o VCM.

Os testes são validados com a introdução em cada teste efectuado, de soros controlo negativo e positivo. O controlo negativo deverá ser negativo na diluição de 1/10 e o controlo positivo deverá exibir uma reacção fortemente positiva nessa diluição. Caso os controlos não obedeçam ao especificado, o teste é considerado inválido.

Os estudos de sensibilidade e especificidade do teste foram, na Europa, realizados e validados no *Max Von Pettenkofer Institut*, em Munique utilizando um painel de soros bem caracterizados. A

validação dos dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* foi utilizada nos Estados Unidos da América de acordo com as indicações do fabricante apresentando valores de 97% e de 100% respectivamente para os parâmetros mencionados. O uso dos soros de referência assegurou também a reprodutibilidade dos resultados entre lotes.

Amostragem A amostra planeada para a determinação qualitativa das imunoglobulinas da classe G (IgG) para o vírus citomegalo foi de 3304 indivíduos, de ambos os sexos e de diferentes grupos etários, dos 18 distritos de Portugal Continental, tendo sido efectivamente estudados 2143 indivíduos (Quadros I, II). O parâmetro (E-P) representa a diferença entre a amostra estudada e a planeada .

Quadro I — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	1652	860	-792
Feminino	1652	1283	-369
Total	3304	2143	-1161

Quadro II — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	413	188	-225
5 – 9	413	258	-155
10 – 14	413	276	-137
15 – 19	413	216	-197
20 – 29	413	306	-107
30 – 44	413	308	-105
45 – 64	413	321	-92
65 e +	413	270	-143
Total	3304	2143	-1161

Pode observar-se da análise do Quadro I que, em ambos os sexos, foram estudados menos indivíduos do que o planeado (nomeadamente do sexo masculino, com menos 792 indivíduos estudados), o mesmo acontecendo em todos os grupos etários, tal como se observa no Quadro II (nomeadamente no grupo entre os 2 e os 4 anos, em que foram estudadas menos 225 crianças).

No que respeita à distribuição da amostra por distrito de residência, foram estudados menos indivíduos em todos eles, tendo sido os distritos do Porto e da Guarda os mais afectados, com apenas 197 (33,3%) e 38 (59,4%) indivíduos estudados, respectivamente (Quadro III).

Quadro III — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	240	177	-63
Beja	56	37	-19
Braga	272	258	-14
Bragança	56	35	-21
Castelo Branco	72	48	-24
Coimbra	144	108	-36
Évora	56	44	-12
Faro	120	90	-30
Guarda	64	38	-26
Leiria	152	108	-44
Lisboa	720	462	-258
Portalegre	48	31	-17
Porto	592	197	-395
Santarém	152	114	-38
Setúbal	256	165	-91
Viana do Castelo	88	67	-21
Vila Real	80	61	-19
Viseu	136	97	-39
Desconhecido	0	6	6
Total	3304	2143	-1161

O quadro referente à distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário segundo o distrito de residência encontra-se em anexo (Anexo II).

Resultados Para um total de 2143 indivíduos estudados, 1651 apresentavam anticorpos IgG para o VCM, numa percentagem de 77% e 492 eram seronegativos, numa percentagem de 23% (Quadro IV).

Quadro IV — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo ($\geq 1/10$) e com resultado negativo ($< 1/10$) para o VCM

Anticorpos IgG	n	%
Positivo	1651	77,0
Negativo	492	23,0
Total	2143	

Relativamente à distribuição por sexo do número e proporção de indivíduos com resultado positivo para a IgG do VCM, observou-se que 860 indivíduos (72,3%) eram do sexo masculino e que 1283 (80,2%) eram do sexo feminino (Quadro V).

Quadro V — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, por sexo

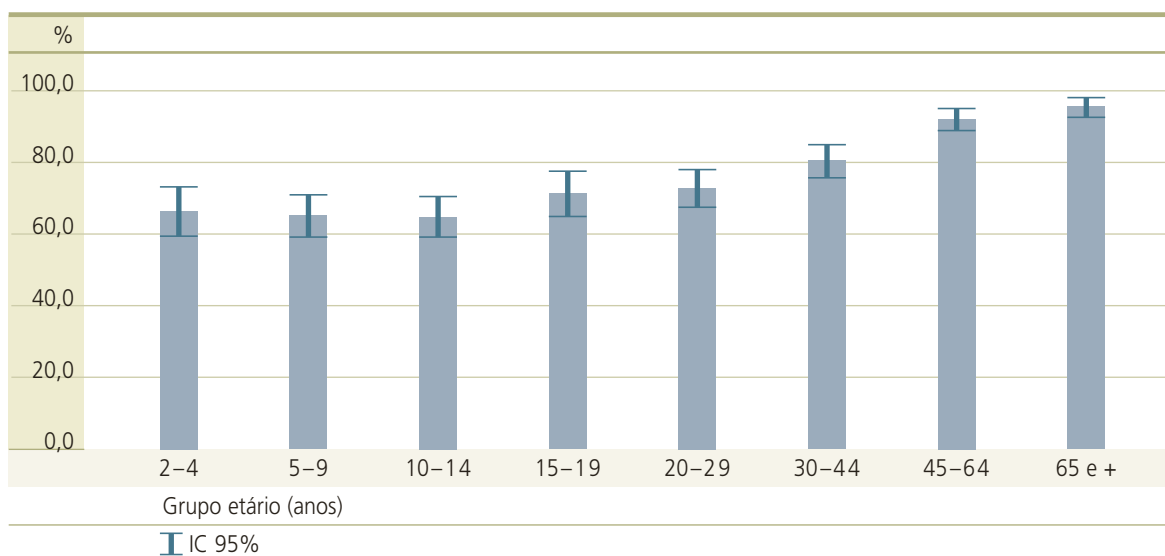
Sexo	N	% Positivos	IC 95%
Masculino	860	72,3	(69,2; 75,3)
Feminino	1283	80,2	(77,9; 82,4)
Total	2143		

No que diz respeito à distribuição do número de indivíduos positivos por grupo etário, verificou-se que no grupo etário mais baixo, entre os 2 e os 4 anos de idade, 66,5% das crianças já apresentavam anticorpos, aumentando progressivamente a percentagem de indivíduos seropositivos, com 71,3% de indivíduos entre os 15 e os 19 anos, 80,5% entre os 30 e os 44 anos, até ao valor percentual de 95,6% no grupo etário mais elevado (indivíduos de idade \geq 65 anos) (Quadro VI e Figura 1).

Quadro VI — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	188	66,5	(59,3; 73,2)
5 – 9	258	65,1	(59,0; 70,9)
10 – 14	276	64,9	(58,9; 70,5)
15 – 19	216	71,3	(64,8; 77,2)
20 – 29	306	72,9	(67,5; 77,8)
30 – 44	308	80,5	(75,6; 84,8)
45 – 64	321	92,2	(88,7; 94,9)
65 e +	270	95,6	(92,4; 97,7)
Total	2143		

Figura 1 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, por grupo etário



Uma vez que o grupo etário dos 2 aos 4 anos apresentou uma proporção de anticorpos elevada, desagregou-se o grupo e verificou-se que aos 2 anos de idade a proporção era igualmente elevada, (Quadro VI a).

Quadro VI a) — Distribuição dos indivíduos de 2, 3 e 4 anos de idade com resultado positivo para o VCM

Anticorpos IgG	N	% Positivos	IC 95%
2	69	72,5	(60,4; 82,5)
3	51	66,7	(52,1; 79,2)
4	68	60,3	(47,7; 72,0)

A percentagem de indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino com anticorpos IgG para o VCM por grupo etário encontra-se devidamente discriminada nos Quadros VII e VIII e pode ser observada na Figura 2.

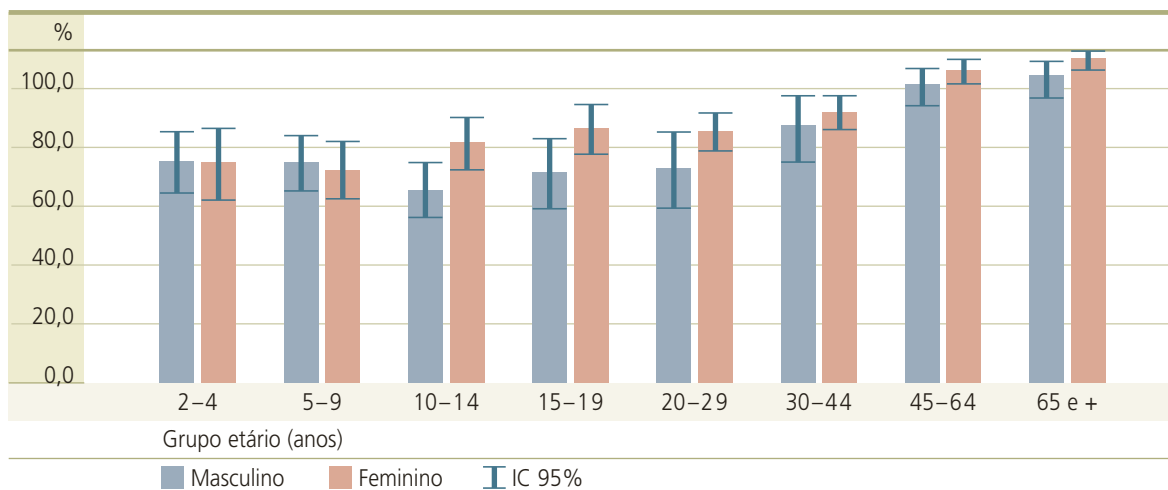
Quadro VII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, no sexo masculino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	108	66,7	(56,9; 75,4)
5 – 9	133	66,2	(57,5; 74,1)
10 – 14	143	58,0	(49,5; 66,2)
15 – 19	87	63,2	(52,2; 73,3)
20 – 29	73	64,4	(52,3; 75,3)
30 – 44	75	77,3	(66,2; 86,2)
45 – 64	136	89,7	(83,3; 94,3)
65 e +	105	92,4	(85,5; 96,7)
Total	860		

Quadro VIII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, no sexo feminino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	80	66,3	(54,8; 76,4)
5 – 9	125	64,0	(54,9; 72,4)
10 – 14	133	72,2	(63,7; 79,6)
15 – 19	129	76,7	(68,5; 83,7)
20 – 29	233	75,5	(69,5; 80,9)
30 – 44	233	81,5	(76,0; 86,3)
45 – 64	185	94,1	(89,6; 97,0)
65 e +	165	97,6	(93,9; 99,3)
Total	1283		

Figura 2 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, por grupo etário e sexo



Quando se observou a distribuição do número de indivíduos com resultado positivo pelos diferentes distritos de residência verificou-se que dos 18 distritos do Continente, apenas o distrito de Viana do Castelo apresentou uma percentagem de indivíduos seropositivos menor que 70%. Os distritos da Guarda, Braga e Vila Real foram os que apresentaram maior percentagem de indivíduos seropositivos com valores de 89,5%, 86,4% e 85,2%, respectivamente (Quadro IX). No entanto, deve ter-se em atenção os respectivos intervalos de confiança e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

Quadro IX — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, por distrito de residência

Distrito	N	% Positivos	IC 95%
Aveiro	177	81,4	(74,8; 86,8)
Beja	37	83,8	(68,0; 93,8)
Braga	258	86,4	(81,6; 90,4)
Bragança	35	82,9	(66,4; 93,4)
Castelo Branco	48	81,3	(67,4; 91,1)
Coimbra	108	74,1	(64,8; 82,0)
Évora	44	72,7	(57,2; 85,0)
Faro	90	74,4	(64,2; 83,1)
Guarda	38	89,5	(75,2; 97,1)
Leiria	108	70,4	(60,8; 78,8)
Lisboa	462	72,1	(67,7; 76,1)
Portalegre	31	83,9	(66,3; 94,5)
Porto	197	75,1	(68,5; 81,0)
Santarém	114	76,3	(67,4; 83,8)
Setúbal	165	72,7	(65,3; 79,4)
Viana do Castelo	67	65,7	(53,1; 76,8)
Vila Real	61	85,2	(73,8; 93,0)
Viseu	97	84,5	(75,8; 91,1)
Desconhecido	6	66,7	(22,3; 95,7)
Total	2143		

Os Quadros referentes à distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência encontram-se em anexo (Anexo III).

Discussão No âmbito do presente Inquérito Serológico Nacional foi estudada a proporção de indivíduos com anticorpos IgG anti-VCM. Esta determinação não foi inicialmente considerada um dos parâmetros prioritários neste estudo, uma vez que não existe ainda vacina licenciada.

Desta forma foi o último parâmetro a ser estudado, quando um número considerável de amostras biológicas já se encontrava esgotado. O valor da prevalência de anticorpos estimado para delimitação do número de indivíduos a estudar foi de 50% o que determinou uma amostra de 3304 indivíduos. No entanto, a proporção de indivíduos com anticorpos anti-VCM observada na população estudada foi de 77%, valor estatisticamente diferente do usado no planeamento da amostra. Assim sendo, embora a amostra estudada tenha sido menor que a amostra planeada (2143 indivíduos), os resultados encontrados são estatisticamente consistentes.

Os resultados do presente estudo indicam que a infecção pelo VCM é altamente prevalente na população estudada (77%) tal como está descrito em grupos populacionais de outros países e ocorre sobretudo nos primeiros anos de vida (1, 12, 13, 14, 15).

O perfil serológico da população indica que o valor da seroprevalência para o VCM é alto entre os 2 anos e os 4 anos de idade, com 66,5% de crianças positivas (IC 95%: 59,3-73,2) mostrando desta forma a intensa transmissão de vírus nestes grupos etários, podendo explicar-se este facto pelo modo de transmissão oral, que é comum em crianças com esta idade, sobretudo porque corresponde à entrada nos jardins-de-infância (16, 17). Este valor é semelhante ao registado no Brasil, com 53,8% de crianças com anticorpos neste grupo etário (18), é superior ao registado em Itália (28% aos 2 anos de idade) e na Finlândia (com 41% aos 8 anos de idade) e inferior a países como a Venezuela (com 83,3% entre os 2 e os 4 anos de idade) e a Turquia (com 81% em crianças entre o 1 e os 6 anos de idade) onde se assinala um modelo de infecção mais precoce (12, 19, 20, 21).

Em idade escolar a proporção de indivíduos com anticorpos mantém-se aproximadamente igual, mas entre os 15 anos e 19 anos existe um novo aumento na proporção de indivíduos com anticorpos, com 71,3% de resultados positivos (IC 95%: 64,8-77,2), valor que se mantém idêntico no grupo etário dos 20 aos 29 anos, grupos em que a probabilidade de exposição sexual é maior. Em estudos realizados noutros países em grupos de indivíduos com idades semelhantes, encontram-se descritos valores de seroprevalência que oscilam entre os 51,5% e os 78,0% (15, 22, 23, 24, 25, 26).

Nos grupos etários seguintes regista-se um aumento gradual da proporção de indivíduos com anticorpos positivos, com valores de 80,5 % (IC 95%: 75,6%-84,8%), 92,2% (IC 95%: 88,7%-94,9%) e 95,6 % (IC 95%: 92,4%-97,7%), respectivamente, sugerindo o modo de transmissão sexual como uma via de transmissão importante do vírus na população.

Ao analisar os resultados da proporção de indivíduos com anticorpos por sexo e por grupo etário, os grupos etários dos 2 aos 4 anos e dos 5 aos 9 anos apresentam uma proporção de seropositivos

semelhante. Nos escalões etários seguintes, o aumento da proporção de resultados positivos em indivíduos do sexo feminino é bastante superior ao observado para os indivíduos do sexo masculino.

A diferença encontrada na proporção de indivíduos com anticorpos IgG no sexo masculino (72,3%) e no sexo feminino (80,2%) permite afirmar que o factor sexo é estatisticamente significativo na análise da proporção de indivíduos com anticorpos IgG anti-VCM e poderá corresponder a um maior contacto que os indivíduos do sexo feminino têm com crianças que podem estar a excretar vírus na saliva ou urina, o que representará um modo de transmissão horizontal do vírus e um risco para as mulheres grávidas e para as trabalhadoras em jardins-de-infância.

É de salientar, no entanto, que 24,5% e 18,5% de mulheres em idade fértil (dos 20 aos 29 anos e dos 30 aos 44 anos) são susceptíveis para o VCM, o que nos leva a admitir um considerável risco para a infecção congénita pelo VCM.

Os principais grupos de intervenção para prevenção dos casos de infecção pelo VCM são as mulheres susceptíveis que pretendem engravidar, as mulheres susceptíveis que cuidam de crianças e os indivíduos imunodeprimidos. Estes serão os grupos alvo para possível administração duma vacina que induza a imunidade e protecção dos grupos de indivíduos em que a exposição ao VCM possa ser mais lesiva e para a qual estão a ser concretizados os ensaios clínicos necessários para sua futura aplicação.

Bibliografia

1. National Center for Infectious Diseases (US). Cytomegalovirus Infection. [serial on line cited 2000 Jul 25]. (Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/cmvm.htm>)
2. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal age and congenital cytomegalovirus infection: screening of two newborn populations. *J Infect Dis* 1993; 168: 552-6
3. Chandler SH, Alexander ER, Holmes KK. Epidemiology of cytomegaloviral infection in a heterogeneous population of pregnant women. *J Infect Dis* 1985; 152: 249-56
4. Lazzarotto T, Varani S, Spezzacatena P, Gabrielli L, Pradelli P, Landini MP, et al. Maternal IgG Avidity and IgM Detected by Blot as Diagnostic Tools to Identify Pregnant Women at Risk of Transmitting Cytomegalovirus. *Viral Immunol* 2000; 13: 137-41
5. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Henderson RE, Moore EG, Alford CA, et al. congenital cytomegalovirus infection: the relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982; 306: 945-9
6. Lazzarotto T, Guerra B, Spezzacatena P, Varani S, Gabrielli L, Landini MP, et al. Prenatal Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3540-4
7. Maine G, Lazzarotto T, Landini MP. New Developments in the diagnosis of maternal and congenital CMV infection. *Expert Rev Mol Diagn* 2001; 1(1): 19-29.
8. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis* 1999; 31(5): 443-57
9. e-medicine – instant access to the minds of medicine. Cytomegalovirus Infection [serial on line cited 2003 Jan 28]. (Available from: <http://www.emedicine.com/PED/topic544.htm>)

10. Lopo S, Palminha P, Pité M, Caçador T, Vinagre E, Paixão MT, et al. Congenitally Infected Newborns: The Value of Active Surveillance. In: Proceedings of the 9th International Cytomegalovirus Workshop and 1st International Betaherpesvirus Workshop; 2003 Maio 20-25; Maastricht, Holanda; 2003. p.30
11. Institute of Medicine (US). Vaccines for the 21 Century: A Tool for Decisionmaking. Washington (DC): National Academy Press; 1999
12. Natali A, Valcavi P, Medici MC, Dieci E, Montali S, Chezzi C. Cytomegalovirus Infection in an Italian population: antibody prevalence, virus excretion and maternal transmission. *New Microbiol* 1997; 20(2): 123-33
13. de Ory F, Sanz JC, Castaneda R, Ramirez R, Leon P, Pachon I. Cytomegalovirus seroepidemiology in the community of Madrid. *Rev Esp Salud Publica* 2001; 75(1): 55-62.
14. Linhares MI, de Andrade GP, Tatenos S, Eizuru Y, Minamishima Y. Prevalence of cytomegalovirus antibodies in Brazilian and Japanese populations in the north-east of Brazil. *Microbiol Immunol* 1989; 33(11): 975-80
15. Takeda N, Isonuma H, Sekiya S, Ebe T, Matsumoto T, Watanabe K. [Studies of anti-cytomegalovirus IgG antibody positive rate and cytomegalovirus mononucleosis in adults]. *Kansenshogaku Zasshi* 2001; 75(9): 775-9
16. Hutto SC, Ricks RE, Garvie M, Pass RF. Epidemiology of cytomegalovirus infection in young children: day care vs home care. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 149-52
17. Mello A, Ferreira E, Vilas Boas L, Pannuti C. Cytomegalovirus infection in a day care center in the municipality of São Paulo. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1996; 38: 165-9
18. Almeida L, Azevedo R, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brazil. *Rev Saúde Pública* 2001; 35(2): 124-9
19. Aarnisalo J, Ilonen J, Vainionpää R, Volanen I, Kaitosaari T, Simell O. Development of antibodies against cytomegalovirus, varicella-zoster virus and herpes simplex virus in Finland during the first eight years of life: a prospective study. *Scand J Infect Dis* 2003; 35(10): 750-3
20. Chacón M, Naveda O, Castillo O, Flores M, Casanova L, Naveda M, et al. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus prevalence in Valencia, Venezuela. *Rev Soc Ven Microbiol* 2002; 22(2)
21. Seroprevalence of antibodies to cytomegalovirus in Antalya, Turkey. [computer program]. <http://proje.akdeniz.edu.tr/sorgu/fon/ozet/2002.04.0103.005.doc>
22. Gratacap-Cavallier B, Bosson J, Morand P, Dutertre N, Chanzy B, Seigneurin J, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: parity and place of birth as major predictive factors. *Eur J Epidemiol* 1998; 14(2): 147-52
23. Tookey P, Ades A, Peckham C. Cytomegalovirus prevalence in pregnant women: the influence of parity. *Arch Dis Child* 1992; 67: 779-83
24. Nishimura N, Kimura H, Yabuta Y, Tanaka N, Ito Y, Morishima T, et al. Prevalence of maternal cytomegalovirus (CMV) antibody and detection of CMV DNA in amniotic fluid. *Microbiol Immunol* 1999; 43: 781-4
25. Karas Z, Blok R, Zabel J, Zaba C. [Seroepidemiologic study of cytomegaly and rubella in pregnant women and prostitutes]. *Przegl Epidemiol* 1992; 46: 303-7
26. Odland J, Sergejeva I, Ivaneev M, Jensen I, Stray-Pedersen B. Seropositivity of cytomegalovirus, parvovirus and rubella in pregnant women and recurrent aborters in Leningrad County, Russia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1025-9

Vírus da hepatite A

Luísa Rodrigues ¹

Paula Barreiro ²

Introdução O vírus da hepatite A (VHA) é um vírus ARN, com 27 nanómetros (nm) de diâmetro, sem invólucro, da família dos *Picornavírus*. Inicialmente classificado no género *Enterovirus* foi, posteriormente, incluído no género *Hepatovirus*.

O Homem é o único hospedeiro natural conhecido, embora alguns primatas não humanos tenham sido infectados, experimentalmente, por esse vírus. A sua transmissão ocorre, predominantemente, pela via fecal-oral, embora possa ocorrer por contacto com pessoas infectadas (via sexual, parentérica, não parentérica e transfusional).

É um vírus muito resistente a factores ambientais, sendo relativamente estável em meios com pH ácido e temperaturas moderadas, o que explica as frequentes infecções através dos alimentos e água contaminados.

A infecção por VHA é a causa mais frequente de hepatite esporádica e epidémica a nível mundial. À semelhança do que acontece com outros organismos transmitidos por via entérica, o nível de endemicidade da infecção e os grupos mais susceptíveis estão inversamente relacionados com os padrões de higiene, saneamento básico e as condições socioeconómicas da população (1).

Em países em desenvolvimento, o contacto com o VHA ocorre geralmente na infância, reflectindo a grande exposição ambiental. Em países desenvolvidos, a incidência é menor, chegando os indivíduos à idade adulta ainda susceptíveis à infecção uma vez que não desenvolveram imunidade natural (2).

A expressão clínica da infecção por VHA aumenta com a idade. Em crianças com idade inferior a 6 anos apenas 10% apresentam sintomas, enquanto em jovens adultos estes sintomas podem ocorrer em cerca de 40-50% dos casos e 70-80% dos adultos infectados apresentam icterícia. Geralmente, a mortalidade relacionada com a infecção por VHA é baixa havendo, no entanto, casos de hepatite fulminante por VHA em doentes com doença hepática grave ou com hepatite crónica C (3).

Devido à melhoria das condições higiénicas e socioeconómicas, o padrão epidemiológico da infecção por VHA tem vindo a ser alterado nas últimas décadas, observando-se a diminuição da incidência e da prevalência desta infecção num número crescente de países industrializados. A diminuição da infecção a nível mundial facilita o aparecimento de novos surtos, em grupos etários mais velhos, com o consequente risco de maior morbidade e mortalidade (4).

Neste contexto, a disponibilidade de uma vacina segura e eficaz contra a doença é importante. A vacina contra o VHA é obtida através do vírus adaptado a cultura de fibroblastos humanos, altamente purificado, inactivado em formalina e adsorvido em hidróxido de alumínio. Existem comercializadas em Portugal, desde 1997, duas vacinas, uma contra o VHA e outra, uma vacina

¹ Assessora Principal da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Centro de Biopatologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

² Assistente Principal da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Centro de Biopatologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

combinada contra o VHA e o vírus da hepatite B (VHB), que contêm o VHA inativado e proteína do Ag HBs recombinante (5).

Estas vacinas são seguras e têm demonstrado uma eficácia em, aproximadamente, 95% dos casos, após completadas as duas doses, ou as três doses no caso da vacina combinada.

Metodologia laboratorial A proporção de indivíduos com anticorpo total positivo para o VHA foi determinada pelo método qualitativo imunoenzimático em *sandwich* de micropartículas (MEIA), utilizando o reagente HAVAB 2.0 AxSYM preparado pelos Laboratórios ABBOTT.

Este ensaio baseia-se na ligação competitiva entre os anticorpos anti-VHA presentes na amostra e o conjugado de anticorpos anti-VHA (humano): fosfatase alcalina, para antígenos VHA que revestem as micropartículas. Numa primeira fase, a amostra e as micropartículas revestidas com o vírus da hepatite A (humano) são combinadas numa cavidade de uma "cuvete" de reacção.

Quando os anticorpos anti-VHA estão presentes na amostra ligam-se às micropartículas revestidas com o antígeno do VHA formando um complexo antígeno-anticorpo.

Numa segunda fase, o anticorpo conjugado contra o antígeno de VHA liga-se ao antígeno nas micropartículas que não se ligaram aos anticorpos anti-VHA da amostra.

Pela adição do substrato, o conjugado marcado com fosfatase alcalina catalisa a remoção de um grupo fosfato do substrato originando o produto fluorescente. Este produto é medido pelo sistema óptico do equipamento. A presença ou ausência de anticorpos na amostra é determinada pela intensidade da fluorescência da amostra comparada com o valor do *cut-off* calculado a partir de uma Calibração Índice anterior. Se a intensidade da fluorescência da amostra for inferior ou igual ao valor do *cut-off* a amostra é considerada reactiva (positiva) para os anticorpos anti-VHA, por se tratar de uma reacção de ELISA por competição. Um teste positivo indica uma infecção prévia ao vírus ou imunidade após vacinação.

Amostragem A pesquisa do anticorpo anti-VHA total foi efectuada em 1665 indivíduos, dos 1702 inicialmente planeados, dos quais 635 eram do sexo masculino e 1030 do sexo feminino (Quadro I).

Quadro I — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	851	635	-216
Feminino	851	1030	179
Total	1702	1665	

A amostra foi distribuída por grupo etário e distrito de residência, de acordo com critérios previamente determinados (Quadros II e III).

Quadro II — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	137	121	-16
5 – 9	137	120	-17
10 – 14	137	121	-16
15 – 19	137	159	22
20 – 29	331	320	-11
30 – 44	331	323	-8
45 – 64	246	253	7
65 e +	246	248	2
Total	1702	1665	-37

Quadro III — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	124	144	20
Beja	28	26	-2
Braga	138	209	71
Bragança	28	28	0
Castelo Branco	36	42	6
Coimbra	74	75	1
Évora	28	26	-2
Faro	62	61	-1
Guarda	34	28	-6
Leiria	76	81	5
Lisboa	372	350	-22
Portalegre	26	27	1
Porto	306	174	-132
Santarém	76	88	12
Setúbal	134	115	-19
Viana do Castelo	48	52	4
Vila Real	40	51	11
Viseu	72	65	-7
Desconhecido	0	23	23
Total	1702	1665	-37

A distribuição da amostra por grupo etário e distrito de residência é apresentada no Anexo II.

Resultados A pesquisa serológica de anti-VHA foi positiva em 962 dos 1665 indivíduos estudados, o que corresponde a uma proporção de 57,7% da população estudada (Quadro IV).

Quadro IV — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo, indeterminado ou negativo para o anticorpo total do VHA

Resultado	n	%
Positivo	962	57,7
Negativo	702	42,2
Indeterminado	1	0,1
Total	1665	

A distribuição dos indivíduos com anti-VHA foi similar em ambos os sexos (Quadro V).

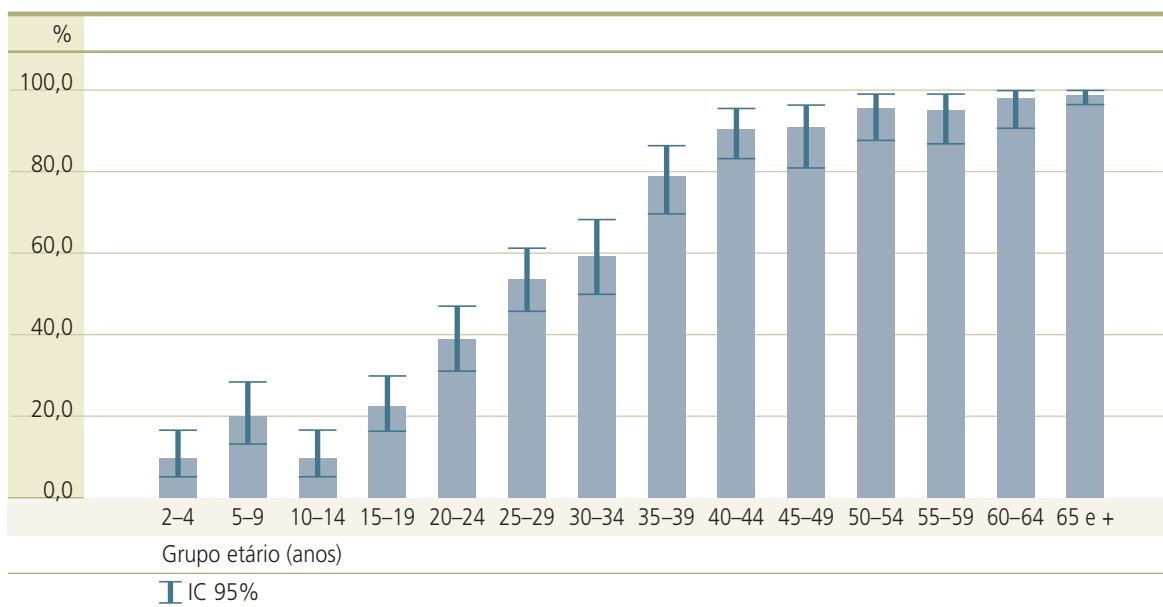
Quadro V — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, por sexo

Sexo	N	% Positivos	IC 95%
Masculino	635	57,3	(53,4; 61,2)
Feminino	1030	58,1	(55,0; 61,1)
Total	1665		

A proporção dos indivíduos com anti-VHA aumenta em função da idade. As crianças com idade inferior a 14 anos apresentam uma percentagem inferior a 10%, excepto o grupo etário dos 5-9 anos que apresenta uma percentagem de 20%. A partir dos 15 anos verifica-se um aumento da proporção de indivíduos com anticorpos em cada grupo etário, atingindo-se os 90% a partir dos 40 anos (Quadro VI, Figura1).

Quadro VI — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	121	9,9	(5,2; 16,7)
5 – 9	120	20,0	(13,3; 28,3)
10 – 14	121	9,9	(5,2; 16,7)
15 – 19	159	22,6	(16,4; 29,9)
20 – 24	152	38,8	(31,0; 47,0)
25 – 29	168	53,6	(45,7; 61,3)
30 – 34	118	59,3	(49,9; 68,3)
35 – 39	100	79,0	(69,7; 86,5)
40 – 44	105	90,5	(83,2; 95,3)
45 – 49	65	90,8	(81,0; 96,5)
50 – 54	68	95,6	(87,6; 99,1)
55 – 59	64	95,3	(86,9; 99,0)
60 – 64	56	98,2	(90,4; 100,0)
65 e +	248	98,8	(96,5; 99,7)
Total	1665		

Figura 1 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, por grupo etário

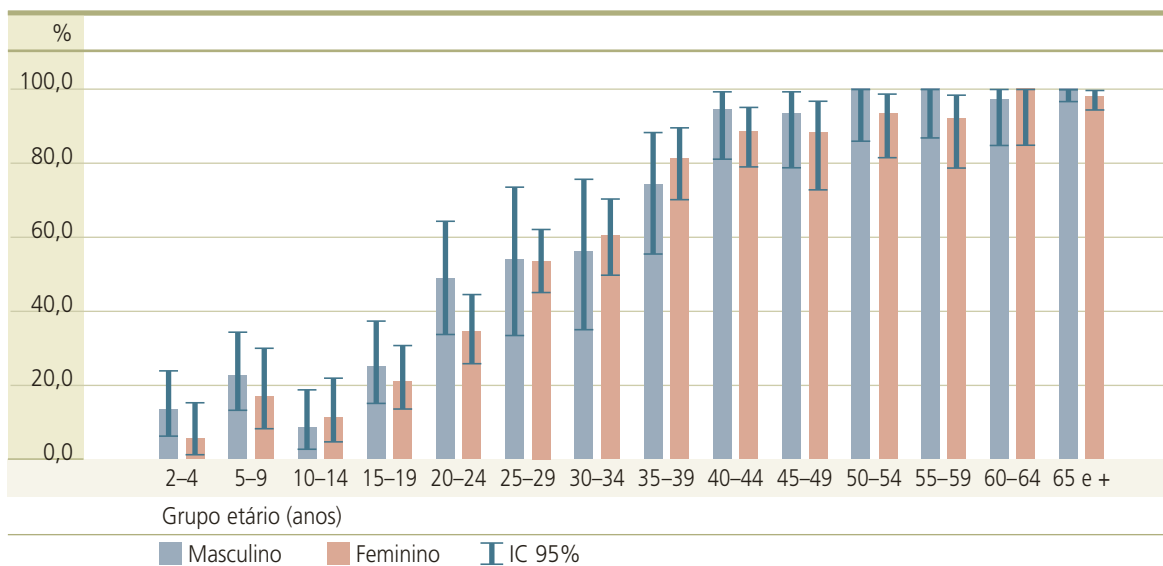
A distribuição dos indivíduos com anti-VHA é similar entre os sexos, nos diferentes grupos etários (Quadro VII, VIII e Figura 2).

Quadro VII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, no sexo masculino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	67	13,4	(6,3; 24,0)
5 – 9	67	22,4	(13,1; 34,2)
10 – 14	59	8,5	(2,8; 18,7)
15 – 19	64	25,0	(15,0; 37,4)
20 – 24	45	48,9	(33,7; 64,2)
25 – 29	26	53,8	(33,4; 73,4)
30 – 34	25	56,0	(34,9; 75,6)
35 – 39	31	74,2	(55,4; 88,1)
40 – 44	35	94,3	(80,8; 99,3)
45 – 49	31	93,5	(78,6; 99,2)
50 – 54	24	100,0	(85,8; 100,0)
55 – 59	26	100,0	(86,8; 100,0)
60 – 64	34	97,1	(84,7; 99,9)
65 e +	101	100,0	(96,4; 100,0)
Total	635		

Quadro VIII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, no sexo feminino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	54	5,6	(1,2; 15,4)
5 – 9	53	17,0	(8,1; 29,8)
10 – 14	62	11,3	(4,7; 21,9)
15 – 19	95	21,1	(13,4; 30,6)
20 – 24	107	34,6	(25,6; 44,4)
25 – 29	142	53,5	(45,0; 61,9)
30 – 34	93	60,2	(49,5; 70,2)
35 – 39	69	81,2	(69,9; 89,6)
40 – 44	70	88,6	(78,7; 94,9)
45 – 49	34	88,2	(72,5; 96,7)
50 – 54	44	93,2	(81,3; 98,6)
55 – 59	38	92,1	(78,6; 98,3)
60 – 64	22	100,0	(84,6; 100,0)
65 e +	147	98,0	(94,2; 99,6)
Total	1030		

Figura 2 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, por grupo etário e sexo

A proporção mais baixa de indivíduos com anti-VHA total positivo por distrito, foi observada em Évora (38,5%) e a mais elevada em Braga (70,8%), apresentando a zona sul do País, dum modo geral, proporções mais baixas de indivíduos seropositivos em relação à zona norte (Quadro IX).

Quadro IX — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, por distrito de residência

Distrito	N	% Positivos	IC 95%
Aveiro	144	57,6	(49,1; 65,8)
Beja	26	42,3	(23,4; 63,1)
Braga	209	70,8	(64,1; 76,9)
Bragança	28	64,3	(44,1; 81,4)
Castelo Branco	42	59,5	(43,3; 74,4)
Coimbra	75	64,0	(52,1; 74,8)
Évora	26	38,5	(20,2; 59,4)
Faro	61	49,2	(36,1; 62,3)
Guarda	28	57,1	(37,2; 75,5)
Leiria	81	46,9	(35,7; 58,3)
Lisboa	350	56,6	(51,2; 61,8)
Portalegre	27	44,4	(25,5; 64,7)
Porto	174	60,9	(53,2; 68,2)
Santarém	88	56,8	(45,8; 67,3)
Setúbal	115	47,8	(38,4; 57,3)
Viana do Castelo	52	55,8	(41,3; 69,5)
Vila Real	51	60,8	(46,1; 74,2)
Viseu	65	66,2	(53,4; 77,4)
Desconhecido	23	47,8	(26,8; 69,4)
Total	1665		

A distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, por distrito e grupo etário encontra-se descrita no Anexo III.

Discussão A amostra populacional estudada foi de 1665 indivíduos de ambos os sexos (635 do sexo masculino e 1030 do sexo feminino), residentes nos 18 distritos de Portugal Continental. No total dos indivíduos estudados 57,7% apresentaram resultado positivo para o anti-VHA.

Estes resultados mostram uma diminuição importante da proporção de indivíduos com anti-VHA em todos os distritos de Portugal Continental, em comparação com os resultados obtidos por Lecour *et al* (6). Estes autores foram responsáveis pelo primeiro trabalho português sobre a presença do anti-VHA, efectuado em 1980 e publicado em 1983, que englobou 1770 indivíduos de ambos os sexos, distribuídos por todos os distritos de Portugal Continental, sendo os valores corrigidos encontrados para a população portuguesa de 84,9%. No citado estudo, a proporção de indivíduos abaixo dos 20 anos com anti-VHA era de 93,4%, pelo que Portugal seria classificado como um país de alta endemicidade.

Em relação aos grupos etários estudados verifica-se uma menor frequência de anticorpos contra VHA nos grupos mais jovens, atingindo-se os valores mais elevados nos grupos etários com idades superiores a 40 anos, contrastando com os resultados do estudo efectuado, em 1980, por Lecour *et al*, no qual o grupo etário dos 15-19 anos apresentou um valor de 90,0% de indivíduos com resultado positivo para o anti-VHA.

No presente estudo, observou-se um valor de 20,0% de indivíduos com resultado positivo para o anti-VHA no grupo etário dos 5-9 anos, valor superior ao dos grupos etários adjacentes, que poderá dever-se ao facto de este grupo ter adquirido imunidade também através de vacinação, provavelmente antes de 2000, altura em que a vacina contra a hepatite B não estava incluída no Programa Nacional de Vacinação para os recém-nascidos e muitos pediatras recomendavam a administração da vacina combinada contra VHA e VHB.

A percentagem de indivíduos com anti-VHA foi idêntica em ambos os sexos, o que é concordante com o citado por outros autores, independentemente dos países ou da situação endémica a que se reportam.

Diferentes estudos de âmbito local realizados na última década demonstraram a alteração do padrão epidemiológico do VHA. Assim, o estudo efectuado por Marinho *et al*, em 1992 (7), que incidiu numa população de 526 indivíduos, dos quais 325 eram profissionais de saúde, com média de idades de 40,1 anos e 201 estudantes de medicina, com média de idades de 20,7 anos, demonstrou uma seroprevalência de 86,4% para os profissionais de saúde e de 35,3% para os estudantes.

No estudo efectuado em 1995 por Leitão *et al* (8), e que envolveu 694 indivíduos, crianças e adultos, dos quais 308 residiam na área urbana de Coimbra e 386 numa área rural, foi encontrada uma percentagem global de 81,4%, de indivíduos com anti-VHA positivo, resultado superior aos 64% por nós encontrados neste distrito.

Num outro estudo realizado por Cunha e Antunes, em 1996 (9), compreendendo um grupo de

381 indivíduos residentes no distrito de Braga, constatou-se uma percentagem de indivíduos com anti-VHA positivo de 26,1% no grupo dos 10-14 anos e de 51,2% no grupo etário dos 15-19 anos, mais elevadas do que as encontradas no nosso estudo (40,0%), para os mesmos grupos etários neste distrito.

Também o estudo efectuado por Barros *et al*, em 1996 (10), envolvendo 667 crianças e adolescentes, com idades compreendidas entre os 6 e 19 anos residentes no Porto, revelou uma proporção de indivíduos com anti-VHA de 28,8%, igualmente superior à encontrada por nós (21,4%) para o mesmo grupo etário.

Por último, um estudo efectuado por Lecour *et al* (11), também em 1996, incidiu sobre 1161 adolescentes de ambos os sexos residentes em 5 distritos da Zona Norte do País, e 881 adultos do sexo masculino com idades compreendidas entre 18 e 27 anos. A presença do anti-VHA, neste estudo, foi de 29,7% no grupo dos 10-14 anos, valor superior ao encontrado no presente estudo no distrito do Porto e no distrito de Vila Real (20,0%) não sendo possível a comparação com os restantes distritos. Dos 881 adultos estudados por Lecour *et al*, 71,6% apresentaram anticorpos anti-VHA, sendo este valor superior ao por nós encontrado nesta faixa etária.

No presente estudo efectuado em Portugal Continental, confirmam-se os resultados observados nos estudos parcelares efectuados a nível regional, verificando-se que a proporção de indivíduos com anti-VHA está a diminuir na população portuguesa. Esta modificação dever-se-á, principalmente, à melhoria das condições sanitárias, que contribuem para o aumento do número de crianças e jovens que atinge a idade adulta susceptíveis à infecção por VHA.

À semelhança do que ocorre em Portugal, a alteração do padrão epidemiológico do VHA tem vindo a ser observada noutros países europeus. Este facto é documentado no estudo seroepidemiológico efectuado por Dal-Ré *et al* (12), em Espanha, em 1992/1993, onde a presença de anti-VHA encontrada na população em geral foi de 55,4%, sendo de 25,4% no grupo etário dos 13-19 anos, similar à obtida em Portugal.

Contudo, num outro estudo seroepidemiológico realizado igualmente em Espanha (13), a presença do anti-VHA determinada no grupo etário dos 15-19 anos foi de 14,8%, inferior à verificada em Portugal no presente estudo.

Também num estudo realizado por Dominguez *et al* (2001), na Catalunha (14), a presença do anti-VHA no grupo etário dos 13-15 anos, em indivíduos não vacinados, foi de 11,6%, enquanto no estudo efectuado por Perez-Traller *et al*, no País Basco, 11,9% dos indivíduos com menos de 20 anos revelaram a presença de anti-VHA.

Na República Checa, no estudo efectuado por Beran *et al*, em 1999 (15), a presença do anti-VHA em menores de 20 anos foi de 4%. Em Roterdão, Richardus *et al*, em 2001 (16), constataram que a proporção de indivíduos com anti-VHA positivo no grupo etário dos 14-16 anos foi de 3,1%, inferior à encontrada neste estudo.

Os dados apurados no estudo agora realizado contribuirão, certamente, para a qualidade do processo de decisão no que respeita às estratégias de vacinação contra a hepatite A.

Bibliografia

1. Centres for Disease Control and Prevention (US). Global patterns of hepatitis A virus transmission. (Available from: http://www.cdc.gov/ncidod/disease/hepatitis/slideset/hep_a/slide_8.htm)
2. Rosenthal P. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in children, adolescents, and adults. *Hepatology* 2003; 37: 44-51
3. WHO. Hepatitis A vaccine (Available from: <http://www.who.int/vaccines/en/hepatitisa.shtm/hepatitis/en/>)
4. Fiore AE. Hepatitis A transmitted by food. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 705-15
5. CDC (US). Notice to readers: FDA approval for a combined hepatitis A and B vaccine. *MMWR* 2001; 50(37): 806-7
6. Lecour H. Hepatite vírica: epidemiologia e diagnóstico [Tese de Doutoramento]. Porto: o Autor; 1983
7. Marinho R, Valente A, Ramalho F, Moura MC. Hepatite A: alteração do padrão epidemiológico. *Rev Port Clin Geral* 2000; 16: 103-11
8. Leitão S, Santos RM, Santos JC, Ferreira R, Gonçalves FN, Coutinho P, et al. Hepatitis A prevalence in rural and urban Portuguese population. *Eur J Intern Med* 1996; 7: 119-21
9. Cunha I, Antunes H. Prevalência do anticorpo contra o vírus da hepatite A numa população do Norte de Portugal. *Acta Med Port* 2001; 14: 479-82
10. Barros H, Oliveira F, Miranda H. A survey on hepatitis A in Portuguese children and adolescents. *J Viral Hepatitis* 1999 vol 6; 249-53
11. Lecour H, Santos L, Granjeia L, Candeias J, Ramos J, Torrinha J. Prevalência de marcadores da hepatite A e da hepatite E na população da região norte de Portugal. *Arq Med* 1999; 13(5/6): 244-8
12. Dal-Ré R, Corbeira-García P, Garcia de Lomas J. A large percentage of the Spanish population under 30 years of age in not protected against hepatitis A. *J Med Virol* 2000; 60: 363-6
13. Instituto de Salud Carlos III (España). Estudio Seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: CNE. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000
14. Domingues A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Salleras L. Prevalence of hepatitis A antibodies in schoolchildren in Catalonia (Spain) after the introduction of universal hepatitis A immunization. *J Med Virol* 2004; 73: 172-6
15. Beran J, Douda P, Rychly R. Seroprevalence of viral hepatitis A in the Czech Republic. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 805-8
16. Richardus JH, Vos D, Veldhuijzen IK, Groen J. Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies in Turkish and Moroccan children in Rotterdam. *J Med Virol* 2004; 72: 197-202

Vírus da hepatite B

Luísa Rodrigues ¹

Carla Manita Ferreira ²

Introdução O vírus da hepatite B (VHB) é um vírus ADN, hepatotrópico, com 42 nanómetros de diâmetro, pertencente à família *Hepadnavirus*. Foi descrito inicialmente, em 1965, por Blumberg sob a designação de Antígeno Austrália e, em 1970, Dane identificou ao microscópio electrónico a partícula viral completa, a qual designou por partícula de Dane. Esta partícula é composta por um invólucro externo lipoproteico, que contém o antígeno de superfície (Ag HBs), e por uma estrutura interna ou *core*. Esta contém um ADN circular e parcialmente de dupla cadeia, integrando o antígeno viral *core* (Ag HBc), que é uma proteína estrutural, o enzima ADN polimerase/transcriptase reversa e o antígeno "e" (Ag HBe), uma proteína não estrutural que se relaciona com a replicação viral.

As principais vias de transmissão de VHB são as vias sexual, parentérica e vertical (mãe-filho). No entanto, em cerca de 31% das infecções não se identifica o factor de risco.

A infecção por VHB é, pela sua possível evolução para a cronicidade, cirrose e carcinoma hepatocelular, considerada uma causa importante de morbilidade e mortalidade, continuando a ter um grande impacto na sociedade actual.

O volume do inóculo infectante, a via de transmissão e a idade do hospedeiro são factores importantes, que se correlacionam com a gravidade da doença hepática aguda ou crónica. Esta infecção caracteriza-se por ser assintomática em cerca de 60-70% dos casos e apenas 20-35% dos casos apresentam icterícia. Aproximadamente 90% dos adultos e 10% das crianças evoluem para a cura, cerca de 2-10% das infecções podem evoluir para a cronicidade com desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepático e cerca de 1% podem apresentar formas fulminantes (1).

O vírus VHB tem uma distribuição geográfica mundial. Do ponto de vista epidemiológico, e com base na proporção de portadores do vírus na população em geral, podem definir-se regiões de alta (>8%), média (2-7%) e baixa (<2%) endemicidade. Nas regiões de alta endemicidade, cerca de 60% das infecções são adquiridas por via vertical ou nos primeiros anos de vida, sendo nestes casos o risco de evolução para a cronicidade de cerca de 90%. Nestas regiões a infecção é geralmente assintomática nas crianças e a prevalência de doença hepática crónica e de carcinoma hepatocelular é elevada nos adultos. Nas áreas de endemicidade média a infecção ocorre geralmente em jovens e adultos, enquanto nas regiões de endemicidade baixa, a infecção ocorre predominantemente em adultos, geralmente associada a comportamentos de risco (2,3,4).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) aproximadamente 30% da população mundial é seropositiva para o vírus da hepatite B, estimando-se que cerca de 350 milhões de pessoas sejam portadores crónicos e mais de 500 000 pessoas morram, anualmente, de doença hepática, aguda ou crónica, associada a VHB (5). Em Portugal, baseado no estudo efectuado por Lecour (6) em 1979-1980, estimou-se que existiam cerca de 120 mil doentes infectados por VHB.

A hepatite B pode ser prevenida desde 1982 através de uma vacina, cuja eficácia e segurança são

¹ Assessora Principal da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Centro de Biopatologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

² Técnica 1ª classe de Análises Clínicas e Saúde Pública, Centro de Biopatologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

reconhecidas. Esta vacina tem um elevado poder imunogénico, podendo induzir protecção através da produção de anti-HBs em cerca de 90% a 97% dos indivíduos saudáveis, dependendo da idade. Desde a sua introdução, tem sido utilizada com sucesso em mais de 100 países, incluindo Portugal. O seu poder imunogénico, em crianças, é de 95% a 99%, permitindo uma protecção eficaz contra a infecção por VHB, impedindo novas infecções e, por conseguinte, a sua evolução para a cronicidade, como tem sido demonstrado em coortes de crianças vacinadas, nomeadamente em regiões endémicas (2).

Nos últimos anos, vários estudos efectuados em populações de alto risco têm demonstrado a existência de linfócitos B de memória, em indivíduos vacinados, que impedem a doença causada por VHB, mesmo na ausência de anticorpos detectáveis. Por isso, não é, actualmente, recomendado um reforço da vacina em indivíduos imunocompetentes, mesmo que o nível de anticorpos se situe abaixo dos 10 mUI/mL. É, no entanto, recomendada pelo *US Advisory Committee on Immunisation Practices* (ACIP) e pela Direcção-Geral da Saúde (DGS), a revacinação em indivíduos imunocomprometidos cujo título de anticorpos se situe abaixo de 10 mUI/mL, nomeadamente em doentes em hemodiálise e nos profissionais de saúde.

Nos países em que a proporção de portadores de VHB é elevada, a indicação para a vacinação contra a hepatite B é indiscutível. Nos países, como Portugal, em que a prevalência é considerada média ou baixa, a estratégia inicial foi vacinar, exclusivamente, os indivíduos considerados de alto risco (7), o que foi feito, progressivamente, a partir de Dezembro de 1990. No entanto, esta estratégia tornou-se pouco efectiva a nível mundial, não reduzindo a incidência da infecção por VHB, visto que as pessoas infectadas não tinham sido vacinadas, ou por não apresentarem factores de risco identificados ou por não terem tido acesso a programas de vacinação (8,9). Assim, face ao fraco impacto desta estratégia, a OMS, na 45ª Assembleia Mundial de Saúde, recomendou que os países com proporção de portadores inferior a 2%, integrassem a vacinação contra a hepatite B dos adolescentes e recém-nascidos nos programas nacionais de vacinação, até 1997.

Em Portugal, esta medida foi tomada a partir de 1995 para todos os adolescentes e, a partir de 2000, a vacina passou a ser administrada também a todos os recém-nascidos, fazendo agora parte do Programa Nacional de Vacinação (PNV) (10).

Existem disponíveis no mercado português duas vacinas recombinantes contra o VHB, e uma vacina combinada para a hepatite A e para a hepatite B. Estas vacinas, têm um elevado poder imunogénico, mesmo em recém-nascidos a sua eficácia é estimada em 95% a 99%.

Metodologias laboratoriais Para determinar a proporção de indivíduos portadores de VHB e avaliar o estado imunitário da população relativamente à infecção por VHB, foram estudados vários marcadores serológicos.

A estimativa da prevalência da infecção por VHB, foi determinada através da presença do antigénio de superfície (Ag HBs) e a avaliação do estado imunitário da população foi efectuada através do estudo do anticorpo de superfície (anti-HBs) e do anticorpo do core (anti-HBc). Estes marcadores serológicos foram determinados por método imunoenzimático de micropartículas (MEIA), utilizando os reagentes preparados pelos laboratórios ABBOTT, tendo sido processados através do sistema AxSYM.

— Determinação do antígeno de superfície do vírus da hepatite B

Para a determinação do antígeno de superfície (Ag HBs) foi utilizado o reagente AxSYM HBsAg (V2). Trata-se de um ensaio imunoenzimático em *sandwich* que utiliza as micropartículas revestidas com anticorpos monoclonais anti-HBs, para a detecção de Ag HBs.

Numa primeira fase, a amostra e as micropartículas revestidas com anti-HBs e os anticorpos anti-HBs conjugados com biotina são combinadas na cavidade de uma *cuvete* de reacção.

Quando o Ag HBs está presente na amostra, liga-se às micropartículas revestidas com o anti-HBs e aos anticorpos anti-HBs biotinilados, formando um complexo antígeno-anticorpo.

Uma parte da mistura da reacção é transferida para uma célula *matrix* onde é adicionado o anticorpo antibiotina conjugado com fosfatase alcalina, que irá ligar-se ao complexo antígeno-anticorpo ligado às micropartículas.

Pela adição do substrato, o conjugado marcado com fosfatase alcalina catalisa a remoção de um grupo fosfato do substrato originando o produto fluorescente. Este produto é medido pelo sistema óptico do equipamento. A presença ou ausência de Ag HBs na amostra, é determinada pela intensidade de fluorescência da amostra comparada com o valor do *cut-off* calculado a partir de uma Calibração Índice anterior, guardada em memória no equipamento. Se a intensidade da fluorescência da amostra for superior ou igual ao valor do *cut-off* a amostra é considerada reactiva (positiva) para o Ag HBs. Um resultado positivo será indicador de infecção (aguda ou crónica) por VHB.

— Determinação de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B

Os anticorpos contra o antígeno de superfície (anti-HBs) foram determinados utilizando o reagente AxSYM AUSAB. Este ensaio destina-se a quantificar os anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite B.

Este ensaio imunoenzimático em *sandwich* baseia-se na ligação entre o anticorpo presente na amostra e o antígeno HBs recombinante (Agr HBs) que reveste as micropartículas.

Numa primeira fase, a amostra e as micropartículas revestidas com Agr HBs são combinadas numa cavidade de uma *cuvete* de reacção. Quando os anticorpos anti-HBs estão presentes na amostra ligam-se às micropartículas revestidas com o Agr HBs formando um complexo antígeno-anticorpo.

Uma parte da mistura da reacção é transferida para uma célula *matrix* onde é adicionado o Agr HBs biotinilado para formar um complexo antígeno-anticorpo-antígeno. A este complexo é adicionado o anticorpo antibiotina conjugado com fosfatase alcalina, que se liga a qualquer complexo antígeno-anticorpo-antígeno ligado às micropartículas.

Pela adição do substrato, o conjugado marcado com fosfatase alcalina catalisa a remoção de um grupo fosfato do substrato, originando o produto fluorescente. Este produto é medido pelo sistema óptico do equipamento.

A concentração de anticorpos anti-HBs na amostra é determinada através de uma curva de calibração gerada anteriormente. Caso a concentração da amostra seja superior ou igual a 10 mUI/mL a

amostra é considerada reactiva (positiva), segundo os critérios do fabricante internacionalmente aceites.

Um resultado positivo é indicativo de imunidade natural ou imunidade adquirida após vacinação.

— Determinação de anticorpos contra o antigénio do core do vírus da hepatite B

Os anticorpos contra o antigénio do core (anti-HBc) foram determinados utilizando o reagente CORE AxSym. Este ensaio imunoenzimático utiliza as micropartículas revestidas com antigénio recombinante do vírus VHB (Agr HBc) para a detecção de anticorpos anti-HBc. Este ensaio baseia-se numa reacção de competição imunológica entre o anti-HBc, eventualmente existente na amostra, e anti-HBc humano conjugado.

Numa primeira fase, a amostra e as micropartículas revestidas com o antigénio recombinante do vírus VHB são combinadas numa *cuvete* de reacção.

Quando os anticorpos anti-HBc estão presentes na amostra ligam-se às micropartículas revestidas com o Agr HBc formando um complexo antigénio-anticorpo.

Uma parte da mistura da reacção é transferida para uma célula *matrix* onde é adicionado o anti-corpo conjugado com fosfatase alcalina, que se liga aos locais antigénicos Agr HBc nas micropartículas que não se ligaram aos anticorpos HBc da amostra.

Pela adição do substrato, o conjugado marcado com fosfatase alcalina catalisa a remoção de um grupo fosfato do substrato, originando o produto fluorescente. Este produto é medido pelo sistema óptico do equipamento.

A presença ou ausência de anticorpos anti-HBc na amostra é determinado pela intensidade de fluorescência obtida na amostra comparada com o valor de *cut-off*, o qual foi calculado a partir de uma Calibração Índice AxSYM Core anteriormente guardada em memória no equipamento. Se a intensidade de fluorescência da amostra for inferior ou igual ao valor do *cut-off*, a amostra é considerada reactiva (positiva) para os anticorpos anti-HBc, por se tratar de uma reacção de ELISA por competição. Um teste positivo para o anti-HBc indica exposição prévia ao vírus VHB.

— Estudos adicionais

Nas amostras positivas para o Ag HBs foram efectuados estudos adicionais para detecção do antigénio HBe (Ag HBe) e para os anticorpos contra o antigénio HBe (Anti-HBe).

Determinação do antigénio "e" do vírus da hepatite B

A presença de antigénio "e" (Ag HBe) foi determinada utilizando o reagente HBe 2.0 AxSYM. Este ensaio imunoenzimático de micropartículas tipo *sandwich* utiliza o princípio de ligação directa entre o Ag HBe da amostra e o Anti-HBe que reveste as micropartículas, seguido pela detecção do Ag HBe ligado ao conjugado de anticorpos anti-HBe com a fosfatase alcalina.

A presença ou ausência de Ag HBe na amostra é determinada pela intensidade de fluorescência obtida na amostra, comparada com o valor de *cut-off*, o qual foi calculado a partir de uma Calibração Índice AxSYM HBe 2.0 anteriormente guardada em memória no equipamento. Se a intensidade de fluorescência da amostra for superior ou igual ao valor do *cut-off*, a amostra é considerada reactiva (positiva) para o Ag HBe. Um resultado positivo é indicativo de infecção por VHB com replicação viral activa.

Determinação de anticorpos contra o antigénio "e" do vírus da hepatite B

A presença de anticorpos contra o antigénio "e" (anti-HBe) foi determinada através do reagente anti-HBe 2.0 AxSYM. Este ensaio imunoenzimático de micropartículas utiliza o princípio de competição entre o anticorpo anti-HBe presente na amostra, o anticorpo anti-HBe que reveste as micropartículas e o anticorpo anti-HBe conjugado com fosfatase alcalina, para uma quantidade padronizada de Reagente de Neutralização [Ag HBe derivado de ADN recombinante (Agr HBe)].

Quando o anticorpo anti-HBe está presente na amostra liga-se ao reagente de neutralização, não se fixando às micropartículas.

A presença ou ausência de anti-HBe na amostra é determinada pela intensidade de fluorescência obtida na amostra, comparada com o valor de *cut-off*, o qual foi calculado a partir de uma Calibração Índice AxSYM anti-HBe 2.0 anteriormente guardada em memória no equipamento. Se a intensidade de fluorescência da amostra for inferior ou igual ao valor do *cut-off*, a amostra é considerada reactiva (positiva) para o anti-HBe.

A presença destes anticorpos não diferencia entre fase replicativa e não replicativa de infecção.

Antigénio de superfície do vírus da hepatite B (Ag HBs)

Amostragem A pesquisa do Ag HBs foi efectuada em 1095 indivíduos, dos 1096 inicialmente planeados. A amostra foi distribuída por sexo, grupo etário e por distrito de residência de acordo com os critérios previamente determinados (Quadro I, II e III).

Quadro I — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	548	454	-94
Feminino	548	641	93
Total	1096	1095	-1

Quadro II — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	137	122	-15
5 – 9	137	132	-5
10 – 14	137	137	0
15 – 19	137	146	9
20 – 29	137	150	13
30 – 44	137	131	-6
45 – 64	137	149	12
65 e +	137	128	-9
Total	1096	1095	-1

Quadro III — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	80	86	6
Beja	16	21	5
Braga	88	125	37
Bragança	16	15	-1
Castelo Branco	24	22	-2
Coimbra	48	54	6
Évora	16	14	-2
Faro	40	42	2
Guarda	24	28	4
Leiria	48	58	10
Lisboa	240	223	-17
Portalegre	16	17	1
Porto	200	122	-78
Santarém	48	51	3
Setúbal	88	80	-8
Viana do Castelo	32	38	6
Vila Real	24	28	4
Viseu	48	48	0
Desconhecido	0	23	23
Total	1096	1095	-1

A distribuição da amostra por grupo etário e distrito de residência consta em anexo (Anexo II).

Resultados A pesquisa de Ag HBs foi positiva em 4 dos 1095 indivíduos estudados, o que corresponde à proporção de 0,36% do total da população estudada.

Destes 4 soros positivos, um pertencia a um indivíduo do sexo masculino e 3 pertenciam a indivíduos do sexo feminino.

A distribuição dos soros positivos por grupo etário, revelou 1 soro positivo no grupo dos 10-14 anos e dois no grupo dos 20-29 anos. O outro soro positivo não pôde ser integrado em nenhum grupo etário pois a idade não foi referida à data do inquérito; este soro pertencia a um indivíduo do sexo feminino, provavelmente em idade adulta.

Os 4 portadores de Ag HBs residem nos distritos de Braga, Lisboa, Porto e Setúbal.

Anticorpos contra o antigénio de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBs)

Amostragem A pesquisa de anti-HBs foi efectuada em 1082 indivíduos dos 1096 planeados. A amostra foi distribuída por sexo, grupo etário e distrito de residência, de acordo com os critérios previamente definidos (Quadro IV, V, VI).

Quadro IV — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	548	445	-103
Feminino	548	637	89
Total	1096	1082	-14

Quadro V — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	137	116	-21
5 – 9	137	130	-7
10 – 14	137	137	0
15 – 19	137	143	6
20 – 29	137		13
20 – 24		67	
25 – 29		83	
30 – 44	137		-8
30 – 34		43	
35 – 39		45	
40 – 44		41	
45 – 64	137		12
45 – 49		39	
50 – 54		36	
55 – 59		37	
60 – 64		37	
65 e +	137	128	-9
Total	1096	1082	-14

Quadro VI — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	80	86	6
Beja	16	21	5
Braga	88	124	36
Bragança	16	15	-1
Castelo Branco	24	22	-2
Coimbra	48	55	7
Évora	16	14	-2
Faro	40	42	2
Guarda	24	28	4
Leiria	48	58	10
Lisboa	240	221	-19
Portalegre	16	17	1
Porto	200	117	-83
Santarém	48	51	3
Setúbal	88	77	-11
Viana do Castelo	32	38	6
Vila Real	24	28	4
Viseu	48	48	0
Desconhecido	0	20	20
Total	1096	1082	-14

A distribuição da amostra por grupo etário e distrito de residência consta em anexo (Anexo II).

Resultados A pesquisa de anti-HBs foi positiva (título de anticorpos $\geq 10\text{mUI/mL}$) em 515 dos 1082 indivíduos estudados, o que corresponde a uma proporção de 47,6% de indivíduos imunes na população estudada (Quadro VII).

Quadro VII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo ou negativo para os anti-corpos HBs

Resultado	n	%
Positivo	515	47,6
Negativo	567	52,4
Total	1082	

Quando se observa a distribuição por sexo dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, verifica-se que não há diferença (Quadro VIII).

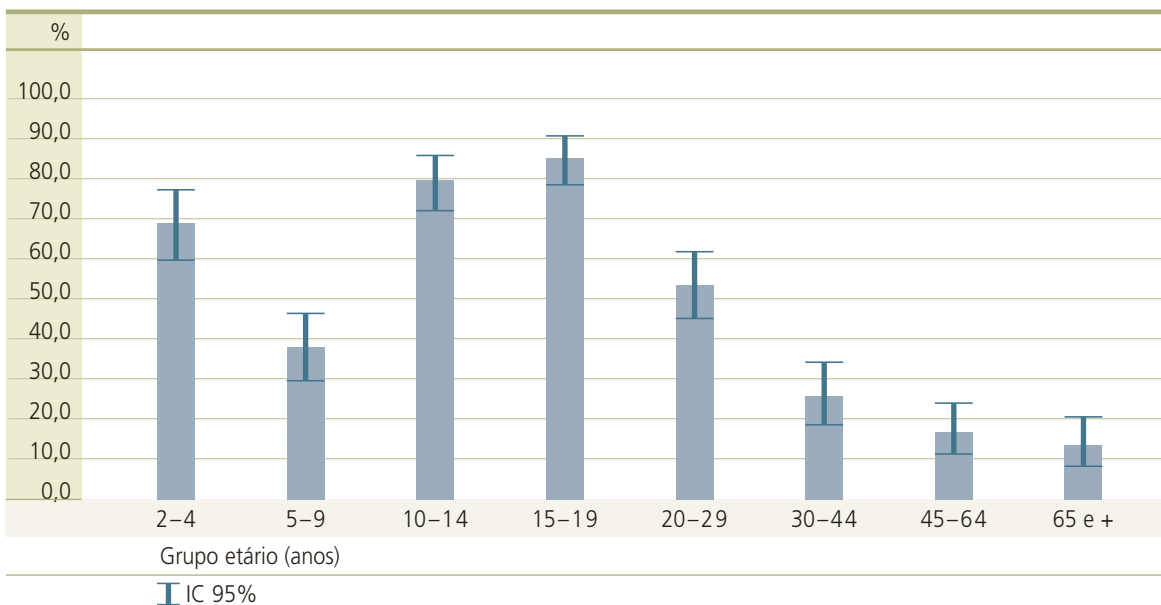
Quadro VIII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, por sexo

Sexo	N	% Positivos	IC 95%
Masculino	445	47,4	(42,7; 52,2)
Feminino	637	47,7	(43,8; 51,7)
Total	1082		

Em relação à distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, nos diferentes grupos etários, verificou-se uma proporção mais elevada nos grupos etários mais jovens, diminuindo, consideravelmente, nos grupos etários com idade superiores a 30 anos (Quadro IX, Figura 1).

Quadro IX — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	116	69,0	(59,7; 77,2)
5 – 9	130	37,7	(29,3; 46,6)
10 – 14	137	79,6	(71,8; 86,0)
15 – 19	143	85,3	(78,4; 90,7)
20 – 29	150	53,3	(45,0; 61,5)
30 – 44	129	25,6	(18,3; 34,0)
45 – 64	149	16,8	(11,2; 23,8)
65 e +	128	13,3	(7,9; 20,4)
Total	1082		

Figura 1 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, por grupo etário

A proporção mais elevada de indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, no sexo masculino (83%), foi encontrada no grupo etário dos 15-19 anos e a proporção mais baixa (4,0%) no grupo etário dos 30-44 anos (Quadro X, Figura 2).

Quadro X — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, no sexo masculino, por grupo etário

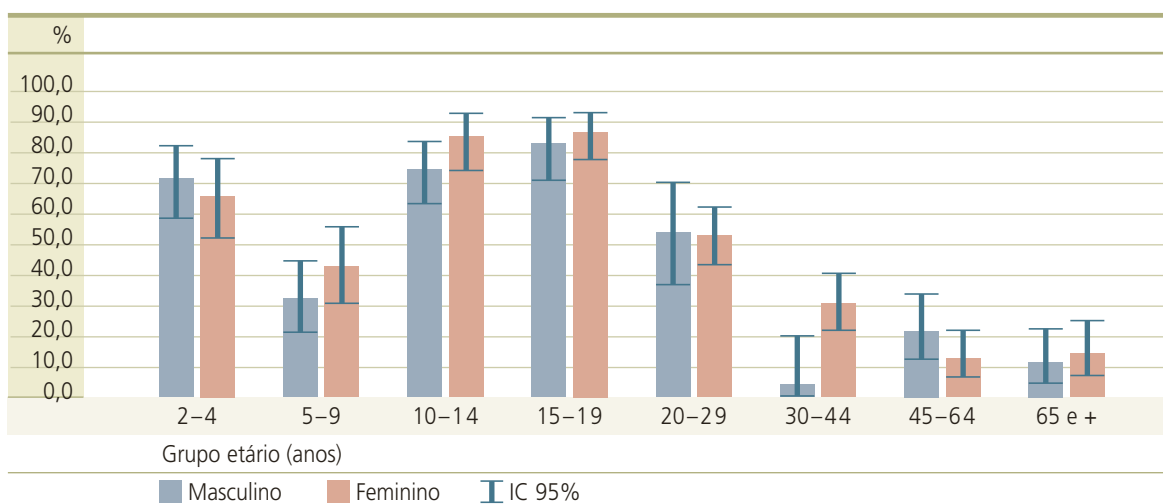
Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	60	71,7	(58,6; 82,5)
5 – 9	65	32,3	(21,2; 45,1)
10 – 14	75	74,7	(63,3; 84,0)
15 – 19	59	83,1	(71,0; 91,6)
20 – 29	37	54,1	(36,9; 70,5)
30 – 44	25	4,0	(0,1; 20,4)
45 – 64	64	21,9	(12,5; 34,0)
65 e +	60	11,7	(4,8; 22,6)
Total	445		

A proporção mais elevada de indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, no sexo feminino, verificou-se no grupo dos adolescentes e jovens, diminuindo nos grupos etários superiores a 30 anos (Quadro XI, Figura 2).

Quadro XI — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, no sexo feminino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	56	66,1	(52,2; 78,2)
5 – 9	65	43,1	(30,8; 56,0)
10 – 14	62	85,5	(74,2; 93,1)
15 – 19	84	86,9	(77,8; 93,3)
20 – 29	113	53,1	(43,5; 62,5)
30 – 44	104	30,8	(22,1; 40,6)
45 – 64	85	12,9	(6,6; 22,0)
65 e +	68	14,7	(7,3; 25,4)
Total	637		

A proporção de indivíduos com anti-HBs positivo nos dois sexos e nos grupos etários abrangidos pela introdução da vacina, não apresenta diferenças significativas. No grupo etário dos 30-44 anos, em indivíduos do sexo masculino, a proporção de indivíduos com anticorpo anti-HBs (≥ 10 mUI/mL) foi muito baixa em relação ao sexo feminino. No entanto, nos grupos etários com idades superiores a 45 anos, o sexo masculino apresenta uma percentagem similar ou superior de indivíduos com anti-HBs, em relação ao sexo feminino (Figura 2).

Figura 2 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, por grupo etário e sexo

Os valores mais baixos para anti-HBs foram observados no Distrito de Bragança (26,7%) e os mais elevados no Distrito de Faro (59,5%) (Quadro XII). No entanto, dever-se-á ter em atenção os respectivos intervalos de confiança e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

Quadro XII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, por distrito de residência

Distrito	N	% Positivos	IC 95%
Aveiro	86	47,7	(36,8; 58,7)
Beja	21	47,6	(25,7; 70,2)
Braga	124	40,3	(31,6; 49,5)
Bragança	15	26,7	(7,8; 55,1)
Castelo Branco	22	40,9	(20,7; 63,6)
Coimbra	55	45,5	(32,0; 59,4)
Évora	14	35,7	(12,8; 64,9)
Faro	42	59,5	(43,3; 74,4)
Guarda	28	35,7	(18,6; 55,9)
Leiria	58	46,6	(33,3; 60,1)
Lisboa	221	57,0	(50,2; 63,6)
Portalegre	17	52,9	(27,8; 77,0)
Porto	117	46,2	(36,9; 55,6)
Santarém	51	45,1	(31,1; 59,7)
Setúbal	77	45,5	(34,1; 57,2)
Viana do Castelo	38	42,1	(26,3; 59,2)
Vila Real	28	46,4	(27,5; 66,1)
Viseu	48	47,9	(33,3; 62,8)
Desconhecido	20	50,0	(27,2; 72,8)
Total	1082		

A distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, por grupo etário e distrito de residência, consta no Anexo III.

Na população estudada, 52,4% dos indivíduos apresentam uma concentração de anticorpos inferior a 10 mUI/mL, o que poderá corresponder a indivíduos não vacinados ou com uma resposta fraca à vacinação (Quadro XIII).

Quadro XIII — Distribuição percentual da concentração de anti-HBs na população estudada

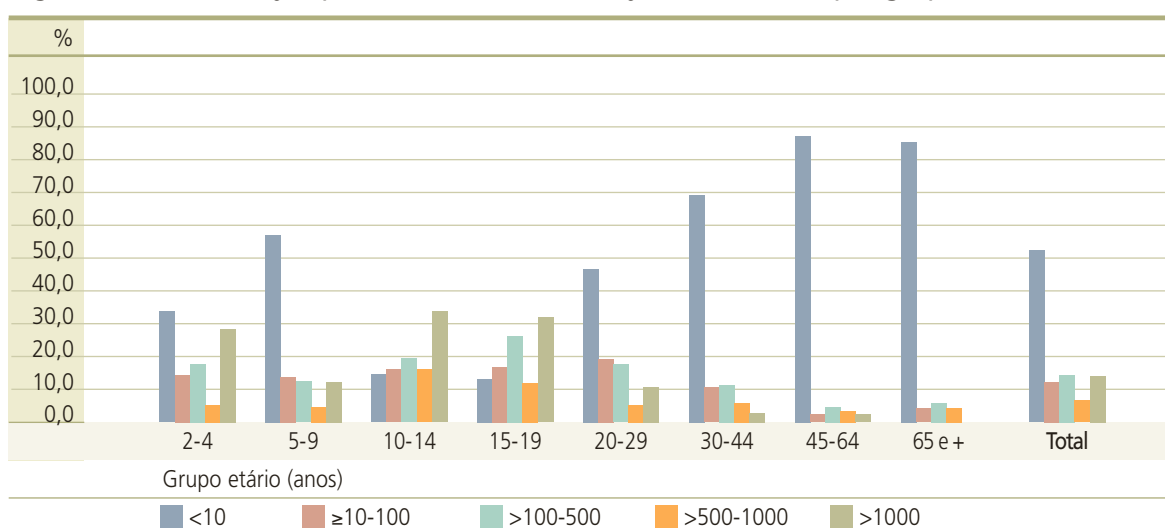
mUI/mL	n	%
< 10	567	52,4
≥ 10 –100	138	12,7
> 100-500	164	15,2
> 500-1000	64	5,9
> 1000	149	13,8
Total	1082	

Os níveis mais elevados da concentração de anti-HBs foram observados nos grupos etários vacinados, reflectindo uma boa resposta à vacina (Quadro XIV, Figura 3)

Quadro XIV — Distribuição percentual da concentração de anti-HBs, por grupo etário

mUI/mL	N	Grupo etário (anos)								total
		2-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-44	45-64	65 ou +	
< 10	116	31,0	62,3	20,4	14,7	46,7	74,4	83,2	86,7	52,4
≥ 10 –100	130	12,9	12,3	18,2	20,3	18,0	9,3	6,0	3,9	12,8
> 100-500	137	24,1	13,1	16,8	29,4	18,0	9,3	6,0	4,7	15,2
> 500-1000	143	5,2	3,8	11,7	9,8	6,0	4,7	2,7	3,1	5,9
> 1000	150	26,7	8,5	32,8	25,9	11,3	2,3	2,0	1,6	13,8

Figura 3 — Distribuição percentual da concentração de anti-HBs, por grupo etário

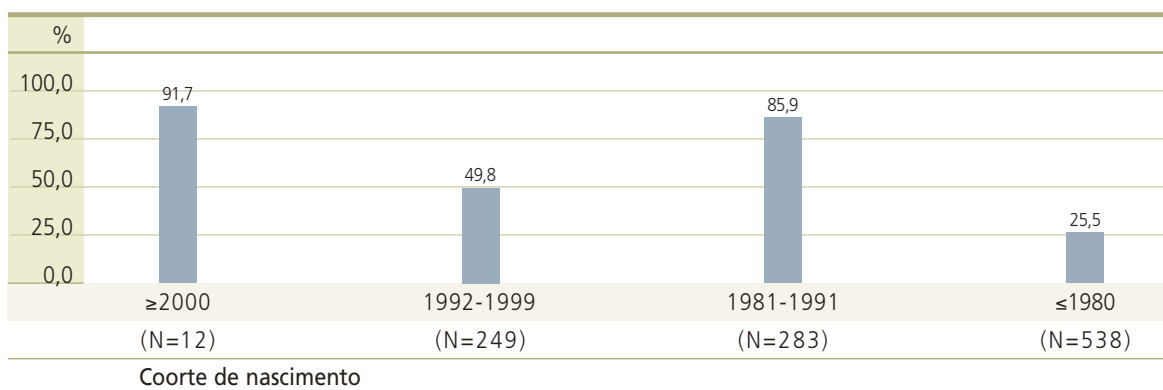


As diferentes coortes, que agrupam os participantes por anos de nascimento e de acordo com a história da vacinação no país, mostram valores de anti-HBs diferentes.

As coortes com percentagens mais elevadas de positividade para anti-HBs referem-se à primeira coorte, a mais nova, que corresponde às crianças nascidas a partir de 2000 (91,7%), data a partir da qual a vacina contra a hepatite B foi integrada no PNV para todos os recém-nascidos e à coorte de nascidos entre 1981 e 1991 (85,9%), que beneficiou da vacinação gratuita para os adolescentes, a partir de 1995.

A coorte dos nascidos entre 1992-1999, não tendo ainda sido abrangida pelo PNV, apresenta já muitos indivíduos vacinados por prescrição médica, o que se reflecte numa percentagem de indivíduos imunes elevada. A proporção mais baixa de seropositivos é observada nos nascidos antes de 1989, correspondendo ao grupo menos vacinado (Figura 4).

Figura 4 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, por coorte de nascimento



Anticorpos contra o antigénio do core do vírus da hepatite B (anti-HBc)

Amostragem A pesquisa de anti-HBc foi efectuada em 1051 indivíduos dos 1096 inicialmente planeados. A amostra foi distribuída por sexo, grupo etário e distrito de residência, de acordo com os critérios previamente definidos (Quadro XV, XVI e XVII).

Quadro XV — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	548	431	-117
Feminino	548	620	72
Total	1096	1051	-45

Quadro XVI — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	137	108	-29
5 – 9	137	124	-13
10 – 14	137	129	-8
15 – 19	137	138	1
20 – 29	137	151	14
30 – 44	137	127	-10
45 – 64	137	149	12
65 e +	137	125	-12
Total	1096	1051	-45

Quadro XVII — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	80	84	4
Beja	16	21	5
Braga	88	124	36
Bragança	16	15	-1
Castelo Branco	24	20	-4
Coimbra	48	53	5
Évora	16	14	-2
Faro	40	41	1
Guarda	24	28	4
Leiria	48	58	10
Lisboa	240	212	-28
Portalegre	16	17	1
Porto	200	108	-92
Santarém	48	51	3
Setúbal	88	75	-13
Viana do Castelo	32	38	6
Vila Real	24	28	4
Viseu	48	48	0
Desconhecido	0	16	16
Total	1096	1051	-45

A distribuição da amostra por grupo etário e distrito de residência consta no Anexo II.

Resultados A pesquisa de anti-HBc foi positiva em 51 indivíduos estudados, o que corresponde a uma proporção de 4,9% (Quadro XVIII).

Quadro XVIII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo ou negativo para anti-HBc

Resultados	n	%
Positivo	51	4,9
Negativo	999	95,0
Indeterminado	1	0,1
Total	1051	

Quando se observa o quadro XIX, verifica-se que a proporção de indivíduos com anti-HBc positivo é, aparentemente, superior no sexo masculino (5,8%), em relação ao sexo feminino (4,4%) (Quadro XIX).

Quadro XIX — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, por sexo

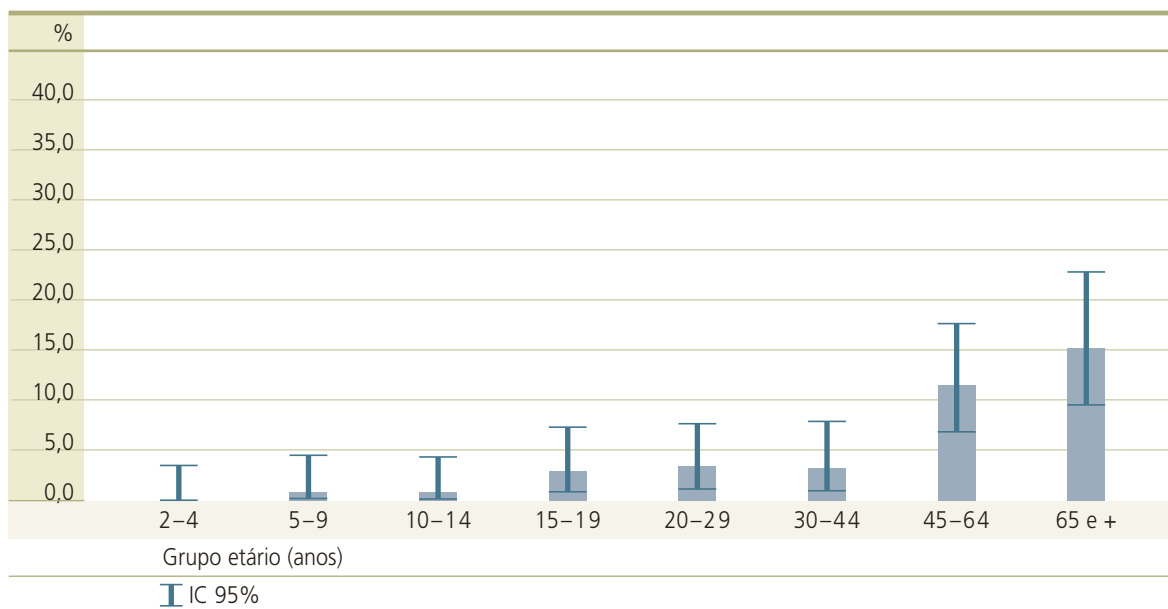
Sexo	N	% Positivos	IC 95%
Masculino	431	5,8	(3,8; 8,4)
Feminino	620	4,2	(2,8; 6,1)
Total	1051		

A proporção de indivíduos com resultado positivo para anti-HBc foi nula para o grupo etário dos 2-4 anos, sendo muito baixa na faixa etária dos 5-14 anos (0,8%), aumentando em função da idade nos restantes grupos etários, particularmente a partir dos 45 anos (Quadro XX; Figura 5).

Quadro XX — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	108	0,0	(0,0; 3,4)
5 – 9	124	0,8	(0,0; 4,4)
10 – 14	129	0,8	(0,0; 4,2)
15 – 19	138	2,9	(0,8; 7,3)
20 – 29	151	3,3	(1,1; 7,6)
30 – 44	127	3,1	(0,9; 7,9)
45 – 64	149	11,4	(6,8; 17,6)
65 e +	125	15,2	(9,4; 22,7)
Total	1051		

Figura 5 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, por grupo etário



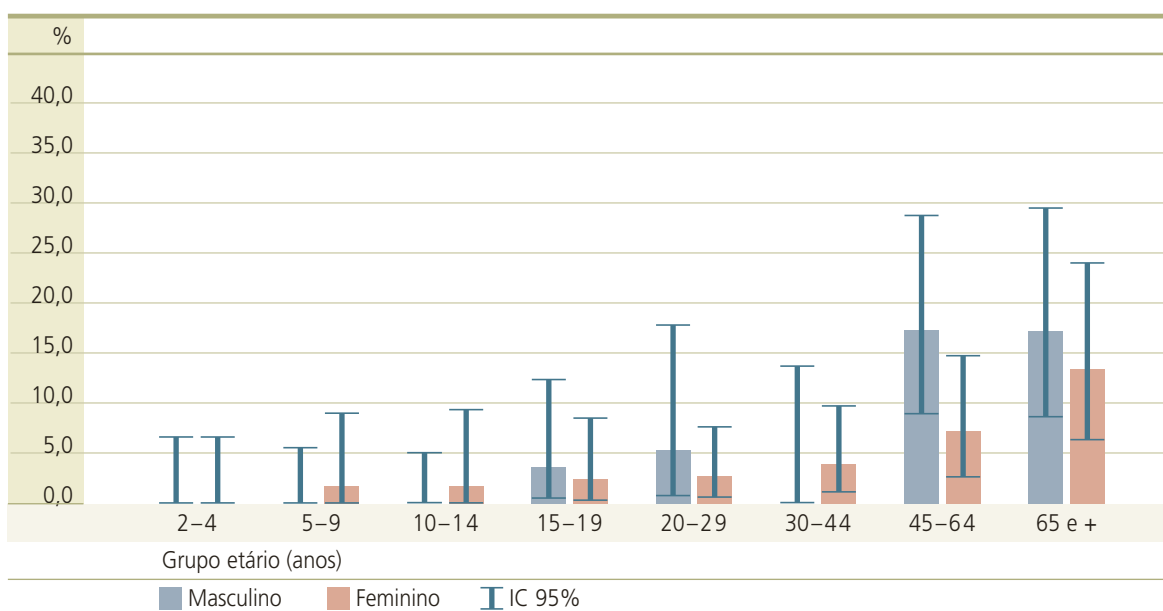
Na distribuição por sexo e grupo etário verifica-se que, no sexo masculino e no grupo etário dos 30-44 anos, não foi detectada a presença de anticorpos anti-HBc. No entanto, os indivíduos do sexo masculino nos grupos etários seguintes, apresentam uma proporção de anti-HBc superior à do sexo feminino, diferença esta que se esbate nos grupos etários com idade superior a 65 anos (Quadro XXI, XXII, Figura 6).

Quadro XXI — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, no sexo masculino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	54	0,0	(0,0; 6,6)
5 – 9	64	0,0	(0,0; 5,6)
10 – 14	72	0,0	(0,0; 5,0)
15 – 19	56	3,6	(0,4; 12,3)
20 – 29	38	5,3	(0,6; 17,7)
30 – 44	25	0,0	(0,0; 13,7)
45 – 64	64	17,2	(8,9; 28,7)
65 e +	58	17,2	(8,6; 29,4)
Total	431		

Quadro XXII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, no sexo feminino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	54	0,0	(0,0; 6,6)
5 – 9	60	1,7	(0,0; 8,9)
10 – 14	57	1,8	(0,0; 9,4)
15 – 19	82	2,4	(0,3; 8,5)
20 – 29	113	2,7	(0,6; 7,6)
30 – 44	102	3,9	(1,1; 9,7)
45 – 64	85	7,1	(2,6; 14,7)
65 e +	67	13,4	(6,3; 24,0)
Total	620		

Figura 6 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, por grupo etário e sexo

Os valores mais elevados de anti-HBc (8%) por distrito, foram observados em Lisboa. Nas amostras dos distritos de Faro, Guarda, Portalegre e Viana do Castelo não foi detectada a presença de anti-HBc (Quadro XXIII). No entanto, dever-se-á ter em atenção os respectivos intervalos de confiança e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

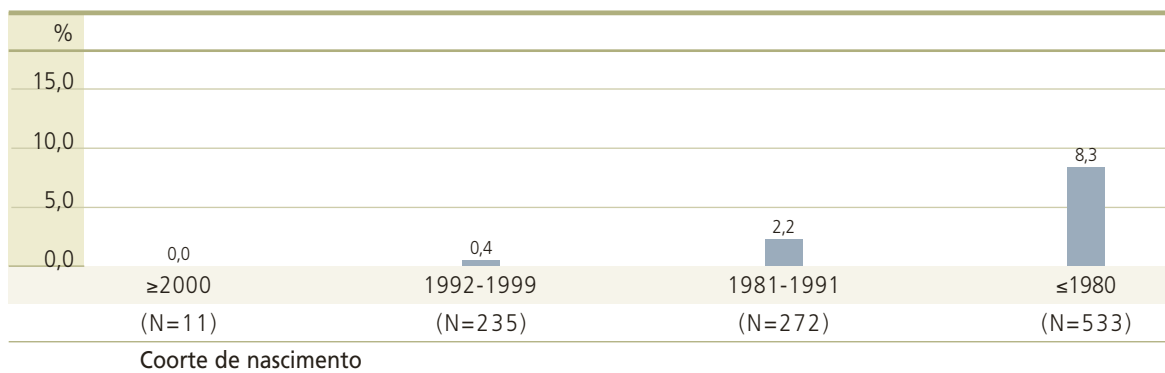
Quadro XXIII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, por distrito de residência

Distrito	N	% Positivos	IC 95%
Aveiro	84	1,2	(0,0; 6,5)
Beja	21	4,8	(0,1; 23,8)
Braga	124	7,3	(3,4; 13,3)
Bragança	15	6,7	(0,2; 31,9)
Castelo Branco	20	5,0	(0,1; 24,9)
Coimbra	53	5,7	(1,2; 15,7)
Évora	14	7,1	(0,2; 33,9)
Faro	41	0,0	(0,0; 8,6)
Guarda	28	0,0	(0,0; 12,3)
Leiria	58	3,4	(0,4; 11,9)
Lisboa	212	8,0	(4,7; 12,5)
Portalegre	17	0,0	(0,0; 19,5)
Porto	108	4,6	(1,5; 10,5)
Santarém	51	5,9	(1,2; 16,2)
Setúbal	75	2,7	(0,3; 9,3)
Viana do Castelo	38	0,0	(0,0; 9,3)
Vila Real	28	7,1	(0,9; 23,5)
Viseu	48	6,3	(1,3; 17,2)
Desconhecido	16	0,0	(0,0; 20,6)
Total	1051		

A distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo contra o antígeno do core de VHB, por grupo etário e distrito de residência, encontra-se no Anexo III.

Quando se observa a percentagem de indivíduos com resultado positivo para anti-HBc nas diferentes coortes, verifica-se que a coorte que apresenta valores mais elevados de positividade para anti-HBc é a dos indivíduos nascidos antes de 1980 (8,3%), portanto não vacinados através do PNV. Não se detectaram indivíduos positivos na coorte das crianças nascidas a partir de 2000, já abrangidas pela vacinação universal. A percentagem de indivíduos positivos na coorte dos nascidos entre 1981-1991 foi baixa e, na coorte dos nascidos entre 1992-1999, a percentagem de indivíduos com resultado positivo foi muito baixa (Figura 7).

Figura 7 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, por coorte de nascimento



Estudos adicionais

Nos 3 indivíduos com idade identificada e com resultado positivo para o Ag HBs, confirmado por método de neutralização, foi efectuada a pesquisa do Ag HBe e anti-HBe. Os resultados obtidos mostraram que o Ag HBe foi positivo numa das amostras e o anti-HBe foi positivo nas duas restantes.

Resumo dos perfis serológicos dos marcadores do vírus da hepatite B na população estudada

De acordo com a presença ou ausência dos marcadores serológicos nos indivíduos estudados, foram estabelecidos diferentes perfis serológicos. Verifica-se que 51,6% da população estudada está susceptível à infecção por VHB, de acordo com os valores de *cut-off* utilizados neste estudo; 43,6% dos indivíduos adquiriram imunidade por vacinação; 3,5% adquiriram imunidade por exposição prévia ao vírus; 1,5% tiveram possível contacto com o vírus, mas não adquiriram imunidade e, finalmente, 0,36% dos indivíduos são portadores do vírus.

No tratamento dos dados por grupo etário não foi incluído o indivíduo cuja idade não foi referida à data do inquérito (Quadro XXIV).

Quadro XXIV — Perfis serológicos dos principais marcadores do vírus da hepatite B na população estudada

	%	Grupo etário (anos)								total
		2-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-44	45-64	65ou+	
Estado de portador	N	122	132	137	146	150	131	149	128	1095
Ag HBs negativo	%	100	100,0	99,3	100,0	98,7	100,0	100,0	100,0	99,64
Ag HBs positivo	%	0,0	0,0	0,7	0,0	1,3	0,0	0,0	0,0	0,36
Estado imunitário	N	108	124	128	138	150	127	149	125	1049
Susceptíveis (Anti-HBc negativo + Anti-HBs negativo)	%	31,5	61,3	19,5	15,2	44,7	74,0	82,6	80,8	51,6
Imunidade por infecção natural (Anti-HBc positivo + Anti-HBs positivo)	%	0,0	0,0	0,0	2,9	1,3	2,4	10,7	9,6	3,5
Imunidade por vacinação (Anti-HBc negativo + Anti-HBs positivo)	%	68,5	37,9	79,7	81,9	52,0	22,8	6,0	4,0	43,6
Anti-HBc positivo + Anti-HBs negativo*	%	0,0	0,8	0,8	0,0	2,0	0,8	0,7	5,6	1,3

* — Infecção recente ou

— Susceptível com falso Anti HBc positivo ou

— Portador com níveis indetectáveis de Ag HBs pelo métodos actualmente disponíveis ou

— Imune mas com níveis indetectáveis de Ac anti-HBs pelos métodos actualmente disponíveis

Discussão Este estudo foi realizado com o objectivo de determinar, na população residente em Portugal Continental, a distribuição dos indivíduos com marcadores serológicos positivos para VHB e obter dados que permitam avaliar o impacto da estratégia de vacinação contra o vírus da hepatite B.

A amostra populacional estudada para Ag HBs foi de 1095 indivíduos, para anti-HBs foram estudados 1082 e para anti-HBc foram estudados 1051 indivíduos. A amostra foi distribuída por 8 grupos etários e pelos diferentes distritos de residência.

— Antigénio de superfície (Ag HBs)

Os resultados obtidos mostram que a presença de Ag HBs foi determinada em 4 dos 1095 indivíduos estudados, o que corresponde a uma proporção de 0,36%. Aparentemente, esta proporção foi superior no sexo feminino. Estes dados diferem dos dados encontrados noutros estudos, nomeadamente num estudo efectuado por Jilg *et al* (11) na população adulta na Alemanha, em que foi determinada uma proporção para o sexo masculino de 0,7% versus 0,46% para o sexo feminino.

Esta proporção (0,36%) permite-nos estimar a prevalência do VHB na população de Portugal Continental, a qual nos situa numa zona de baixa endemicidade. Esta prevalência é inferior à encontrada na população portuguesa por Lecour (6), Isabel Teixeira (12) (estudos publicados em 1983) e Arsénio Santos *et al* na população adulta do distrito de Coimbra (13), cujos valores são de 1,25%, 2% e 0,91% respectivamente. No estudo de Isabel Teixeira foi encontrado um valor (2%) mais elevado que nos outros estudos citados. Importa, no entanto, referir que o método utilizado por esta autora foi o método de hemaglutinação passiva, que apresentava uma menor especificidade em relação aos restantes.

A proporção de indivíduos com Ag HBs positivo, determinada no nosso estudo, foi igualmente inferior ao valor de 0,8% encontrado num estudo seroepidemiológico realizado em Espanha, em 1996 (14), e ao valor observado por Jilg na população adulta na Alemanha, que foi de 0,62%.

Os dados obtidos neste estudo apontam para uma diminuição da infecção por VHB, o que está de acordo com a diminuição dos casos declarados à Direcção-Geral da Saúde, nos últimos anos.

— Anticorpo contra o antigénio de superfície (anti-HBs)

Em relação ao anti-HBs, a pesquisa foi efectuada em 1082 indivíduos, dos quais 445 do sexo masculino e 637 do sexo feminino. A proporção de indivíduos com resultado positivo para este anticorpo foi de 47,6%, não havendo diferenças relevantes entre os sexos.

A presença deste anticorpo ($\geq 10\text{mUI/mL}$) foi detectada em 85,3% dos indivíduos na faixa etária dos 15-19 anos e em 79,6% no grupo etário dos 10-14 anos, sendo estas as idades que apresentaram os valores mais elevados. As diferenças, por grupo etário, devem-se ao impacto da vacina contra a hepatite B nos grupos etários mais jovens, nomeadamente nos recém-nascidos e adolescentes, que beneficiaram da integração desta no PNV.

Nos grupos etários mais velhos, a vacina teve menor impacto, uma vez que apenas uma pequena proporção de indivíduos está vacinada, como é demonstrado no Quadro XXIV, nomeadamente, no grupo etário dos 45-64 anos, em que, apenas 6% apresentam anticorpos adquiridos por vacinação, diminuindo ainda esta percentagem no grupo etário superior, verificando-se, paralelamente, nestes grupos, um aumento da percentagem de indivíduos com anticorpos por exposição prévia ao vírus, particularmente no grupo etário dos 45-64 anos (10,7%).

Em relação à presença de anti-HBs (≥ 10 mUI/mL) em ambos os sexos não foram observadas diferenças relevantes. De ressaltar, no entanto, que no sexo masculino, no grupo etário dos 30-44 anos, a presença de anti-HBs foi muito baixa. Não foi encontrada explicação para este facto, uma vez que na observação dos grupos etários seguintes a presença de anti-HBs apresenta valores similares, ou até ligeiramente superiores, aos apresentados no sexo feminino.

Na análise por coortes de nascimento, verifica-se que as percentagens mais elevadas de seropositivos para anti-HBs, correspondem às crianças nascidas a partir de 2000 (91,7%), data da integração da vacina contra VHB no PNV para todos os recém-nascidos e aos 10-13 anos, e aos nascidos entre 1981 e 1991 (85,9%), que têm vindo a beneficiar da administração desta vacina aos adolescentes desde 1995. As restantes coortes reflectem também a história vacinal dos indivíduos: mesmo aqueles não incluídos no PNV tiveram acesso à vacina por prescrição médica.

A comparação dos resultados da presença de anti-HBs na população residente em Portugal Continental com dados anteriores é difícil, dada a quase ausência de estudos. No único estudo de âmbito nacional conhecido, efectuado por Lecour *et al*, a presença deste anticorpo na população era estimada, em 1980, em 20,3%, sendo de 23,5% no grupo etário dos 15-19 anos. Como este estudo foi realizado muito antes da utilização generalizada da vacina contra VHB em determinadas coortes, podemos concluir que, no citado estudo, 20,3% da população portuguesa teve contacto prévio com o vírus e não protegido pela vacinação, enquanto no nosso estudo esse contacto não protegido ocorreu em apenas 3,5% da população estudada.

Nos resultados reportados no estudo efectuado por Santos A *et al* (13), no distrito de Coimbra, incluindo apenas população adulta, a presença de anti-HBs adquirida por exposição ao vírus foi de 6,08%, e apenas 1,2% dos indivíduos estavam vacinados.

— Anticorpo contra o antigénio do core (Anti-HBc)

A pesquisa de anti-HBc, efectuou-se em 1051 indivíduos, dos quais 431 do sexo masculino e 620 do sexo feminino. A proporção de indivíduos com resultado positivo para anti-HBc foi de 4,9%, o que corresponde a 51 dos 1051 indivíduos estudados.

A presença de anti-HBc foi mais elevada no sexo masculino (5,8%) do que no feminino (4,2%). Ao inverso do verificado para o anti-HBs, a presença deste anticorpo aumenta em função da idade, sendo nula no grupo etário dos 2-4 anos, inferior a 2% em menores de 14 anos, superior a 10% nos indivíduos com idades compreendidas entre os 45-64 anos e superior a 15% nos indivíduos com mais de 65 anos de idade. Neste estudo, a proporção mais elevada de indivíduos com

anti-HBc foi encontrada no sexo masculino, no qual se atinge um valor de 17,2% nos indivíduos com mais de 45 anos. O aumento de casos positivos de anti-HBc em função da idade é indicativo de exposição prévia ao vírus em indivíduos não protegidos pela vacina.

A nível nacional, a comparação destes resultados reveste-se de alguma dificuldade, porque não são conhecidos estudos nacionais envolvendo o anti-HBc. No estudo efectuado por Arsénio Santos *et al* (13), a proporção de indivíduos com este anticorpo foi de 6,8% associado a anti-HBs e de 1,82% isolado, enquanto no actual estudo a presença para este anticorpo, no distrito de Coimbra, foi de 5,7% associado a anti-HBc.

Comparados estes resultados com os resultados obtidos em estudos efectuados noutros países da Europa, verifica-se que são similares aos do estudo seroepidemiológico espanhol já mencionado, em que a presença do anti-HBc no total da população foi de 4,5%; são inferiores aos reportados no estudo efectuado por Jilg *et al* onde foi detectado um valor de 8,7% na população adulta da Alemanha, sendo similares no grupo etário com 65 ou mais anos (15,6%); são igualmente inferiores aos resultados encontrados por Beutels *et al* (1997), na Bélgica, em que foi determinado um valor de 6,9%. No entanto, são superiores aos encontrados na Suécia por Christenson *et al* (1997) (2% em 3 382 indivíduos) e aos encontrados por Goudeau et Dubois (1995) em França (2,2%).

— Perfis Serológicos

Em relação aos perfis serológicos encontrados na população estudada, verificou-se que 51,6% da população está susceptível à infecção por VHB, atendendo aos valores de *cut-off* estabelecidos.

Verificou-se igualmente, que 4 indivíduos (0,36 %) da população estudada são portadores de Ag HBs e que, destes, apenas um indivíduo apresentava Ag HBe, sendo por esse facto um portador em fase replicativa, enquanto nos 3 restantes foi detectada a presença de anti-HBe. Estes 3 indivíduos podem ser portadores de Ag HBs sem replicação viral, ou serem portadores de uma variante mutante de VHB não expressando, por isso, a presença do Ag HBe. A caracterização do perfil serológico destes portadores só seria possível através de técnicas de biologia molecular, não contempladas neste estudo.

Em 3,5% da população estudada, foi detectada a presença simultânea de anti-HBs (≥ 10 mUI/mL) e anti-HBc, estando, por este facto, estes indivíduos imunizados naturalmente.

Em 43,6% dos indivíduos foi detectada a presença de anti-HBs isoladamente, o que corresponde à população imunizada por vacinação.

No entanto, a proporção de indivíduos imunes poderá ser superior se tivermos em conta o facto de que, neste estudo, apenas foram considerados positivos os indivíduos com títulos superiores ou iguais a 10 mUI/mL. Porém, é do conhecimento actual que muitos indivíduos vacinados, embora não apresentem título de anticorpos detectáveis, possuem no seu sistema imunitário linfócitos B de memória com capacidade de reconhecer o vírus e impedir a infecção mesmo depois da perda dos anticorpos anti-HBs (15).

Neste estudo foi ainda encontrada a presença de anti-HBc isolado em cerca de 1,3% da população, o que pode representar uma de quatro situações:

- uma infecção recente (período de janela), em que ainda não ocorreu a seroconversão de Ag HBs e, por esse facto, os títulos de anti-HBs são indetectáveis;
- uma infecção antiga, em que os títulos de anti-HBs são mais baixos em relação aos de anti-HBc e indetectáveis;
- um perfil de portador crónico com ADN-VHB só detectável por uma técnica de amplificação dos ácidos nucleicos (PCR); cerca de 30% dos indivíduos com este marcador isolado são portadores crónicos (13,16);
- indivíduo susceptível com um falso positivo.

Os resultados deste estudo mostram claramente uma diminuição da infecção por VHB e um aumento do número de indivíduos imunes por vacinação. Este facto reflecte o sucesso das estratégias adoptadas nos últimos anos com o objectivo de impedir a transmissão e prevenir a infecção crónica por VHB. Destas estratégias destaca-se o rastreio sistemático de Ag HBs nas grávidas, impedindo a transmissão vertical, a vacinação, não só dos indivíduos com risco acrescido para esta infecção como também de todos os adolescentes e recém-nascidos e também um melhor conhecimento das vias de transmissão da infecção e da adopção de medidas visando a sua prevenção.

A conjugação destas medidas permitirá, dentro de algum tempo, controlar esta importante infecção que, após mais de 20 anos da existência duma vacina eficaz, continua ainda a ser um importante problema de saúde pública a nível mundial.

Bibliografia

1. WHO. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services: management guidelines. 01.31 Geneva: WHO; 2001 (Available from: <http://www.who.int/vaccines-documents/docspdf01/www613.pdf>)
2. WHO. Hepatitis B Vaccine: immunization, vaccines and biologicals. Geneva: WHO; 2002. (Available from: <http://www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.shtml>)
3. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 5(151): 599-603
4. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide: Conference Reports 2003. (Available from: <http://www.hcvadvocate.org/news/reports/Alter2.html>)
5. WHO. Hepatitis B Vaccine: immunization, vaccines and biologicals. Geneva: WHO; 2003 (Available from: <http://www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.shtml>).
6. Lecour H. Hepatite vírica: epidemiologia e diagnóstico [Tese de Doutoramento]. Porto: o Autor; 1983
7. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995; 13 Suppl 1: 47-9
8. CDC (US). Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) *MMWR* 1991 November 22; 40(RR-13):1-19 (Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00033405.htm>)

9. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. JAMA 1990; 263: 1218-22
10. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Programa Nacional de Vacinação (PNV). Orientações Gerais. DGS: Circular Normativa nº14 DSPS/DT, 16/12/1999
11. Jilg W, Hottentrager B, Weinberger K, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, et al. Prevalence of markers of hepatitis B in adult German population. J Med Virol 2001; 63: 96-102
12. Teixeira I. Prevalência do antígeno de superfície do vírus da hepatite B: Inquérito Serológico Nacional. Arquivos do Instituto Nacional de Saúde 1983; 7: 67-72
13. Santos A, Carvalho A, Tomaz J, Rodrigues V, Coxinho L, Bento D, et al. Prevalência dos marcadores de infecção pelo vírus da hepatite B na população adulta do Distrito de Coimbra. Acta Med Port 2000; 13: 167-71
14. Instituto de Salud Carlos III (España). Estudio Seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: CNE. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000
15. Consensus statement. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet 2000; 355: 561-5
16. Grob P, Jilg W, Bornhak H, Gerken G, Gerlich W, Gunther S, et al. Serological pattern anti-HBc alone. J Med Virol 2000; 62: 450-2

Vírus da parotidite epidémica

Helena Rebelo de Andrade ¹

Marta Gíria ²

Introdução O vírus da parotidite pertence à família *Paramyxoviridae*, subfamília *Paramyxovirinae*, género *Rubulavirus*. Apresenta-se sob a forma de partículas pleomórficas, com um diâmetro de 100 a 600 nm e com um invólucro externo a partir do qual se projectam espículas glicoproteicas de 12 a 15 nm. Este vírus tem como único hospedeiro o Homem e a sua transmissão ocorre predominantemente por via aérea, através de aerossóis ou por contacto directo com a saliva de indivíduos infectados.

Durante os 14 a 21 dias que constituem o período de incubação, o vírus multiplica-se no epitélio do tracto respiratório superior, difunde-se para os nódulos linfáticos e em seguida estabelece-se uma fase de virémia que resulta na disseminação do vírus pelas glândulas salivares e outros órgãos.

A excreção do vírus através da saliva inicia-se 6 a 7 dias antes dos primeiros sintomas e mantém-se até cerca de 9 dias depois, podendo também ser detectada na urina. O período de maior infeciosidade e transmissibilidade ocorre entre os 2 dias anteriores ao início dos sintomas e os 4 dias depois do seu aparecimento. Saliente-se, que um terço das infecções ocorre de forma subclínica e que os indivíduos infectados, sem manifestações clínicas, são igualmente capazes de transmitir a infecção (1,2).

A fase aguda da parotidite epidémica caracteriza-se pelo aparecimento de febre seguida de edema das glândulas salivares (em 95% de todos os casos sintomáticos), particularmente das parótidas (90% de participação bilateral), que pode persistir durante uma semana, podendo também observar-se o envolvimento das glândulas submaxilares e sublinguais. Apesar das complicações não serem frequentes, a orquite está descrita em 20 a 30% dos doentes do sexo masculino que contraíram a doença depois da puberdade e a mastite pode ocorrer em 31% das mulheres com mais de 15 anos, sendo a infertilidade uma sequela muito rara. Outras complicações menos usuais são a meningite, associada a 1 a 10 % dos casos, a pancreatite que pode ocorrer em 5% dos casos e a encefalite descrita em 0,02% dos casos de doença (1,2,3).

A parotidite epidémica é uma doença de distribuição universal que afecta, sobretudo, crianças em idade escolar ou adolescentes jovens (< 15 anos). Enquanto nos climas temperados podem ocorrer casos esporádicos durante todo o ano, com maior incidência no fim do Inverno e início da Primavera, nos climas tropicais não se observa variação sazonal. A nível mundial, antes da implementação da vacinação contra a parotidite epidémica, ocorriam ciclos epidémicos, com intervalos de 2 a 4 anos, especialmente em zonas urbanas de elevada densidade populacional (3). Dada a elevada infeciosidade da doença eram comuns os surtos em hospitais, escolas e instituições fechadas, nomeadamente as militares. Contudo, a epidemiologia da parotidite epidémica sofreu uma alteração radical com a introdução da vacina. Nos Estados Unidos, em 1967, a aplicação da vacina conduziu a um decréscimo na incidência da doença de 95% (1,3).

¹ Investigadora Auxiliar, Coordenadora da Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovírus, Centro de Virologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

² Licenciada em Engenharia Biotecnológica, colaboradora da Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovírus, Centro de Virologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

Em Portugal, a inclusão da vacina contra a parotidite no Programa Nacional de Vacinação ocorreu em 1987, sendo a doença de declaração obrigatória desde esse ano. Ao longo do tempo o esquema de vacinação recomendado foi sofrendo alterações com o objectivo de obter melhor protecção, na idade mais adequada. Inicialmente, em 1987, foi recomendada a administração de uma dose única da vacina tríplice contra o sarampo, parotidite e rubéola (VASPR), a crianças com 15 meses de idade de forma a minimizar a interferência dos anticorpos maternos na resposta imunitária à vacina. Nos anos que se seguiram, estudos conduzidos em vários países demonstraram que 15 a 19% das crianças vacinadas entre os 12 e os 18 meses podiam manter-se seronegativas confirmando o benefício da adopção de um regime de 2 doses de vacina (dando oportunidade para compensar falências vacinais da 1ª dose) (3).

Em 1990, foi introduzida no nosso País, no calendário de vacinação, a recomendação de uma segunda dose da VASPR, administrada entre os 11 e os 13 anos, e mantendo-se a primeira dose aos 15 meses. Seguiu-se nova alteração, em 2000, com a antecipação da segunda dose da VASPR para os 5-6 anos (idade escolar) e permanecendo a vacinação das crianças entre os 10 e 13 anos, se nascidas antes de 1993 (4).

De uma forma geral, as estimativas da eficácia da vacina contra a parotidite epidémica, descritas na literatura, apontam para valores situados entre os 75% e 95% dependendo este valor da estirpe vacinal. Os títulos de anticorpos induzidos pela vacina são em regra mais baixos do que os resultantes da infecção natural, no entanto, são protectores e de longa duração. Entre 1987 e 2003, o número de casos declarados de parotidite no nosso País, variou entre um mínimo de 231 casos declarados em 2003 e um máximo de 19 415 casos declarados na epidemia de 1997.

Metodologia laboratorial A determinação qualitativa e quantitativa da presença e concentração de imunoglobulinas G (IgG) anti-vírus da parotidite epidémica foi obtida através da aplicação de um teste imunoenzimático, *Enzime Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), utilizando reagentes comerciais e seguindo as instruções do fabricante.

O ensaio baseia-se na ligação das imunoglobulinas G anti-parotidite epidémica a moléculas antigénicas que revestem os poços da placa de teste. Ao complexo anticorpo-antigénio formado é ligado um conjugado com um componente enzimático (peroxidase) que cataliza a conversão de um substrato (cromogénio: TMB + peróxido de hidrogénio), posteriormente adicionado, num seu derivado. A formação deste derivado do substrato, determinado por leitura da absorvância, é directamente proporcional à presença de anticorpos anti-parotidite na amostra testada.

A validação da determinação qualitativa da IgG obrigou a que as leituras das absorvâncias do controlo positivo, aplicado em duplicado em cada teste, atingissem ou excedessem, individualmente, o valor de 0,5. Sempre que se verificou esta condição, a determinação qualitativa da presença de anticorpos IgG anti-parotidite epidémica nos soros aplicados no teste seguiu o seguinte critério:

- IgG anti-parotidite epidémica negativa se a absorvância da amostra $<0,1$;
- IgG anti-parotidite epidémica positiva se a absorvância da amostra $>0,2$.

Amostras com valores de absorvâncias situados entre $\geq 0,1$ e $\leq 0,2$ foram repetidas e sempre que os valores, em dois testes distintos, se mantiveram na mesma faixa, os resultados foram incluídos numa classe designada como *limiar de segurança*.

A validação da determinação quantitativa da IgG obrigou a que os valores das absorvâncias de cada aplicação do controlo positivo se encontrassem dentro das margens superior e inferior definidas para cada conjunto de reagentes e que a diferença entre os dois valores não excedesse os 20%. Nestas condições, a determinação quantitativa da presença de IgG anti-parotidite epidémica foi efectuada por aplicação do método- α descrito pelo fabricante.

Assim, foi determinado o factor de correcção do teste (FC = valor nominal tabelado nos reagentes utilizados / média dos valores das absorvâncias do controlo positivo aplicado em duplicado, no mesmo teste) multiplicado pelos valores da absorvância dos soros, obtendo-se valores de absorvâncias corrigidos.

Por fim, a determinação quantitativa da actividade em anticorpo (título em anticorpo), em cada soro testado, foi obtida por aplicação da fórmula $\log_{10} \text{ título de anticorpo} = \alpha \times (\text{abs}_{\text{corrigida}})^{\beta}$; sendo α e β parâmetros definidos para cada conjunto de reagentes, permitindo a conversão dos valores de absorvâncias em miliunidades internacionais por mililitro (mUI/mL).

O *software* de apoio ao aparelho de espectrofotometria foi previamente programado para a verificação das condições de validação de cada teste, determinação do factor de correcção e absorvância corrigida dos soros, aplicação da fórmula de cálculo da actividade em anticorpo de cada soro testado e apresentação dos resultados qualitativos, sob a forma de positivo / limiar de segurança / negativo e quantitativos, em mUI/mL.

Amostragem A determinação da proporção de anticorpos do tipo IgG anti-parotidite epidémica, na população portuguesa do continente, foi efectuada numa amostra de 1699 indivíduos dos 1836 inicialmente planeados, dos quais 739 correspondiam ao sexo masculino e 960 ao sexo feminino (Quadro I).

Quadro I — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	918	739	-179
Feminino	918	960	42
Total	1836	1699	-137

Os indivíduos correspondentes à amostra planeada e estudada foram agrupados por grupo etário e por distrito de residência, como se pode verificar através da leitura dos Quadros II e III.

Na distribuição dos indivíduos por grupo etário pode observar-se que a maior diferença entre amostra planeada e estudada ocorre nos menores de 19 anos, onde a amostra foi inferior ao inicialmente planeado.

Quadro II — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	322	271	-51
5 – 9	322	314	-8
10 – 14	322	289	-33
15 – 19	322	259	-63
20 – 29	137	146	9
30 – 44	137	142	5
45 – 64	137	134	-3
65 e +	137	144	7
Total	1836	1699	-137

Na distribuição dos indivíduos por distrito de residência a maior diferença é observada para o Porto, onde o número de casos analisados foi inferior à amostra planeada.

Quadro III — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	132	145	13
Beja	28	29	1
Braga	152	208	56
Bragança	28	21	-7
Castelo Branco	40	36	-4
Coimbra	80	61	-19
Évora	28	28	0
Faro	68	72	4
Guarda	36	30	-6
Leiria	84	89	5
Lisboa	400	324	-76
Portalegre	28	29	1
Porto	332	175	-157
Santarém	84	100	16
Setúbal	144	123	-21
Viana do Castelo	52	50	-2
Vila Real	44	55	11
Viseu	76	84	8
Desconhecido	0	40	40
Total	1836	1699	-137

A distribuição dos indivíduos por grupo etário e distrito de residência pode ser consultada em anexo (Anexo II).

Resultados A pesquisa de anticorpos do tipo IgG anti-parotidite epidémica foi positiva em 1382 indivíduos dos 1699 estudados, o que corresponde a uma proporção de 81,3% de indivíduos com concentração de anticorpos positiva na população estudada (Quadro IV). Ainda, na população estudada, 82 indivíduos (4,8%) apresentaram valores de concentração de anticorpos anti-parotidite que se consideram num limiar mínimo de segurança.

Quadro IV — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva e negativa de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica

Anticorpos IgG	n	%
Positivo	1382	81,4
Negativo	235	13,8
Limiar de segurança	82	4,8
Total	1699	

A proporção de indivíduos com concentração positiva de anticorpos anti-parotidite foi idêntica em ambos os sexos, apresentando o sexo masculino uma percentagem de seropositivos de 80,8% e o sexo feminino de 81,8% (Quadro V).

Quadro V — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, por sexo

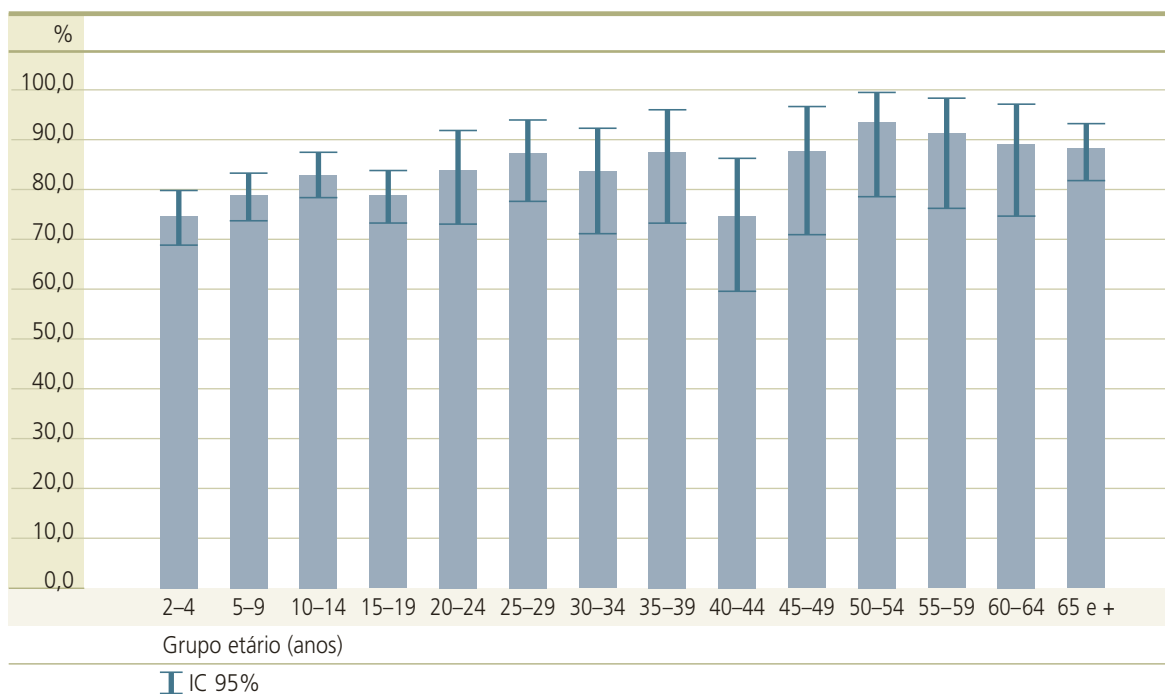
Sexo	N	% Positivos	IC 95%
Masculino	739	80,8	(77,8; 83,6)
Feminino	960	81,8	(79,2; 84,2)
Total	1699		

Na distribuição dos casos seropositivos por grupo etário verifica-se que acima dos 25 anos, e exceptuando o grupo etário dos 40 aos 44 anos, a percentagem de indivíduos seropositivos varia entre os 83,6% e os 93,5%. Na população abaixo dos 24 anos as variações são maiores, situando-se entre um valor mínimo de 74,5% (2-4 anos) e um valor máximo de 83,8% (20-24) (Quadro VI e Figura 1).

Quadro VI — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidêmica, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	271	74,5	(68,9; 79,6)
5 – 9	314	78,7	(73,7; 83,1)
10 – 14	289	83,0	(78,2; 87,2)
15 – 19	259	78,8	(73,3; 83,6)
20 – 24	68	83,8	(72,9; 91,6)
25 – 29	78	87,2	(77,7; 93,7)
30 – 34	55	83,6	(71,2; 92,2)
35 – 39	40	87,5	(73,2; 95,8)
40 – 44	47	74,5	(59,7; 86,1)
45 – 49	32	87,5	(71,0; 96,5)
50 – 54	31	93,5	(78,6; 99,2)
55 – 59	34	91,2	(76,3; 98,1)
60 – 64	37	89,2	(74,6; 97,0)
65 e +	144	88,2	(81,8; 93,0)
Total	1699		

Figura 1 — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidêmica, por grupo etário



Relativamente à distribuição de indivíduos com concentração positiva de anticorpos anti-parotidite em ambos os sexos, nos diferentes grupos etários, não se verificaram grandes diferenças,

exceptuando nos indivíduos entre os 30 e os 34 anos. É provável que esta diferença resulte do pequeno número de casos analisados no sexo masculino, salientando-se a grande margem dada pelo intervalo de confiança (IC 95% - 18,4;90,1%) (Quadro VII, VIII e Figura 2).

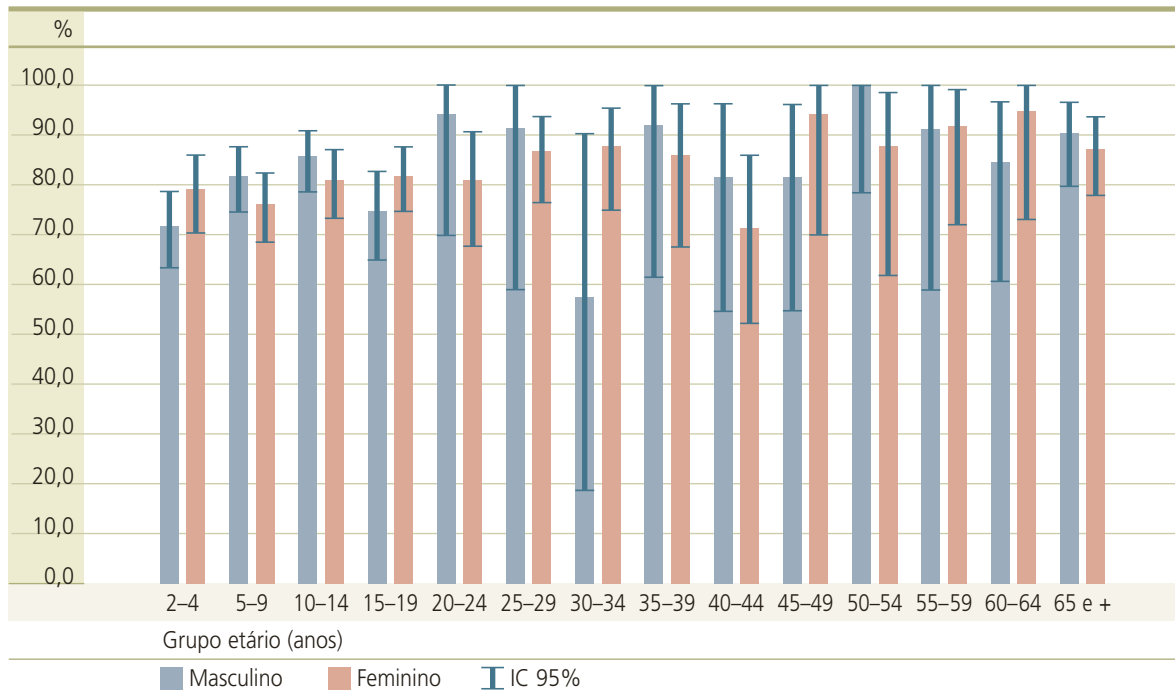
Quadro VII — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, no sexo masculino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	153	71,2	(63,4; 78,3)
5 – 9	157	81,5	(74,6; 87,3)
10 – 14	144	85,4	(78,6; 90,7)
15 – 19	102	74,5	(64,9; 82,6)
20 – 24	16	93,8	(69,8; 99,8)
25 – 29	11	90,9	(58,7; 99,8)
30 – 34	7	57,1	(18,4; 90,1)
35 – 39	12	91,7	(61,5; 99,8)
40 – 44	16	81,3	(54,4; 96,0)
45 – 49	16	81,3	(54,4; 96,0)
50 – 54	15	100,0	(78,2; 100,0)
55 – 59	11	90,9	(58,7; 99,8)
60 – 64	19	84,2	(60,4; 96,6)
65 e +	60	90,0	(79,5; 96,2)
Total	739		

Quadro VIII — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, no sexo feminino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	118	78,8	(70,3; 85,8)
5 – 9	157	75,8	(68,3; 82,3)
10 – 14	145	80,7	(73,3; 86,8)
15 – 19	157	81,5	(74,6; 87,3)
20 – 24	52	80,8	(67,5; 90,4)
25 – 29	67	86,6	(76,0; 93,7)
30 – 34	48	87,5	(74,8; 95,3)
35 – 39	28	85,7	(67,3; 96,0)
40 – 44	31	71,0	(52,0; 85,8)
45 – 49	16	93,8	(69,8; 99,8)
50 – 54	16	87,5	(61,7; 98,4)
55 – 59	23	91,3	(72,0; 98,9)
60 – 64	18	94,4	(72,7; 99,9)
65 e +	84	86,9	(77,8; 93,3)
Total	960		

Figura 2 — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário e sexo



O perfil da proporção de indivíduos com anticorpos (concentração positiva), por distrito de residência, mostra que o valor mais baixo, de 67,3%, e mais elevado, de 87,5%, foram encontrados na Região Norte, respectivamente em Vila Real e em Braga. Na Região Centro, Guarda e Viseu foram os distritos com maior percentagem de seropositivos, com um valor de 83,3%, enquanto em Coimbra foi de 72,1%. Na Região de Lisboa e Vale do Tejo, foi no distrito de Setúbal que se verificou a percentagem mais baixa de seropositivos (78,0%), enquanto da Região do Alentejo, a proporção mais elevada (86,2%) foi observada em Beja (Quadro IX).

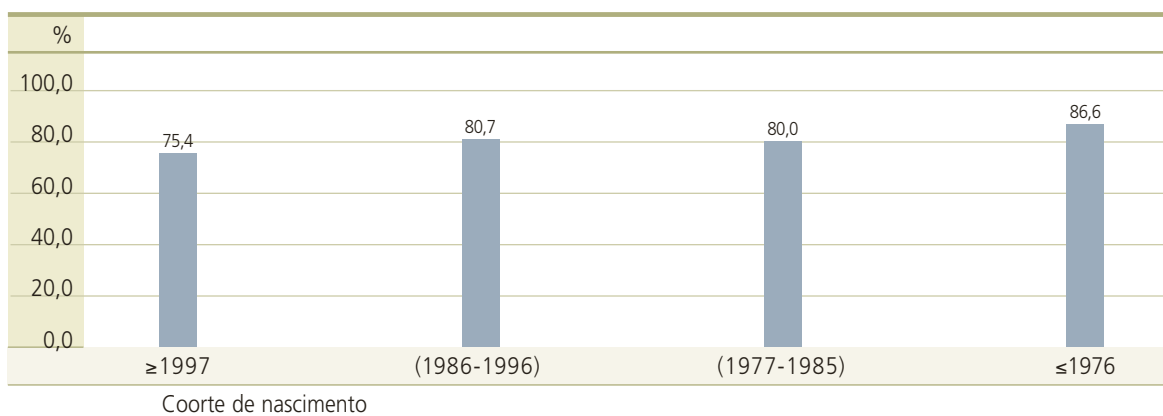
Contudo, a interpretação destas comparações entre distritos deve ser feita com precaução, tendo em atenção os intervalos de confiança apresentados e eventuais diferenças entre as estruturas etárias da população em cada distrito, uma vez que o planeamento do estudo privilegiou a obtenção de estimativas precisas por grandes grupos etários e não por área geográfica (ver secção sobre o plano de amostragem, na descrição da metodologia geral deste estudo).

Quadro IX — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, por distrito de residência

Distrito	N	% Positivos	IC 95%
Aveiro	145	82,1	(74,8; 87,9)
Beja	29	86,2	(68,3; 96,1)
Braga	208	87,5	(82,2; 91,7)
Bragança	21	81,0	(58,1; 94,6)
Castelo Branco	36	80,6	(64,0; 91,8)
Coimbra	61	72,1	(59,2; 82,9)
Évora	28	78,6	(59,0; 91,7)
Faro	72	81,9	(71,1; 90,0)
Guarda	30	83,3	(65,3; 94,4)
Leiria	89	83,1	(73,7; 90,2)
Lisboa	324	80,9	(76,2; 85,0)
Portalegre	29	79,3	(60,3; 92,0)
Porto	175	81,7	(75,2; 87,1)
Santarém	100	82,0	(73,1; 89,0)
Setúbal	123	78,0	(69,7; 85,0)
Viana do Castelo	50	80,0	(66,3; 90,0)
Vila Real	55	67,3	(53,3; 79,3)
Viseu	84	83,3	(73,6; 90,6)
Desconhecido	40	82,5	(67,2; 92,7)
Total	1699		

A proporção de indivíduos seropositivos para parotidite epidémica por distrito e grupo etário pode ser consultada em anexo (Anexo III).

A análise da seroprevalência, nas coortes de nascimento estabelecidas, mostra um aumento progressivo da percentagem de seropositivos desde os nascidos depois de 1997 até aos nascidos antes de 1976 (Figura 3).

Figura 3 — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, por coortes de nascimento

Discussão A amostra estudada, tomada a partir da população portuguesa nos 18 distritos do território do Continente, foi de 1699 indivíduos sendo 730 do sexo masculino e 960 do sexo feminino. Para esta população a proporção global de indivíduos com concentração positiva de anticorpos anti-parotidite epidémica foi de 81,3%.

Tendo em consideração que, no nosso País, a cobertura da vacina VASPR é elevada (com valores entre 80 e 98% nas crianças até aos 2 anos de idade, nos últimos 10 anos) e que a eficácia estimada pelos fabricantes para a componente parotidite da actual vacina VASPR é de cerca de 95%, seria de esperar um valor superior na proporção de indivíduos com anticorpos contra o vírus da parotidite epidémica, pelo menos nos grupos etários mais novos.

Note-se, no entanto, que num estudo seroepidemiológico efectuado em Espanha os valores obtidos são ligeiramente superiores mas não muito diferentes dos encontrados no presente trabalho (5). É relevante referir que foi utilizado o mesmo método em ambos os estudos. Contudo, no trabalho citado foram considerados positivos todos os soros cujos valores das absorvâncias se encontravam na faixa definida, pelo teste, como limiar mínimo de segurança ($\geq 0,1$ e $\leq 0,2$) enquanto neste estudo, para os soros nas mesmas condições, manteve-se a classificação recomendada não sendo contabilizados junto dos positivos.

Na ausência de um padrão internacional de definição de imunidade aplicável à parotidite epidémica, a presença de anticorpos específicos é utilizada como indicador de protecção contra a doença. No entanto, não está claramente definida a concentração de anticorpos abaixo da qual se desencadeia a infecção. Assim sendo, e para a finalidade do Inquérito Serológico Nacional, parece-nos mais adequada a classificação separada dos indivíduos cuja presença de anticorpos se encontra dentro de um limiar mínimo de segurança, uma vez que não é claro se esses indivíduos com baixo nível de anticorpos são ou não susceptíveis à infecção.

Relativamente às variáveis de identificação, sexo e grupo etário, a proporção de indivíduos com anticorpos anti-parotidite epidémica foi idêntica em ambos os sexos, o que é concordante com o esperado, e verificando-se variações na percentagem de seropositivos nos diferentes grupos etários.

A população com mais de 25 anos apresenta, de uma forma geral, uma proporção de indivíduos com anticorpos mais elevada e superior a 83,6% comparativamente com indivíduos abaixo desta idade. É provável que esta diferença seja consequência da maior parte da população acima dos 25 anos ter desenvolvido imunidade natural, resultante do contacto com o agente viral, num período anterior à utilização generalizada da vacina e de elevada incidência da doença.

Na população com menos de 25 anos, é no grupo etário dos 2 aos 4 anos que a proporção de indivíduos com anticorpos anti-parotidite epidémica é mais baixa, com um valor de 74,5% (IC95% 68,9;79,6). No entanto, seria legítimo supor que com a estirpe vacinal actualmente utilizada (Jerry Lynn), para a qual é apontada uma taxa de seroconversão elevada (comparativamente com as estirpes vacinais Rubini), a proporção de crianças primovacinações com concentração positiva de anticorpos fosse mais elevada (1,6,7,8,9,10).

Independentemente dos valores encontrados é importante explicitar que de entre os vacinados a seronegatividade pode ser explicada por um conjunto de factores tais como: 1) ausência de seroconversão provocada por condições clínicas intercorrentes e diminuição da potência da vacina (entre outras); 2) declínio rápido de anticorpos que pode ocorrer mesmo depois de uma segunda dose; e, 3) a duração e intensidade da imunidade induzida pela vacina poder ser função da estirpe utilizada. A conjugação de um ou mais destes factores pode ter contribuído para o número de susceptíveis encontrado no grupo etário dos 2 aos 4 anos.

Relativamente às coortes de nascimento estabelecidas, foram discutidos anteriormente os aspectos mais relevantes dos indivíduos nascidos antes de 1976 e depois de 1997.

A coorte de nascidos entre 1977-1985, pode considerar-se uma categoria heterogénea que integra indivíduos com imunidade natural e outros com uma única dose de vacina. Este grupo reflecte uma época de transição, antes da introdução da vacina no PNV, correspondendo a um período de muito baixa cobertura vacinal e à presença frequente do vírus na comunidade.

A coorte de nascidos entre 1986-1996 pressupõe maior homogeneidade, incluindo indivíduos contemplados com duas doses de vacina, mas muito provavelmente inoculados com vacinas contendo estirpes diferentes. O período definido para as duas coortes abrange ainda o surto de parotidite epidémica de 1996/1997 que, muito embora tenha afectado todos os grupos etários, atingiu taxas de incidência mais elevadas no grupo dos 10-14 anos (nascidos em 1986/1982) (11,12,13). Esse surto foi atribuído a vírus da parotidite epidémica pertencentes aos genótipos B e C e diferentes do genótipo A da maioria das estirpes vacinais disponíveis na altura no mercado internacional (10,14).

De facto, sabemos que até 1992 foram utilizadas na VASPR estirpes de vírus da parotidite epidémica Rubini (Suiça), Urabe Am9 (Japonesa) ou Jeryl Lynn (Americana), tendo sido, em Setembro desse ano, retirada do mercado a vacina contendo a estirpe Urabe Am9 (associada a elevada incidência de efeitos adversos a nível do Sistema Nervoso Central, descritos no Canadá e em Inglaterra) (1,10).

Entre 1992 e 1997 utilizou-se principalmente a estirpe Rubini (com um perfil de baixa imunogenicidade) e a partir de 1997, passou a utilizar-se vacinas contendo a estirpe Jeryl Lynn. Temos assim um período caracterizado pela utilização, na vacina, de estirpes da parotidite epidémica diferentes, com eficácias e imunogenicidade desiguais e nem sempre coincidentes com o genótipo do vírus presente na comunidade.

A proporção de indivíduos com anticorpos na ordem dos 80%, encontrada para as coortes de 1986-1996 e 1977-1985, reflecte a conjugação de todos os factores descritos desconhecendo-se, no entanto, a medida em que cada um deles, individualmente, pode ter influenciado a magnitude dos valores encontrados.

Na literatura, são descritos vários modelos matemáticos sobre o impacto da vacinação em massa na modificação da epidemiologia de infecções como a parotidite epidémica, sugerindo que a média de idades em que se manifesta a doença pode aumentar, resultando um maior risco de se verificarem complicações em indivíduos mais velhos (por ex. a orquite em indivíduos susceptíveis, do sexo masculino, na pós-adolescência) (6,10).

Apesar, de no nosso estudo não se observar a presença de maior número de susceptíveis adolescentes, pode haver alguma utilidade no acompanhamento do grupo etário dos 2-4 anos, onde se encontrou uma seroprevalência de 75,4% (IC95% - 68,6;79,6), após a primeira dose de vacina, e do grupo dos 5-9 anos, com 78,7% (IC95% - 73,7;83,1) de seropositivos após duas doses.

Relativamente à análise da proporção de indivíduos com anticorpos anti-parotidite epidémica, por distrito de residência, foi na Região Norte que se encontraram as percentagens mais elevada e mais baixa de seropositivos (em Braga e Vila Real, respectivamente) não se tendo verificado nenhum padrão assinalável, de aumento ou diminuição da proporção em função das regiões.

De um modo geral e apesar dos níveis elevados de cobertura vacinal, os resultados deste estudo, mostraram valores de seroprevalência de anticorpos contra a parotidite epidémica que não são homogéneos, nos vários grupos etários e por distrito, estando aquém do desejável para que se atinja imunidade de grupo.

Bibliografia

1. Carbone KM, Wolinsky JS. Mumps virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Virology*, 4th ed. Philadelphia (Pa): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1381-400
2. Chin J. *Control of communicable diseases manual*, 17th ed. 2000. p.353-5
3. Rina B. Mumps. In: Webster G, Graroff A, editors. *Encyclopedia of virology*. San Diego (Ca): Academic Press; 1994. p.874-83
4. Direção-Geral da Saúde (Portugal). Programa Nacional de Vacinação. *Orientações Técnicas 10*. Lisboa: DGS; 2001
5. Instituto de Salud Carlos III (España). Estudio Seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: CNE. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000
6. Miller E, Hill A, Morgan-Carpner P, et al. Antibodies to measles, mumps and rubella in UK children 4 years after vaccination with different MMR vaccines. *Vaccine* 1995; 13: 799-802
7. Anderson RM, Crombie JA, Grenfell BT. The epidemiology of mumps in the UK: a preliminary study of virus transmission, herd immunity and the potential impact of immunization. *Epidemiol Infect* 1998; 99: 65-84
8. Briss PA, Fehrs LJ, Parker RA, et al. Sustained transmission of mumps in a highly vaccinated population: assessment of primary vaccine failure and waning vaccine-induced immunity. *J Infect Dis* 1994; 169: 77-82
9. Kaplan KM, Marder DC, Cochi SL, Preblud SR. Mumps in the workplace. Further evidence of the changing epidemiology of a childhood vaccine-preventable disease. *JAMA* 1988; 260: 1434-8
10. Dias JA, Cordeiro M, Afzal MA, Freitas MG, et al. Parotidite epidémica em Portugal. *Saúde em Números* 1996; 11(3): 17-20
11. Loureiro MF. Parotidite epidémica em Aveiro: 1º semestre de 1996. *Saúde em Números* 1996; 11(5): 34-6
12. Passadouro R, Silva A, Mendes O, Lopes C. Investigação epidemiológica de um surto de parotidite no concelho de Leiria. *Saúde em Números* 1995; 10(4): 25-8
13. Neto MC. Parotidite & VASPR: uma questão de vigilância epidemiológica. *Saúde em Números* 1997; 10(4): 20-3
14. Afzal MA, Buchanan J, Dias JA, Cordeiro M, et al. RT-PCR based diagnosis and molecular characterization of mumps viruses derived from clinical specimens collected in Portugal. *J Med Virol* 1997; 2: 249-53
15. ACIP. Measles, mumps, and rubella: vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, congenital rubella syndrome and control of measles. Recommendations of the Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1998; (47): 1-57

Vírus da poliomielite

Helena Rebelo de Andrade ¹

Marta Pires de Miranda ²

Introdução O vírus da poliomielite, do qual se conhecem 3 serotipos (tipo 1, 2 e 3), pertence à família *Picornaviridae*, género *Enterovirus*. São partículas de pequenas dimensões, sem invólucro, com uma cápside proteica regular, um diâmetro de 18 a 30 nm e a forma de um icosaedro. A designação destes vírus deriva das palavras gregas, *polios*, que significa cinzento e de *myelos*, medula, aludindo à afinidade que estes microorganismos apresentam para infectar a matéria cinzenta da espinal-medula. O termo abreviado, polio, é vulgarmente utilizado para indicar a forma paralítica da doença, assim como, cada um dos três serotipos (1, 2).

O vírus da poliomielite tem como reservatório natural o Homem, desconhecendo-se a existência de outros portadores ou reservatórios do vírus selvagem. A transmissão faz-se principalmente por via fecal-oral, o que significa que a doença tem maior prevalência em áreas onde as condições sanitárias e de higiene são deficitárias. O vírus pode ser excretado nas fezes, durante um período de 3 a 6 semanas, e a sua transmissão é favorecida pela capacidade que apresenta de se manter infeccioso, durante várias semanas, na água e nos efluentes.

A transmissão por contacto com secreções faríngeas infectadas, onde o vírus persiste durante aproximadamente 1 a 3 semanas, pode constituir uma via importante e alternativa de difusão da infecção. Nos casos em que ocorre reinfecção, a excreção de vírus através da orofaringe é rara e a presença de vírus nas fezes não ultrapassa as 3 semanas, sendo detectado em concentrações mais baixas do que durante a infecção primária (1, 2, 3).

O vírus da poliomielite, após ingestão e entre o 1º e o 3º dia, replica no tecido linfóide da faringe e do intestino, incluindo as placas de Peyer. Segue-se uma fase de virémia menor, transitória e clinicamente silenciosa, durante a qual o vírus se multiplica nos nódulos linfáticos cervicais e mesentéricos, e subseqüentemente invade o tecido reticuloendotelial incluindo os nódulos linfáticos, espinal-medula, fígado e baço. Na maioria das infecções sub clínicas a replicação não ultrapassa esta fase (poliomielite abortiva).

Posteriormente, num pequeno número de casos que não excede os 10%, pode observar-se uma virémia *major* que coincide com o início dos sintomas clínicos e que se manifesta 3 a 7 dias após a transmissão. Nesta fase o vírus pode invadir o sistema nervoso central, difundindo-se através do fluxo axonal, e desencadeando a paralisia. Menos de 1% das infecções resultam numa meningite asséptica que pode ou não progredir para paralisia flácida. A paralisia na poliomielite é, caracteristicamente, assimétrica e o local onde se manifesta depende da localização da destruição das células nervosas (1, 2, 3).

A poliomielite é uma doença com importância histórica e com interesse contemporâneo. De facto, antes da implementação da vacinação, praticamente todos os indivíduos da população eram infectados por, pelo menos, um dos três tipos de vírus embora, como foi referido, a poliomielite só ocorresse numa pequena fracção dos infectados.

¹ Investigadora Auxiliar, Coordenadora da Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovírus, Centro de Virologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

² Investigadora, Instituto Gulbenkian de Ciência.

O padrão de transmissão da infecção na comunidade variava em função das condições sócio-económicas. Na maioria das regiões tropicais e subtropicais a doença era endémica e a maioria das crianças entre os 6 meses (altura em que perdem os anticorpos maternos) e os 5 anos eram infectadas pelos 3 serotipos. Em contraste, nas comunidades com melhores condições sanitárias, a idade média da primeira infecção era mais elevada, dando origem à acumulação de indivíduos susceptíveis e a uma dinâmica da infecção caracterizada pela ocorrência de surtos irregulares. Estas epidemias galvanizaram a atenção e preocupação da população, antes do advento da vacinação em massa, que ocorreu nos anos 50 com a introdução da vacina contra a poliomielite, com a consequente modificação da epidemiologia da doença (1,2,3).

Actualmente, como resultado dos programas mundiais de vacinação e da iniciativa global da Organização Mundial de Saúde (OMS) de erradicar a poliomielite, a circulação do vírus está limitada a um pequeno número de países. As áreas de maior risco são o sub continente Indiano e alguns países da África Central e Ocidental, especialmente aqueles cujas infra estruturas foram destruídas pela guerra. Em algumas destas regiões continuam a verificar-se casos esporádicos ou epidemias de poliomielite predominantemente no fim do Verão e início do Outono. Nos países tropicais ocorre um pico sazonal menos pronunciado na estação quente e das chuvas (1,2,3).

Apesar de em muitos países ter sido interrompida a transmissão do vírus selvagem e de a OMS ter declarado a Europa livre de poliomielite em 2002, continua a verificar-se o risco da importação de casos e da existência de bolsas de susceptíveis. Estas bolsas podem incluir grupos que recusam a vacinação, minorias étnicas, emigrantes não registados, refugiados, etc.. Por este motivo, para garantir a erradicação da poliomielite a nível mundial, é essencial cumprir o plano de acção definido e coordenado pela OMS para as diferentes regiões e que assenta nos seguintes objectivos: manutenção de uma elevada taxa de cobertura vacinal; vacinação de populações de alto risco; melhoria dos sistemas de vigilância epidemiológica da paralisia flácida aguda (PFA). Para dar cumprimento a esta resolução da OMS, Portugal desenvolveu e implementou o Programa Nacional de Erradicação da Poliomielite, que esteve em vigor desde 1995 e que foi substituído em 2002 pelo Plano de Acção Pós-Eliminação (DGS/Circular Normativa 08/DSPS de 04/05/2004).

Relativamente à vacinação no nosso país, a vacina começou a ser administrada, de forma pouco expressiva, na década de 50, sendo introduzida em regime de campanha, no Programa Nacional de Vacinação em 1965 e tendo-se atingido, nos últimos anos, uma cobertura vacinal superior a 95% em todos os distritos (4). Do histórico da doença no nosso país ficou registado em 1995 o último caso de poliomielite relacionado com a vacina e em 1987 foi notificado o último caso de poliomielite (ocorrido em Dezembro de 1986) associado ao vírus selvagem. Finalmente, em Junho de 2002, a OMS declarou Portugal livre de poliomielite.

Metodologia laboratorial O título de anticorpos neutralizantes contra o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, foi obtido através da utilização do método de microneutralização, cujas reacções foram realizadas com base no protocolo recomendado pela Organização Mundial de Saúde (5).

Foram utilizadas células HEp-2, numa concentração de $3,5-4 \times 10^5$ células por cada poço, de fundo plano, das placas de microtécnica de 96 orifícios. As estirpes vacinais (Sabin) de poliovírus (PV) tipo 1, 2 e 3, obtidas através do *National Institute for Biological Standards and Controls* (NIBSC, no Reino Unido), constituíram o *stock* original de vírus a partir do qual se procedeu à produção, em cultura celular, dos *stocks de trabalho* que foram devidamente titulados e confirmada a sua identidade com soros α -polio (RIVM, Holanda), seguindo o procedimento padrão.

Os três tipos de vírus foram titulados individualmente, 3 a 4 vezes, e considerou-se a média aritmética dos títulos no cálculo da dose de PV (100 TCID₅₀) a utilizar em cada ensaio. Foi também preparado um soro humano de referência *in-house* (SRIH), α -poliovírus 1, 2, 3, com anticorpos para os três tipos de vírus. Um soro de referência internacional (SRI), obtido através do NIBSC, com um título conhecido em Unidades Internacionais (UI) foi utilizado para calibrar o SRIH.

Em cada ensaio de microneutralização testaram-se, em duplicado, diluições seriadas de 1:2 dos soros que constituíam a amostra, sendo a diluição inicial de 1:8 e a final de 1:1024. Cada diluição do soro foi incubada 3 horas, a 36°C, com 100 (50-200) TCID₅₀ de PV 1, 2 e 3. Para validar cada ensaio, foi incluída uma placa de *backtitration*, para confirmar se o título do vírus utilizado correspondia à dose situada entre 50-200 TCID₅₀. Todos os ensaios em que a dose não se encontrava ajustada, foram repetidos.

Para controlar a reprodutibilidade dos resultados foi, também, incluída uma placa de titulação do SRIH, em 8 réplicas por diluição. Só foram considerados válidos os ensaios em que o título de anticorpos do SRIH não se desviou mais do que uma unidade na escala logarítmica da média pré-estabelecida. Soros que apresentaram uma diferença superior a uma unidade, ou com leitura inconclusiva, foram sempre testados de novo.

Os resultados dos ensaios de microneutralização, isto é, o título de anticorpos foram primeiro expressos como o recíproco da maior diluição que inibe o efeito citopatogénico em 50% das culturas utilizando a fórmula de Karber e depois convertido em unidades internacionais por mililitro (UI/mL), segundo a fórmula:

$$\text{Potência do soro teste (UI/mL)} = \text{título soro teste (formula de Karber)} / \text{MGT SRIH} \times \text{Potência SRIH (UI/mL)}, \text{ onde MGT é a média geométrica do título do SRIH obtido em 6 ensaios independentes.}$$

Utilizando o protocolo da OMS, nos testes de microneutralização o título ≥ 8 correspondeu aos títulos $\geq 0,331$, $\geq 0,667$ e $0,151$ UI/mL para vírus da poliomielite tipo 1, tipo 2 e tipo 3, respectivamente. Considerando o *cut-off* a 1/8, os títulos dos soros em UI/mL foram introduzidos na base de dados, segundo o seguinte critério:

— Vírus da poliomielite tipo 1

- (a) Soros negativos – valores inferiores a 0,331 UI/mL;
- (b) Soros positivos – valores iguais ou superiores a 0,331 UI/mL.

- Vírus da poliomielite tipo 2
 - (c) Soros negativos – valores inferiores a 0,667 UI/mL;
 - (d) Soros positivos – valores iguais ou superiores a 0,667 UI/mL.
- Vírus da poliomielite tipo 3
 - (e) Soros negativos – valores inferiores a 0,151 UI/mL;
 - (f) Soros positivos – valores iguais ou superiores a 0,151 UI/mL.

Numa segunda fase do estudo todos os soros negativos foram testados a uma diluição inferior, de 1/4, mantendo-se as condições descritas anteriormente para o teste de neutralização.

Nestas circunstâncias, considerando o *cut-off* a 1/4, os títulos dos soros em UI/mL foram definidos da seguinte forma:

- Vírus da poliomielite tipo 1
 - (g) Soros negativos – valores inferiores a 0,075 UI/mL;
 - (h) Soros positivos – valores iguais ou superiores a 0,075 UI/mL.
- Vírus da poliomielite tipo 2
 - (i) Soros negativos – valores inferiores a 0,180 UI/mL;
 - (j) Soros positivos – valores iguais ou superiores a 0,180 UI/mL.
- Vírus da poliomielite tipo 3
 - (k) Soros negativos – valores inferiores a 0,080 UI/mL;
 - (l) Soros positivos – valores iguais ou superiores a 0,080 UI/mL.

Amostragem A prevalência de anticorpos neutralizantes contra os vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, na população portuguesa do continente, foi determinada separadamente numa amostra que, para cada um dos três serotipos, incluiu 1133 indivíduos dos 1096 inicialmente planeados.

Na amostra estudada, 476 indivíduos eram do sexo masculino e 657 do sexo feminino. Ou seja, para esta variável de identificação (assumindo um ratio entre os sexos de 1:1), concretizaram-se mais 109 (19%) amostras de indivíduos do sexo feminino e menos 72 do sexo masculino (Quadro I).

Quadro I — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	548	476	-72
Feminino	548	657	109
Total	1096	1133	37

Os indivíduos correspondentes à amostra planeada e estudada foram agrupados por grupo etário e por distrito de residência, com a distribuição que se pode observar nos Quadros II e III.

Na distribuição dos indivíduos por grupo etário deve salientar-se que para as crianças entre os 2 e os 4 anos foram considerados mais 22 indivíduos relativamente ao inicialmente planeado.

Quadro II — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	137	159	22
5 – 9	137	135	-2
10 – 14	137	136	-1
15 – 19	137	136	-1
20 – 29	137	152	15
30 – 44	137	146	9
45 – 64	137	128	-9
65 e +	137	141	4
Total	1096	1133	37

Na distribuição dos indivíduos por distrito de residência a maior diferença foi observada no Porto e em Braga onde foram estudadas, respectivamente, menos 71 e mais 47 amostras.

Quadro III — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	80	82	2
Beja	16	18	2
Braga	88	135	47
Bragança	16	16	0
Castelo Branco	24	25	1
Coimbra	48	44	-4
Évora	16	12	-4
Faro	40	42	2
Guarda	24	28	4
Leiria	48	51	3
Lisboa	240	239	-1
Portalegre	16	18	2
Porto	200	129	-71
Santarém	48	53	5
Setúbal	88	93	5
Viana do Castelo	32	43	11
Vila Real	24	32	8
Viseu	48	48	0
Desconhecido	0	25	25
Total	1096	1133	37

A distribuição dos indivíduos por grupo etário em cada distrito de residência pode ser consultada em anexo (Anexo II).

Resultados Para o total de 1133 indivíduos estudados a pesquisa de anticorpos neutralizantes, contra o vírus da poliomielite tipo 1, tipo 2 e tipo 3, foi positiva a um *cut-off* $\geq 1/8$ em 1038, 1067 e 851 indivíduos, respectivamente, o que corresponde a uma presença de anticorpos com título positivo na população estudada de 91,6%, 94,2% e 75,1%, para cada um dos três serotipos (Quadro IV).

Quando na pesquisa de anticorpos neutralizantes se considerou como critério de positividade um *cut-off* mais baixo, de 1/4, para os mesmos indivíduos estudados a proporção de seropositivos para o vírus da poliomielite do tipo 1 foi de 95,2%, de 97,1% para o tipo 2 e de 88,9% para o vírus da poliomielite tipo 3 (Quadro IV a)).

Quadro IV — Distribuição de indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes (*cut-off* $\geq 1/8$) e negativos (*cut-off* $< 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3

Resultado	Polio 1			Polio 2			Polio 3		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Positivo	1038	91,6	(89,8; 93,2)	1067	94,2	(92,6; 95,5)	851	75,1	(72,5; 77,6)
Negativo	95	8,4	(6,8; 10,2)	66	5,8	(4,5; 7,4)	282	24,9	(22,4; 27,5)
Total	1133			1133			1133		

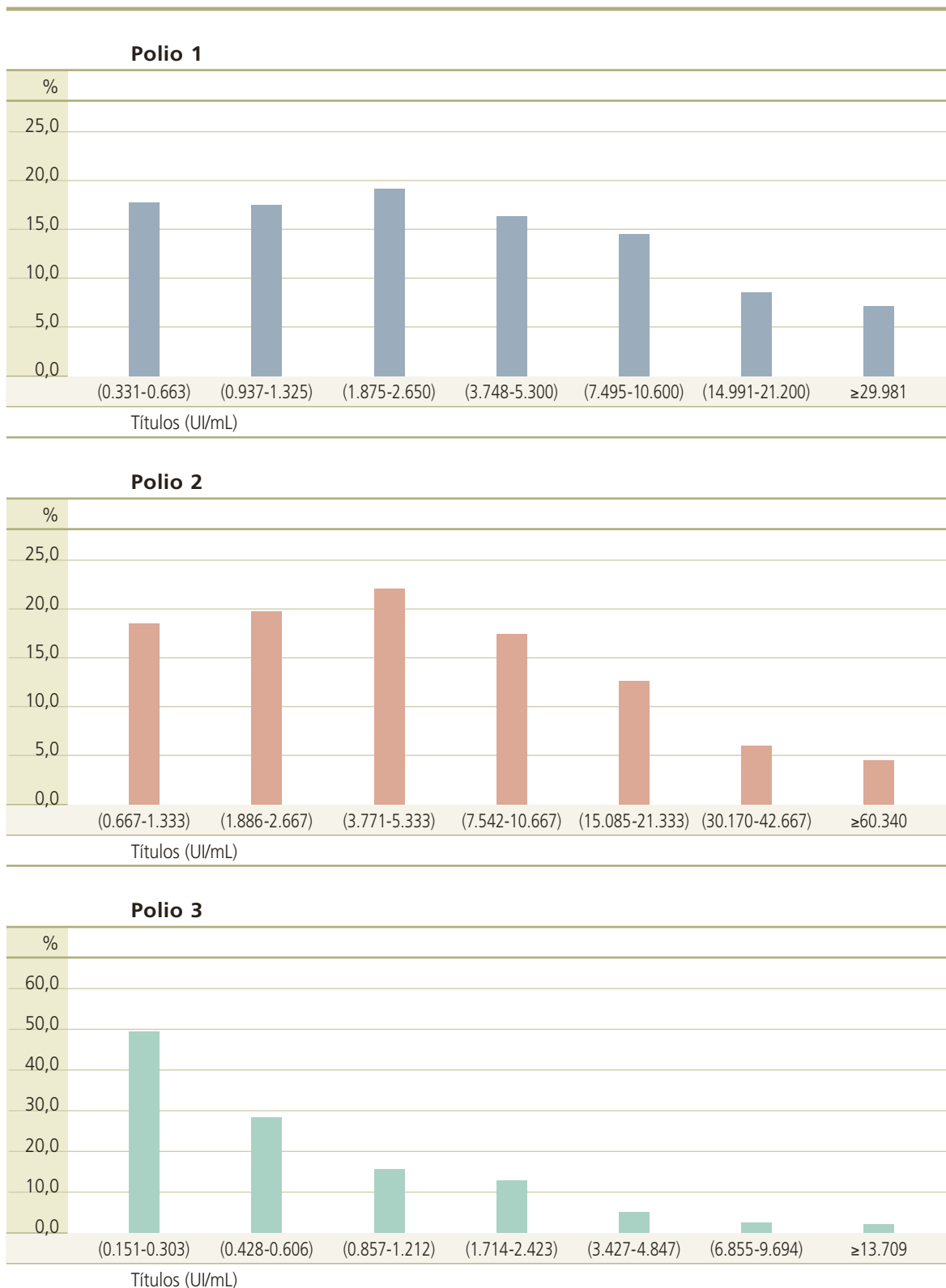
Quadro IV a) — Distribuição de indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes (*cut-off* $\geq 1/4$) e negativos (*cut-off* $< 1/4$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3

Resultado	Polio 1			Polio 2			Polio 3		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Positivo	1079	95,2	(93,8; 96,4)	1100	97,1	(95,9; 98,0)	1007	88,9	(86,9; 90,7)
Negativo	54	4,8	(3,6; 6,2)	33	2,9	(2,0; 4,1)	126	11,1	(9,3; 13,1)
Total	1133			1133			1133		

Considerando o critério de positividade de 1/8, foi estudada a distribuição de frequências do título de anticorpos neutralizantes para os três serotipos do vírus da poliomielite.

A distribuição correspondente aos vírus do tipo 1 e 2 têm forma aproximadamente *normal*, com percentagens mais elevadas de indivíduos com títulos mais altos de anticorpos. Ao contrário, para o serotipo 3 observou-se uma distribuição decrescente dos títulos (do *tipo exponencial negativo*), com maior número de indivíduos evidenciando níveis baixos de anticorpos (Figura 1).

Figura 1 — Distribuição da frequência do título de anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite do tipo 1, 2 e 3 a *cut-off* de 1/8



Os quadros anteriores explicitam a forma como o critério de definição do *cut-off* pode influenciar a determinação da percentagem de seropositivos numa mesma população estudada. Assim sendo e na ausência de uma definição, universalmente aceite, sobre o nível de anticorpos a partir do qual se verifica protecção contra a infecção, optou-se neste estudo pela apresentação dos próximos resultados, detalhados, em função do critério mais restritivo de um *cut-off* a 1/8 (utilizado, igualmente, no Inquérito Serológico Nacional de 1979/1980). Esta é, também, a diluição inicial dos soros considerada no procedimento experimental publicado pela OMS (5,6).

Porém, pela relevância da informação sobre a distribuição dos indivíduos com título de anticorpos positivo, por grupo etário, os resultados desta variável foram expressos em função dos dois limiares de positividade 1/4 e 1/8.

Em conformidade com o critério de *cut-off* a 1/8, verificou-se que apenas em 0,6% dos indivíduos estudados não foi detectada a presença de anticorpos para qualquer dos serotipos do vírus da poliomielite, o que significa que 99,4% apresentavam anticorpos para, pelo menos, um dos tipos (Quadro IV b).

Quadro IV b) — Distribuição de indivíduos com títulos negativos de anticorpos neutralizantes (*cut-off* < 1/8) para o vírus da poliomielite 1 e 2, 1 e 3, 2 e 3 e 1, 2 e 3

	N	% de soros negativos	IC 95%
Polio 1 e Polio 2	1133	1,1	(1,4; 3,2)
Polio 1 e Polio 3	1133	3,3	(4,6; 7,4)
Polio 2 e Polio 3	1133	2,4	(3,4; 6,0)
Polio 1, Polio 2 e Polio 3	1133	0,6	(0,7; 2,2)

Considerando, agora, as variáveis demográficas, a proporção de anticorpos neutralizantes para qualquer um dos três tipos de vírus da poliomielite foi idêntica em ambos os sexos (Quadro V).

Quadro V — Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes (*cut-off* ≥ 1/8) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por sexo

Sexo	N	Polio 1		Polio 2		Polio 3	
		%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Masculino	476	90,5	(87,6; 93,0)	92,9	(90,2; 95,0)	75,0	(70,9; 78,8)
Feminino	657	92,4	(90,1; 94,3)	95,1	(93,2; 96,6)	75,2	(71,7; 78,4)
Total	1133						

Na distribuição dos casos positivos (*cut-off* 1/4 e 1/8), por grupo etário verificaram-se, na maior parte das idades, percentagens mais elevadas de seropositivos para o vírus da poliomielite do tipo 2 e a menor proporção de anticorpos positivos para o tipo 3 (Quadro VI, VI a) e Figura 2, 2 a)).

De uma forma geral, para os três tipos de vírus e considerando o *cut-off* a 1/8, a presença de anticorpos foi maior nas crianças com menos de 9 anos.

No grupo etário dos 5 aos 9 anos a percentagem de seropositivos foi de 99,3% (IC95%:95,9;100) e cerca de 100,0% (IC95%:97,3;100), respectivamente para o vírus tipo 1 e 2, enquanto para o tipo 3 o valor mais elevado, de 84,9% (IC95%:78,4;90,1), registou-se nas crianças entre os 2 e os 4 anos (Quadro VI). A partir destas idades, e para os diferentes grupos etários, observou-se uma tendência decrescente na percentagem de indivíduos com anticorpos, com pequenas variações para o vírus da poliomielite tipo 1 e variações mais evidentes quando se considerou o vírus tipo 3 (Quadro VI e Figura 2).

Admitindo o limiar de positividade a 1/4, a proporção de anticorpos neutralizantes, para os três tipos de vírus da poliomielite foi mais elevada em todas as idades, sendo o incremento maior no serotipo 3. Nas crianças dos 5 aos 9 anos a proporção de seropositivos para o tipo 1 e 2 foi cerca de 100% (IC95%:97,3;100) e de 93,3% (IC95%:87,7;96,9) na presença de anticorpos para o serotipo 3 (Quadro VI a) e Figura 2 a)). No grupo etário dos 2 aos 4 anos observou-se 95,0% (IC95%:90,3;97,8) de seropositivos para o tipo 1, 98,7% (IC95%:95,5;99,8) para o tipo 2 e a proporção de indivíduos com anticorpos para o vírus tipo 3 foi de 92,5% (IC95%:87,2;96,0) (Quadro VI a) e Figura 2 a)).

Quadro VI — Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes (*cut-off* \geq 1/8) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	Polio 1		Polio 2		Polio 3	
		% Positivos	IC 95%	% Positivos	IC 95%	% Positivos	IC 95%
2 – 4	159	93,1	(88,0; 96,5)	98,7	(95,5; 99,8)	84,9	(78,4; 90,1)
5 – 9	135	99,3	(95,9; 100,0)	100,0	(97,3; 100,0)	83,7	(76,4; 89,5)
10 – 14	136	93,4	(87,8; 96,9)	95,6	(90,6; 98,4)	68,4	(59,9; 76,1)
15 – 19	136	91,2	(85,1; 95,4)	95,6	(90,6; 98,4)	56,6	(47,9; 65,1)
20 – 24	60	98,3	(91,1; 100,0)	98,3	(91,1; 100,0)	73,3	(60,3; 83,9)
25 – 29	92	90,2	(82,2; 95,4)	98,9	(94,1; 100,0)	72,8	(62,6; 81,6)
30 – 34	43	86,0	(72,1; 94,7)	97,7	(87,7; 99,9)	79,1	(64,0; 90,0)
35 – 39	44	86,4	(72,6; 94,8)	95,5	(84,5; 99,4)	63,6	(47,8; 77,6)
40 – 44	59	89,8	(79,2; 96,2)	93,2	(83,5; 98,1)	74,6	(61,6; 85,0)
45 – 49	36	83,3	(67,2; 93,6)	86,1	(70,5; 95,3)	86,1	(70,5; 95,3)
50 – 54	37	89,2	(74,6; 97,0)	81,1	(64,8; 92,0)	73,0	(55,9; 86,2)
55 – 59	29	86,2	(68,3; 96,1)	79,3	(60,3; 92,0)	79,3	(60,3; 92,0)
60 – 64	26	96,2	(80,4; 99,9)	80,8	(60,6; 93,4)	84,6	(65,1; 95,6)
65 e +	141	86,5	(79,8; 91,7)	85,8	(78,9; 91,1)	80,1	(72,6; 86,4)
Total	1133						

Quadro VI a) — Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/4$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	Polio 1		Polio 2		Polio 3	
		% Positivos	IC 95%	% Positivos	IC 95%	% Positivos	IC 95%
2 – 4	159	95,0	(90,3; 97,8)	98,7	(95,5; 99,8)	92,5	(87,2; 96,0)
5 – 9	135	100,0	(97,3; 100,0)	100,0	(97,3; 100,0)	93,3	(87,7; 96,9)
10 – 14	136	94,9	(89,7; 97,9)	97,1	(92,6; 99,2)	86,0	(79,0; 91,4)
15 – 19	136	92,6	(86,9; 96,4)	96,3	(91,6; 98,8)	80,9	(73,3; 87,1)
20 – 24	60	100,0	(94,0; 100,0)	98,3	(91,1; 100,0)	93,3	(83,8; 98,2)
25 – 29	92	92,4	(84,9; 96,9)	98,9	(94,1; 100,0)	94,6	(87,8; 98,2)
30 – 34	43	93,0	(80,9; 98,5)	97,7	(87,7; 99,9)	88,4	(74,9; 96,1)
35 – 39	44	88,6	(75,4; 96,2)	95,5	(84,5; 99,4)	84,1	(69,9; 93,4)
40 – 44	59	96,6	(88,3; 99,6)	100,0	(93,9; 100,0)	86,4	(75,0; 94,0)
45 – 49	36	91,7	(77,5; 98,2)	94,4	(81,3; 99,3)	91,7	(77,5; 98,2)
50 – 54	37	94,6	(81,8; 99,3)	89,2	(74,6; 97,0)	91,9	(78,1; 98,3)
55 – 59	29	89,7	(72,6; 97,8)	96,6	(82,2; 99,9)	89,7	(72,6; 97,8)
60 – 64	26	100,0	(86,8; 100,0)	84,6	(65,1; 95,6)	88,5	(69,8; 97,6)
65 e +	141	97,2	(92,9; 99,2)	95,7	(91,0; 98,4)	86,5	(79,8; 91,7)
Total	1133						

Figura 2 — Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por grupo etário

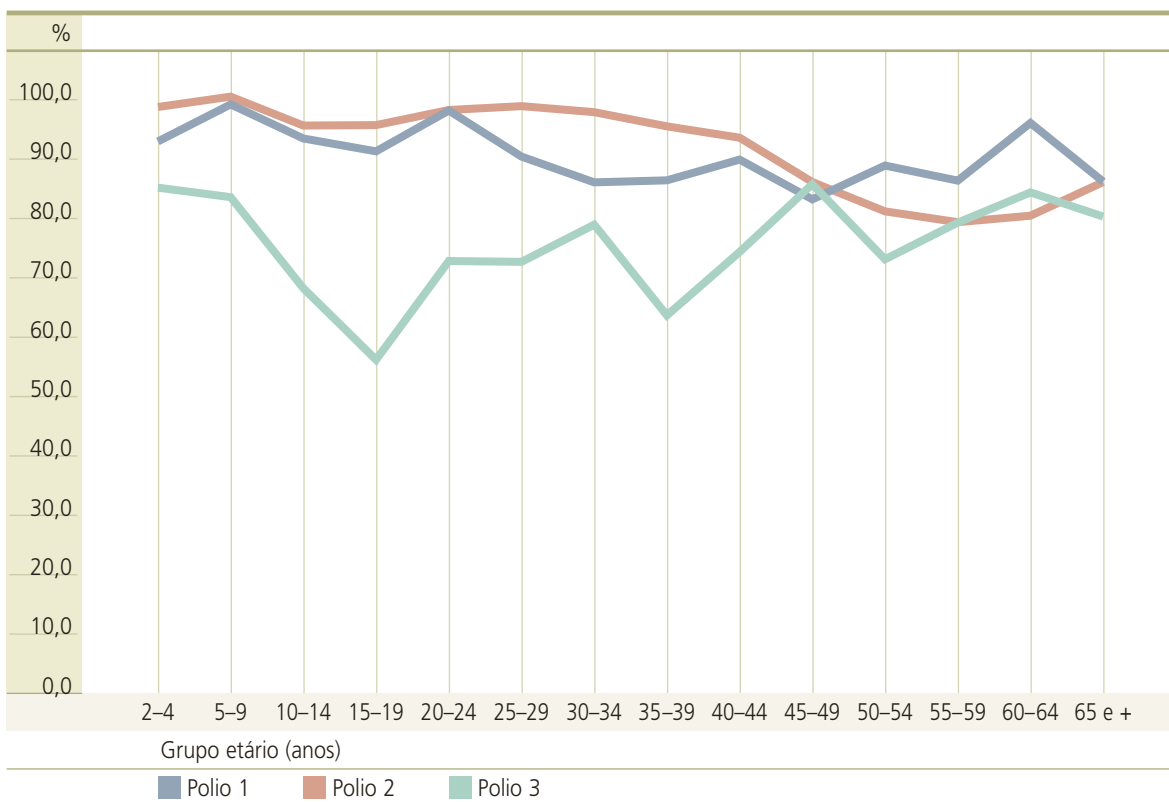
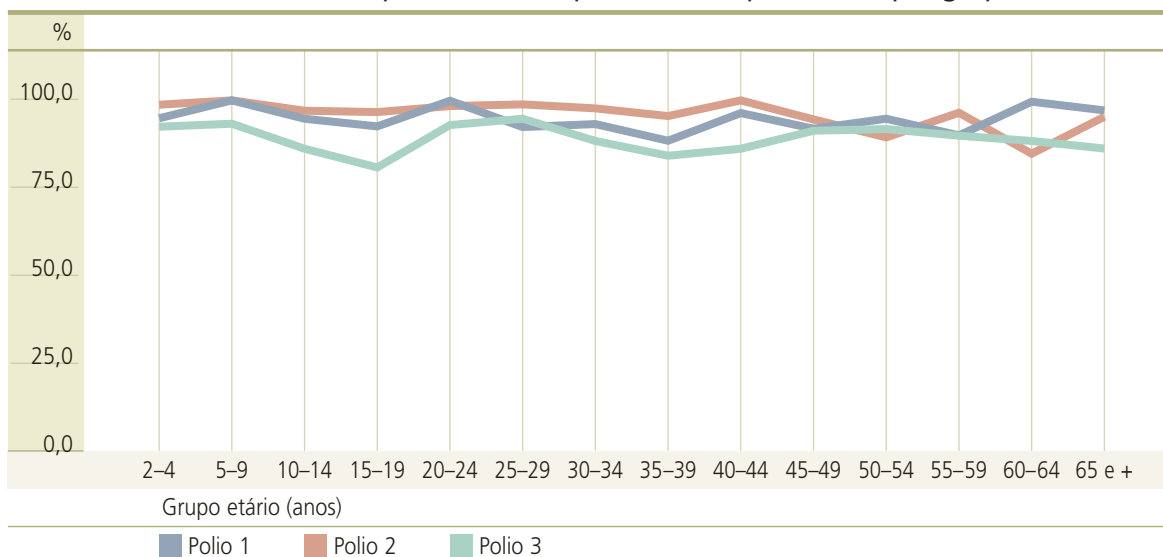


Figura 2 a) — Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/4$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por grupo etário



Na distribuição dos indivíduos com anticorpos positivos ($cut-off 1/8$) para os três tipos de vírus da poliomielite, por sexo, nos diferentes grupos etários, não se verificaram grandes diferenças. No entanto, no sexo feminino a percentagem de seropositivos é ligeiramente mais elevada na maior parte das idades (Quadro VII e Quadro VIII, Figura 3, 3 a) e 3 b)).

Quadro VII — Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, no sexo masculino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	Polio 1		Polio 2		Polio 3	
		% Positivos	IC 95%	% Positivos	IC 95%	% Positivos	IC 95%
2 – 4	90	93,3	(86,1; 97,5)	98,9	(94,0; 100,0)	87,8	(79,2; 93,7)
5 – 9	61	100,0	(94,1; 100,0)	100,0	(94,1; 100,0)	86,9	(75,8; 94,2)
10 – 14	73	90,4	(81,2; 96,1)	93,2	(84,7; 97,7)	68,5	(56,6; 78,9)
15 – 19	53	94,3	(84,3; 98,8)	98,1	(89,9; 100,0)	58,5	(44,1; 71,9)
20 – 24	16	100,0	(79,4; 100,0)	93,8	(69,8; 99,8)	75,0	(47,6; 92,7)
25 – 29	15	93,3	(68,1; 99,8)	100,0	(78,2; 100,0)	73,3	(44,9; 92,2)
30 – 34	7	71,4	(29,0; 96,3)	85,7	(42,1; 99,6)	57,1	(18,4; 90,1)
35 – 39	14	78,6	(49,2; 95,3)	92,9	(66,1; 99,8)	35,7	(12,8; 64,9)
40 – 44	20	85,0	(62,1; 96,8)	95,0	(75,1; 99,9)	65,0	(40,8; 84,6)
45 – 49	18	77,8	(52,4; 93,6)	77,8	(52,4; 93,6)	77,8	(52,4; 93,6)
50 – 54	20	90,0	(68,3; 98,8)	75,0	(50,9; 91,3)	70,0	(45,7; 88,1)
55 – 59	10	70,0	(34,8; 93,3)	70,0	(34,8; 93,3)	70,0	(34,8; 93,3)
60 – 64	18	100,0	(81,5; 100,0)	72,2	(46,5; 90,3)	83,3	(58,6; 96,4)
65 e +	61	82,0	(70,0; 90,6)	90,2	(79,8; 96,3)	80,3	(68,2; 89,4)
Total	476						

Quadro VIII — Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes (*cut-off* $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, no sexo feminino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	Polio 1		Polio 2		Polio 3	
		% Positivos	IC 95%	% Positivos	IC 95%	% Positivos	IC 95%
2 – 4	69	92,8	(83,9; 97,6)	98,6	(92,2; 100,0)	81,2	(69,9; 89,6)
5 – 9	74	98,6	(92,7; 100,0)	100,0	(95,1; 100,0)	81,1	(70,3; 89,3)
10 – 14	63	96,8	(89,0; 99,6)	98,4	(91,5; 100,0)	68,3	(55,3; 79,4)
15 – 19	83	89,2	(80,4; 94,9)	94,0	(86,5; 98,0)	55,4	(44,1; 66,3)
20 – 24	44	97,7	(88,0; 99,9)	100,0	(92,0; 100,0)	72,7	(57,2; 85,0)
25 – 29	77	89,6	(80,6; 95,4)	98,7	(93,0; 100,0)	72,7	(61,4; 82,3)
30 – 34	36	88,9	(73,9; 96,9)	100,0	(90,3; 100,0)	83,3	(67,2; 93,6)
35 – 39	30	90,0	(73,5; 97,9)	96,7	(82,8; 99,9)	76,7	(57,7; 90,1)
40 – 44	39	92,3	(79,1; 98,4)	92,3	(79,1; 98,4)	79,5	(63,5; 90,7)
45 – 49	18	88,9	(65,3; 98,6)	94,4	(72,7; 99,9)	94,4	(72,7; 99,9)
50 – 54	17	88,2	(63,6; 98,5)	88,2	(63,6; 98,5)	76,5	(50,1; 93,2)
55 – 59	19	94,7	(74,0; 99,9)	84,2	(60,4; 96,6)	84,2	(60,4; 96,6)
60 – 64	8	87,5	(47,3; 99,7)	100,0	(63,1; 100,0)	87,5	(47,3; 99,7)
65 e +	80	90,0	(81,2; 95,6)	82,5	(72,4; 90,1)	80,0	(69,6; 88,1)
Total	657						

Figura 3 — Distribuição dos indivíduos com título positivo de anticorpos neutralizantes (*cut-off* $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, por grupo etário e sexo

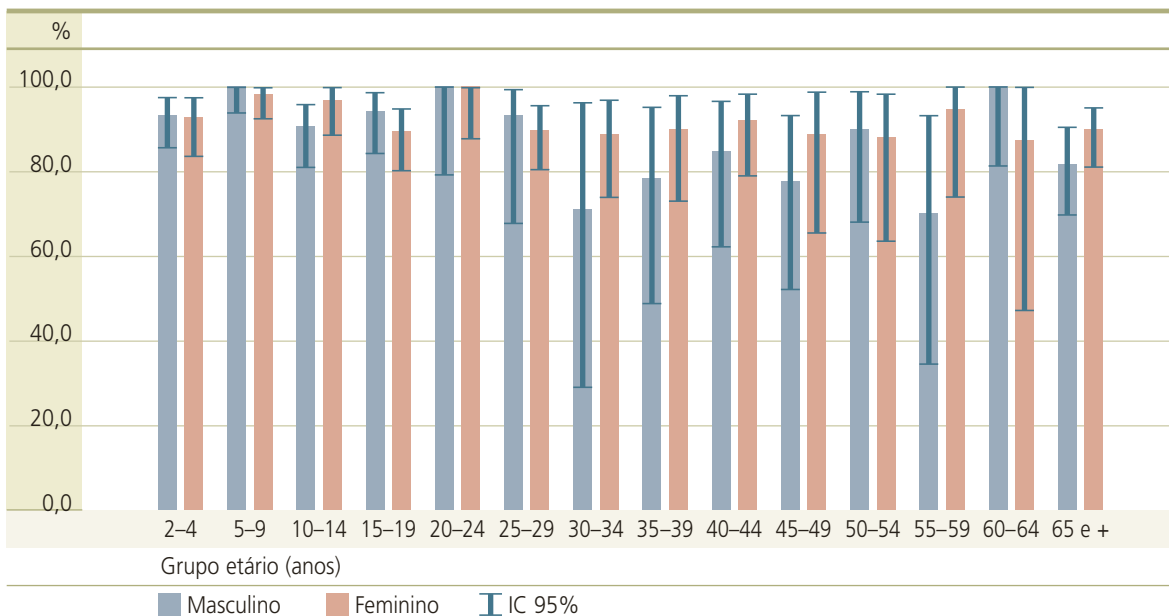


Figura 3 a) — Distribuição dos indivíduos com título positivo de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 2, por grupo etário e sexo

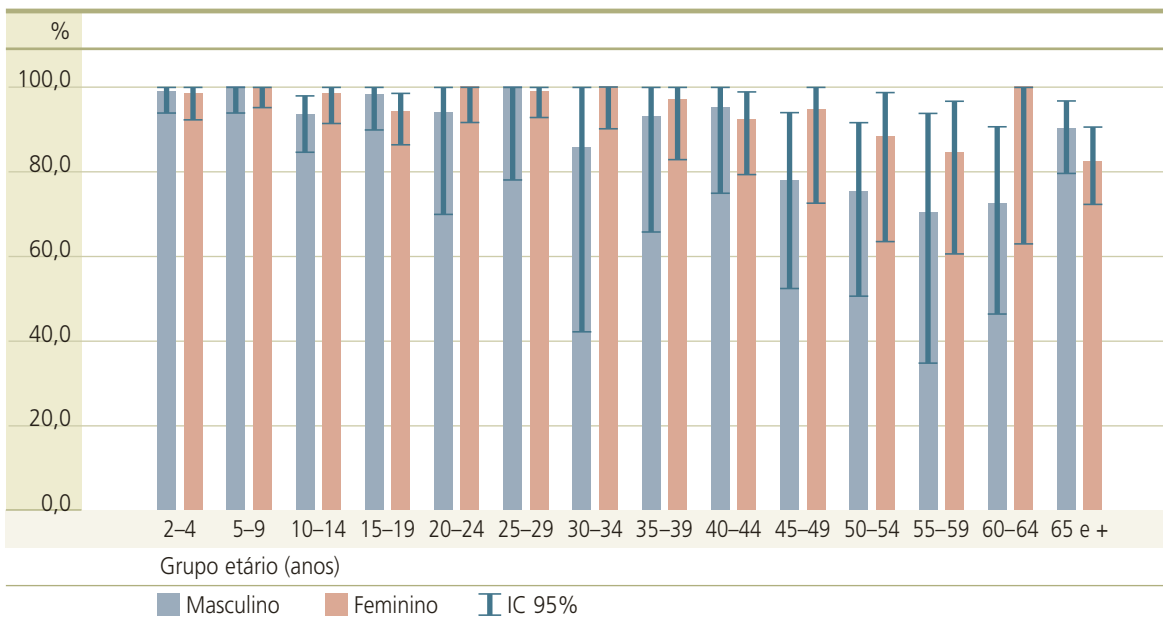
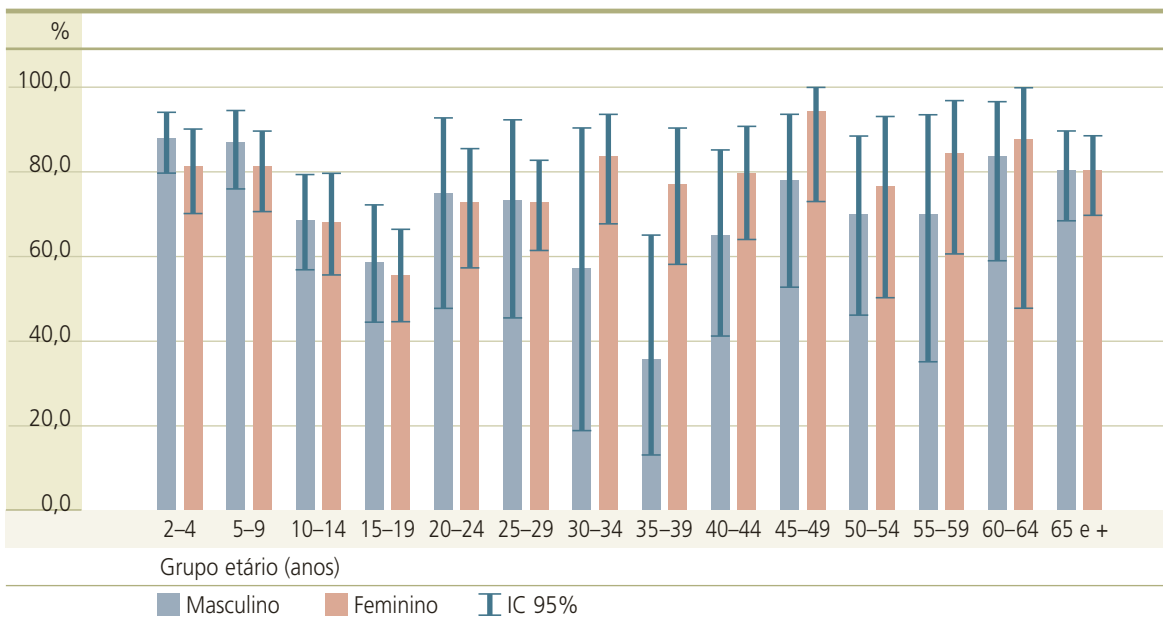


Figura 3 b) — Distribuição dos indivíduos com título positivo de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 3, por grupo etário e sexo



A proporção de indivíduos com anticorpos neutralizantes contra o vírus da poliomielite do tipo 1 e 2, por distrito de residência, foi mais elevada em Bragança onde atingiu valores de cerca de 100%. Para estes dois serotipos a percentagem mais baixa de seropositivos foi registada em Portalegre para o polio 1 (77,8%) e Guarda para o polio 2 (85,7%). Para o vírus da poliomielite

do tipo 3 o valor mais elevado, de 91,7%, e o mais baixo, de 61,1%, foram encontrados na Região do Alentejo, respectivamente em Évora e Beja (Quadro IX).

As comparações entre distritos devem contudo ser feitas com precaução, tendo em atenção os intervalos de confiança apresentados e eventuais diferenças entre as estruturas etárias da população em cada um dos distritos, uma vez que o planeamento do estudo privilegiou a obtenção de estimativas precisas por grandes grupos etários e não por área geográfica (ver secção sobre Plano de Amostragem, na descrição da metodologia geral deste estudo).

Quadro IX — Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes (*cut-off* $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por distrito de residência

Distrito	N	Polio 1		Polio 2		Polio 3	
		% Positivos	IC 95%	% Positivos	IC 95%	% Positivos	IC 95%
Aveiro	82	97,6	(91,5; 99,7)	98,8	(93,4; 100,0)	81,7	(71,6; 89,4)
Beja	18	94,4	(72,7; 99,9)	88,9	(65,3; 98,6)	61,1	(35,7; 82,7)
Braga	135	89,6	(83,2; 94,2)	91,9	(85,9; 95,9)	66,7	(58,0; 74,5)
Bragança	16	100,0	(79,4; 100,0)	100,0	(79,4; 100,0)	62,5	(35,4; 84,8)
Castelo Branco	25	88,0	(68,8; 97,5)	92,0	(74,0; 99,0)	92,0	(74,0; 99,0)
Coimbra	44	93,2	(81,3; 98,6)	86,4	(72,6; 94,8)	65,9	(50,1; 79,5)
Évora	12	83,3	(51,6; 97,9)	91,7	(61,5; 99,8)	91,7	(61,5; 99,8)
Faro	42	92,9	(80,5; 98,5)	97,6	(87,4; 99,9)	83,3	(68,6; 93,0)
Guarda	28	85,7	(67,3; 96,0)	85,7	(67,3; 96,0)	71,4	(51,3; 86,8)
Leiria	51	94,1	(83,8; 98,8)	96,1	(86,5; 99,5)	82,4	(69,1; 91,6)
Lisboa	239	94,1	(90,4; 96,8)	93,7	(89,9; 96,4)	71,1	(64,9; 76,8)
Portalegre	18	77,8	(52,4; 93,6)	94,4	(72,7; 99,9)	66,7	(41,0; 86,7)
Porto	129	92,2	(86,2; 96,2)	95,3	(90,2; 98,3)	82,9	(75,3; 89,0)
Santarém	53	92,5	(81,8; 97,9)	92,5	(81,8; 97,9)	77,4	(63,8; 87,7)
Setúbal	93	88,2	(79,8; 93,9)	95,7	(89,4; 98,8)	80,6	(71,1; 88,1)
Viana do Castelo	43	81,4	(66,6; 91,6)	93,0	(80,9; 98,5)	69,8	(53,9; 82,8)
Vila Real	32	87,5	(71,0; 96,5)	93,8	(79,2; 99,2)	68,8	(50,0; 83,9)
Viseu	48	91,7	(80,0; 97,7)	97,9	(88,9; 99,9)	79,2	(65,0; 89,5)
Desconhecido	25	96,0	(79,6; 99,9)	100,0	(86,3; 100,0)	72,0	(50,6; 87,9)
Total	1133						

A distribuição dos indivíduos com anticorpos neutralizantes (*cut-off* $\geq 1/8$) para os três tipos de vírus da poliomielite, por distrito e grupo etário pode ser consultada em anexo (Anexo III).

Para as coortes de nascimento estabelecidas, verifica-se que a população nascida depois de 1965 apresenta uma percentagem maior de anticorpos contra os vírus da poliomielite tipo 1 e 2, diminuindo esse valor nos nascidos entre 1964 e 1956 e antes de 1955 (Figura 4 e 4 a)). Ao contrário, a prevalência de anticorpos para o vírus polio 3 é maior nos indivíduos nascidos antes de 1955, verificando-se uma diminuição na percentagem de seropositivos nos nascidos entre 1964 e 1956 e depois de 1965 (Figura 4 b)).

Figura 4 — Distribuição dos indivíduos com título positivo de anticorpos neutralizantes (*cut-off* $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, por coortes de nascimento

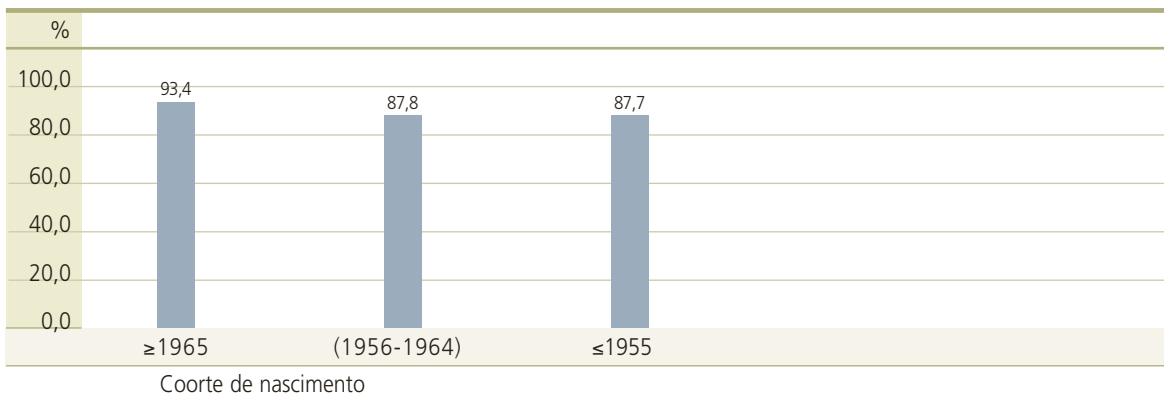


Figura 4 a) — Distribuição dos indivíduos com título positivo de anticorpos neutralizantes (*cut-off* $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 2, por coortes de nascimento

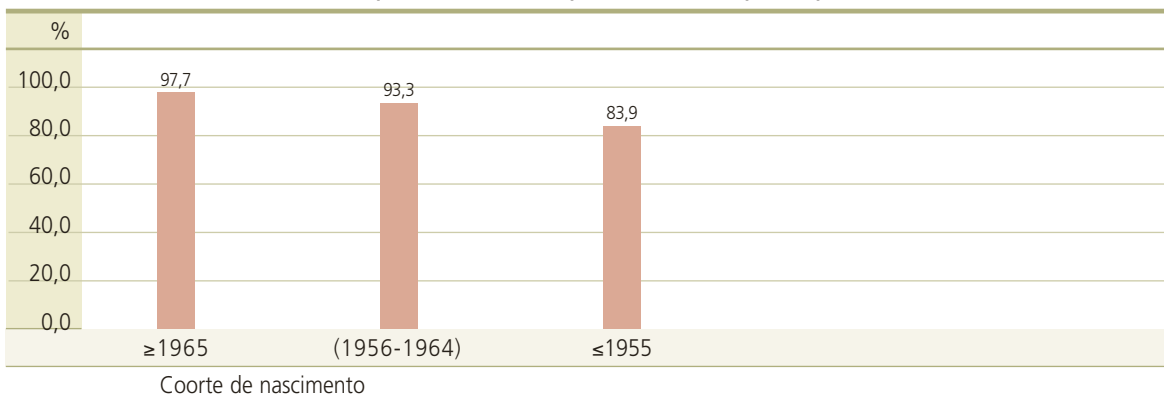
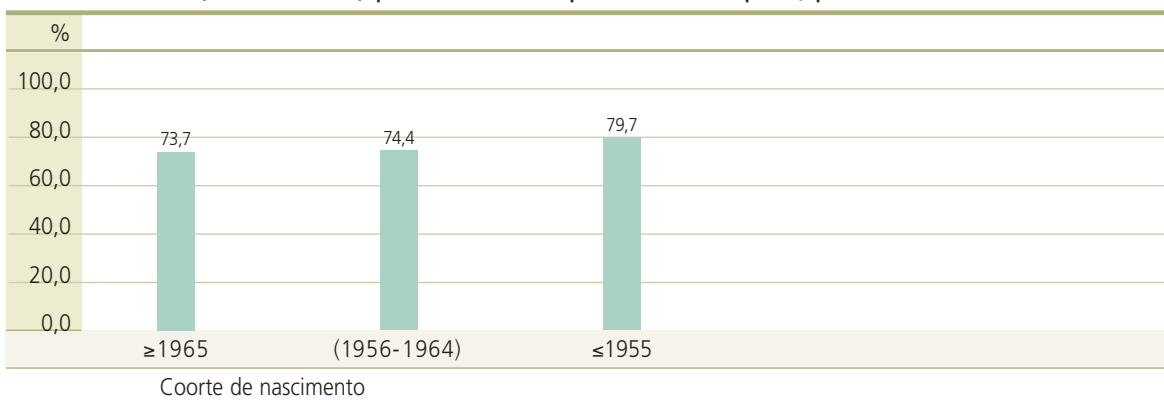


Figura 4 b) — Distribuição dos indivíduos com título positivo de anticorpos neutralizantes (*cut-off* $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 3, por coortes de nascimento



A distribuição dos títulos de anticorpos (UI/mL) neutralizantes contra os vírus da poliomielite, por grupo etário foi, também, determinada e é apresentada na Figura 5. Neste estudo, os títulos de anticorpos contra o vírus polio tipo 2 foram superiores aos obtidos para o tipo 1 e ambos foram

superiores aos títulos obtidos para o vírus polio 3 (Figura 5). Para os três tipos de vírus, os títulos mais elevados verificaram-se nas crianças com menos de 9 anos e a descida mais acentuada de anticorpos é observada do grupo etário dos 5 aos 9 anos para o grupo dos 10 aos 14 anos de idade. A partir deste grupo etário os títulos mantêm-se relativamente estáveis, excepto para o vírus polio 3 onde se observa uma ligeira subida nos títulos de anticorpos, nos indivíduos com mais de 30 anos (Figura 5 e 5 a)).

Figura 5 — Distribuição do valor médio dos títulos de anticorpos (UI/mL) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por grupo etário (*cut-off* $\geq 1/8$)

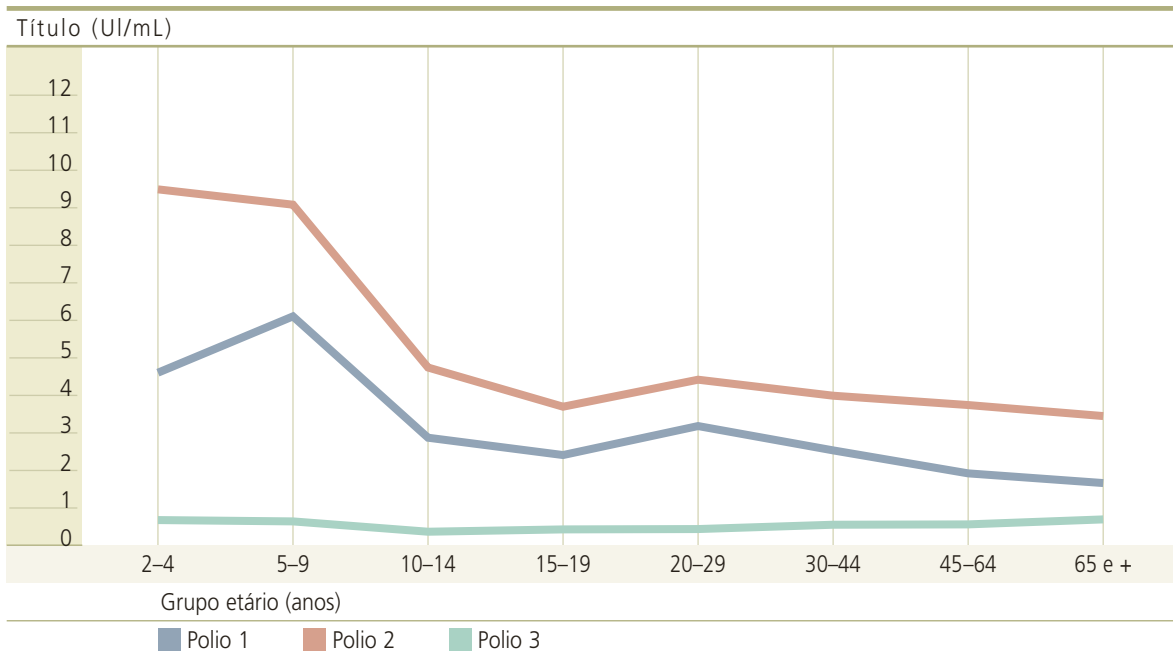
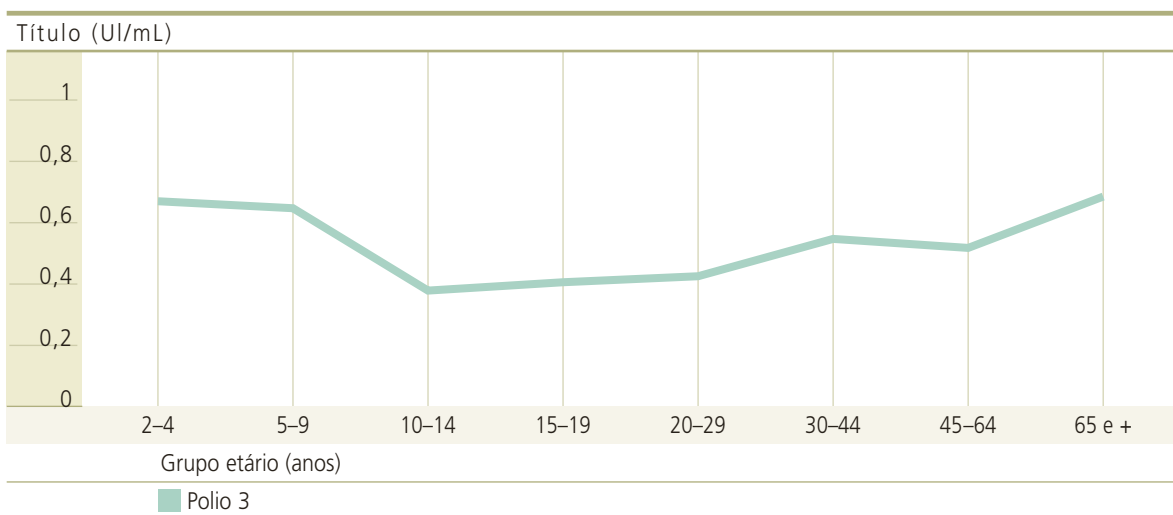


Figura 5 a) — Distribuição do título de anticorpos (UI/mL) para o vírus da poliomielite tipo 3, por grupo etário (*cut-off* $\geq 1/8$)



Discussão A técnica de neutralização constitui o método serológico de referência, aconselhado pela OMS, para a determinação do título (nível) de anticorpos para o vírus da poliomielite (5,6). Contudo, apesar de estarem disponíveis reagentes padronizados não está definido, a nível internacional, o título de anticorpos e/ou o correspondente valor em Unidades Internacionais que confere protecção contra a infecção. A ausência deste critério dificulta a comparação da seropositividade para o vírus da poliomielite em diferentes países, regiões ou populações locais.

Este condicionalismo tem sido largamente abordado na literatura, mostrando a necessidade de um consenso internacional, acompanhado de uma definição clara da OMS, do limite (ou do valor de *cut-off*) a partir do qual se pode considerar o título de anticorpos neutralizantes positivo ou negativo. Esta definição coloca algumas dificuldades que merecem, por parte da própria OMS, alguns comentários paradigmáticos (6):

"... This information poses an epidemiological dilemma since the level of neutralizing antibody that affords protection is not known (see section 4)... It can be anticipated that with further reductions in the transmission of poliovirus, the chance for natural boosting of antibodies will be reduced, with possible subsequent reduction in the duration of vaccine-induced immunity..."

Confrontados com este dilema, optou-se neste estudo por seguir o protocolo experimental, publicado pela OMS, onde se considera a diluição inicial dos soros de 1/8. Esta condição implica a utilização de um critério mais restritivo de definição do *cut-off* a partir do título de 8. Porém, sabendo que muitos dos estudos seroepidemiológicos disponíveis na literatura avaliam a seropositividade para os vírus polio utilizando diluições inferiores resolveu utilizar-se também o *cut-off* de 1/4 na comparação dos resultados globais deste trabalho (7,8).

Atendendo aos pressupostos anteriores foi estudada uma amostra, tomada a partir da população portuguesa nos 18 distritos do território do Continente, constituída por 1133 indivíduos, dos quais 476 pertenciam ao sexo masculino e 657 ao sexo feminino. Para esta população, a distribuição de indivíduos com títulos de anticorpos neutralizantes positivos, a um *cut-off* de 1/8, para o vírus da poliomielite tipo 1 foi de 91,6%, para o tipo 2 de 94,2% e para o tipo 3 de 75,1%.

Como seria de esperar, aplicando um critério de positividade inferior (*cut-off* 1/4), verificaram-se percentagens mais elevadas de seropositividade, correspondendo a valores que se aproximam de outros estudos referidos na literatura (7,8,9,10). Nestas condições, a maior diferença (de 13,8%) foi observada para a avaliação da presença de anticorpos para o vírus da poliomielite tipo 3, onde a proporção de anticorpos neutralizantes passou de 75,1% para 88,9%. Também foram encontrados valores percentuais mais altos para os serotipos 2 e 3 que atingiram, respectivamente, 95,2 e 97,1%. A diferença entre a proporção de seropositivos em cada serotipo, a um *cut-off* de 1/8 e de 1/4, foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Note-se, que estes resultados são muito semelhantes aos descritos num estudo conduzido em Itália (em 1997) onde, aplicando os dois *cut-offs*, as diferenças encontradas foram menos evidentes na avaliação dos anticorpos para o vírus da poliomielite tipo 1 e 2 e consideravelmente maiores no serotipo 3 (8).

Uma das razões desta desigualdade, na magnitude da seropositividade para o vírus da poliomielite do tipo 3, justifica-se pela diferença na distribuição de frequências dos títulos de anticorpos. Como se demonstrou nos resultados, os títulos de anticorpos para o vírus polio 1 e 2 apresentam uma curva de distribuição *normal*, enquanto no vírus da poliomielite do tipo 3 se observa uma distribuição decrescente dos títulos (*tipo exponencial negativo*) que evidencia a presença de maior número de indivíduos com níveis mais baixos de anticorpos. Consequentemente, quando se diminui o limiar de positividade o incremento na percentagem de seropositivos é maior para o vírus da poliomielite tipo 3 do que para o tipo 1 ou 2.

A explicação biológica que está subjacente a esta observação prende-se possivelmente com a menor imunogenicidade do antigénio vacinal para o vírus da poliomielite tipo 3, comparativamente com os vírus da poliomielite do tipo 1 e 2. Assim sendo, a avaliação do nível de anticorpos para o serotipo 3 pode constituir o determinante mais sensível para o estudo do declínio de anticorpos pós-vacinais (10).

Voltando à questão inicial e primordial da escolha do nível de anticorpos neutralizantes que conferem protecção, é importante referenciar alguns dos aspectos que fundamentaram a utilização do critério de positividade a um *cut-off* de 1/8, na apresentação dos resultados detalhados deste estudo. A OMS, em 1993, refere vários trabalhos onde descreve que indivíduos com baixos títulos de anticorpos podem ser reinfectedos pelo vírus selvagem da poliomielite. Apesar destes indivíduos não desenvolverem doença clínica é possível a ocorrência de replicação viral, constituindo uma fonte de infecção para os não vacinados ou susceptíveis (6,11). Presentemente, continua a não ser claro se estes indivíduos com nível baixo de anticorpos são ou não susceptíveis à infecção.

Esta foi uma razão adicional para neste estudo se ter optado pelo critério de positividade mais elevado, seguindo o protocolo da OMS, que foi também utilizado no Inquérito Serológico Português, de 1983 (11). Em conformidade a discussão dos resultados refere-se, de uma forma geral, ao limiar de seropositividade a 1/8, não obstante serem também apresentados alguns resultados para o limiar 1/4.

Assim sendo (e apesar deste critério elevado), constatou-se que a proporção de indivíduos susceptíveis, em simultâneo para os três serotipos de vírus da poliomielite, foi de 0,6% o que significa que 99,4% da população apresentou anticorpos para pelo menos um dos tipos. Comparativamente, a avaliação efectuada em 1983 mostrou uma percentagem de seronegativos, mais elevada, concretamente 2,5% (11).

Relativamente às variáveis demográficas, sexo e grupo etário, a proporção de anticorpos neutralizantes para a poliomielite foi idêntica em ambos os sexos, o que é concordante com o esperado, e verificaram-se variações na percentagem de seropositivos nos diferentes grupos etários.

Quando se considerou o limiar de positividade a 1/4, as crianças com menos de 9 anos apresentaram uma proporção de anticorpos elevada, especialmente no grupo etário dos 5 aos 9 anos, onde a percentagem de seropositivos para o vírus da poliomielite 1 e 2 foi cerca de 100% e para o tipo 3 de 93,3%.

Estes valores são idênticos aos descritos num estudo seroepidemiológico conduzido em Espanha onde, apesar do limiar de positividade utilizado ser consideravelmente mais baixo (de 1/2), os valores para o mesmo grupo etário foram de 99,5% na presença de anticorpos para o vírus da poliomielite tipo 1 e de 98,7% na proporção de anticorpos para o tipo 2 e de 97,6% para o serotipo 3 (7).

Nas crianças entre os 2 e os 4 anos, a proporção de seropositivos (1/4) foi de 95,0%, 98,7% e 92,5% para os vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, respectivamente. Também, neste grupo etário as percentagens foram semelhantes às descritas no estudo citado anteriormente (7).

Saliente-se, ainda, que a proporção de indivíduos com anticorpos para o poliovírus 1 e 2 excedeu os 90% na maior parte das idades consideradas enquanto, no serotipo 3, as percentagens estiveram na proximidade deste valor.

Quando foi aplicado o limiar de positividade mais elevado (1/8) àquela distribuição por grupo etário, a maior diferença na percentagem de seropositivos foi associada ao vírus da poliomielite 3 que, tal como seria de esperar, apresentou os valores mais baixos, ao contrário do serotipo 1 e 2 onde as variações foram pequenas.

Relativamente à avaliação por grupo etário do perfil de declínio dos anticorpos para o poliovírus 1 e 2 observou-se, de acordo com o esperado e descrito na literatura, um decréscimo acentuado no título de anticorpos vacinais do grupo etário dos 5-9 para os 10-14 anos. Após este declínio os níveis de anticorpos mantêm-se estáveis, com pequenas oscilações até à faixa etária dos 44 anos, sugerindo que a imunidade induzida pela vacina é duradoura (para estes serotipos). No entanto, não se pode excluir a possibilidade de nos indivíduos mais velhos o nível dos anticorpos vacinais poder ser influenciado pelo reforço da imunidade através do contacto com o vírus, num período em que este estava presente na comunidade.

A mesma análise do perfil de declínio de anticorpos para o poliovírus 3 mostra o mesmo decréscimo no título de anticorpos entre o grupo etário dos 5-9 e 10-14 anos. Contudo, a partir do grupo etário dos 30-40 anos observa-se um aumento do nível de anticorpos que atinge valores próximos dos detectados nas crianças recém-vacinadas. Ou seja, os anticorpos adquiridos pelos indivíduos mais velhos antes da era vacinal, atingem níveis semelhantes aos dos grupos etários mais jovens logo após a vacinação. Este perfil evidencia o aspecto já referido, e documentado na literatura, da menor imunogenicidade associada ao vírus da poliomielite do tipo 3 vacinal, relativamente à estirpe selvagem (8,10).

Considerando as coortes de nascimento seleccionadas, a coorte de nascidos em 1955 e antes desta data, é maioritariamente formada por indivíduos não vacinados, em que a imunidade adquirida resultou do contacto com o vírus selvagem. Por oposição a esta coorte, está o grupo de indivíduos predominantemente imunizados por vacinação, nascidos em 1965 e mais tarde. Numa classe intermédia, a coorte de nascidos entre 1956-1964 tem características mistas, com indivíduos imunizados naturalmente e outros por vacinação. Para estas três coortes a percentagem de seropositivos é muito semelhante entre os poliovírus 1 e 2, mas difere quando são

comparadas com o poliovírus 3. A proporção de anticorpos para os poliovírus 1 e 2 é mais elevada na coorte que desenvolveu imunidade induzida pela vacina do que na coorte com imunidade natural, o contrário do que se observa para o poliovírus 3. Estes resultados podem ser explicados pela elevada cobertura vacinal contra a poliomielite, combinada com a elevada imunogenicidade da vacina contra os serotipos 1 e 2. No que respeita ao vírus da poliomielite tipo 3, a cobertura vacinal é a mesma, mas o resultado observado pode ser explicado pela menor imunogenicidade do vírus vacinal.

Bibliografia

1. Pallansch M, Roos R. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echovirus, and newer enteroviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Virology*, 4th ed. Philadelphia (Pa): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1381-400
2. Modlin J. Poliomyelitis and poliovirus immunization. In: Rotbart H, editors. *Human enterovirus infections*. Washington (DC): American Society for Microbiology; 1995. p.195-219
3. Chin J. *Control of communicable diseases manual*, 17th ed. 2000. p. 398-405
4. Gonçalves G, Santos L, Sarmento A, Rocha G, Valente P. Portugal e a Europa livres da poliomielite. *Acta Med Port* 2003; 16: 33-9
5. WHO. *Manual for the virological investigation of polio*. Global Programme for Vaccines and Immunization Expanded Programme on Immunization. Geneva, World Health Organization; 1997. WHO/EPI/GEN/97.01
6. Robertson SE. *The immunological basis for immunization. Poliomyelitis*. Geneva, World Health Organization; 1993. WHO/EPI/GEN/93.16
7. Instituto de Salud Carlos III (Espanha). *Estudio Seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España*. Madrid: CNE. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000
8. Mastroeni I, Patti A, Fabrizi A, Santi A, Manduca A, Vescia N, Squarcione S, Fara G. Immunity status against poliomyelitis in persons 13-14 years old living in Rome. *Vaccine* 1997; 15(6-7): 747-50
9. Diedrich S, Claus H, Schreier E. Immunity status against poliomyelitis in Germany: determination of cut-off values in International Units. *BMC Infect Dis* 2002; 2(1): 2
10. Spaendonck M, Melker H, Abbink F, Elzinga-Gholizadea, Kimman T, Loon T. Immunity to poliomyelitis in the Netherlands. *Am J Epidemiol* 2001; 153(3): 207-14
11. Nunes M, Paixão T. Poliomielite: prevalência de anticorpos neutralizantes em adultos (28 a 89 anos de idade). In: *Inquérito Serológico Nacional 1979/80*. Arquivos do INSA 1983; 8: 73-8

Vírus da rubéola

Paula Palminha ¹
Marina Rocha Pité ²
Sílvia Lopo ³

Introdução O vírus da rubéola pertence à família *Togaviridae* sendo o único membro do género *Rubivirus*; tem uma distribuição mundial e o Homem é o único reservatório conhecido.

A infecção pelo vírus da rubéola em crianças e adultos pode ser assintomática ou traduzir-se numa doença exantemática (rubéola) benigna, com sinais clínicos pouco marcados que não permitem um fácil diagnóstico diferencial, requerendo confirmação laboratorial.

A acção teratogénica do vírus foi observada pela primeira vez por Gregg em 1941 ao verificar que a ocorrência da infecção no primeiro trimestre de gravidez podia provocar diversas anomalias congénitas, posteriormente designadas por síndrome da rubéola congénita (SRC). O elevado potencial teratogénico do vírus tornou-se um importante problema de saúde pública, sobretudo após a extensa epidemia mundial que ocorreu entre 1962 e 1965 e que deu origem nos Estados Unidos a 30000 nados mortos e a 20000 crianças com anomalias congénitas, em consequência da qual se iniciou o desenvolvimento de uma vacina (1). Em 1969, foram licenciadas em diversos países três vacinas vivas atenuadas: HPV-77, Cendehill e RA27/3 (1).

Desde a introdução da vacina contra a rubéola nos programas nacionais de vacinação o número de casos de SRC diminuiu consideravelmente. No entanto, continuam a ocorrer infecções pelo vírus da rubéola em mulheres em idade fértil (2).

Em Portugal, têm sido praticadas quatro estratégias vacinais para prevenção da rubéola e da rubéola congénita. A primeira iniciou-se em 1984 com a recomendação de administrar a vacina contra a rubéola, segundo o modelo britânico, a raparigas adolescentes com idades compreendidas entre os 11 e 13 anos e a mulheres susceptíveis. A segunda começou em 1987 com a vacinação universal, através do PNV, de rapazes e raparigas com 15 meses de idade sendo administrada uma única dose da vacina tríplice contra o sarampo, parotidite e rubéola (VASPR). Em 1990 segue-se a introdução de duas doses, aos 15 meses e 11-13 anos, respectivamente. Em 2000, a segunda dose da VASPR foi antecipada para os 5-6 anos continuando, no entanto, a ser administrada entre os 10 e os 13 anos às crianças com data de nascimento anterior a 1993.

No País a notificação clínica dos casos de rubéola e de rubéola congénita iniciou-se em 1987. Assim, entre 1987 e 2002, foram declarados à Direcção-Geral da Saúde 14 casos de rubéola congénita e 7037 casos de rubéola, dos quais 2305 ocorreram em 1989. No entanto, o número de casos tem vindo a diminuir ao longo dos anos e entre 1998 e 2002 foram notificados apenas 268 casos.

Num estudo realizado por Regamey *et al* a vacina contra a rubéola induziu uma resposta imunitária em cerca de 95% das mulheres vacinadas. No entanto, a concentração de anticorpos produzida pós-vacinação é menor do que a que ocorre após a infecção natural (3). Alguns estudos (3) demonstraram que, em aproximadamente, 10% dos indivíduos vacinados, a concentração de anticorpos,

¹ Assistente Principal de Saúde da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Coordenadora da Unidade de Herpesvírus e Rubéola, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

² Bolseira do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

³ Assistente da carreira de Investigação, Unidade de Herpesvírus e Rubéola, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

ao longo do tempo, decresce abaixo do limite de positividade laboratorial (<10 UI/mL) e um pequeno número não apresenta níveis de anticorpos detectáveis pelos mais diversos métodos.

A infecção natural, geralmente, confere um elevado nível de protecção contra a reinfecção. No entanto, têm sido demonstrados casos de reinfecção (geralmente assintomática), quer pelo aumento considerável na concentração de IgG quer pela presença de anticorpos IgM, em indivíduos que foram previamente infectados com o vírus da rubéola e em pessoas vacinadas (4,5). Estudos experimentais (3) sugerem que a reinfecção ocorre mais frequentemente em pessoas vacinadas do que naquelas em que a infecção ocorreu naturalmente. Diversos estudos demonstram que, em ambas as situações, a virémia pode ocorrer e tem sido detectada ocasionalmente, contudo, em mulheres grávidas, o risco de anomalias fetais é baixo (4).

Apesar da implementação dos programas de vacinação, a rubéola congénita pode continuar a ser um problema de Saúde Pública nos casos de ausência ou de baixas concentrações de anticorpos IgG em mulheres grávidas ou em idade fértil. Justifica-se assim, a avaliação periódica do nível de anticorpos e consequentemente os estudos serológicos em diversos grupos populacionais.

Metodologias laboratoriais A determinação da concentração de imunoglobulinas G (IgG) anti-vírus da rubéola foi efectuada pela técnica imunoenzimática *Enzyme Linked Fluorescent Assay* (ELFA), utilizando reagentes comerciais, e foi executada de acordo com as instruções do fabricante.

O método ELFA é um ensaio automatizado realizado pelo aparelho VIDAS. O princípio do método combina o método imunoenzimático *sandwich* em 2 etapas com a detecção final de um produto fluorescente. Todo o método é realizado num sistema fechado utilizando um cone sensibilizado com antigénio do vírus da rubéola (estirpe selvagem), que serve tanto de fase sólida como de suporte de pipetagem e uma *barrete* contendo todos os outros reagentes pré-repartidos e prontos a usar, à qual basta adicionar a amostra.

Após diluição, a amostra é incubada com o cone que fixa os anticorpos IgG anti-vírus da rubéola, se presentes na amostra, dando origem à formação do complexo antigénio-anticorpo. Uma primeira lavagem permite eliminar os componentes não fixados. Uma segunda incubação é então efectuada com uma imunoglobulina anti-IgG humana, marcada com o enzima fosfatase alcalina, que se liga ao complexo anteriormente formado, sendo seguida de uma segunda lavagem.

Durante a etapa final de revelação, o substrato (4-metil-umbeliferil fosfato) é aspirado e dispensado pelo cone; o enzima catalisa a reacção de hidrólise deste substrato formando o produto 4-metil-umbeliferona, cuja fluorescência emitida é medida a 450 nm. O valor do sinal de fluorescência é proporcional à concentração de anticorpos presentes na amostra.

Terminado o teste, os resultados são calculados automaticamente pelo aparelho em relação a uma curva de calibração memorizada e específica para cada lote de reagentes e expressos em UI/mL segundo o padrão da Organização Mundial de Saúde. O limite de positividade para este método é de 15 UI/mL, devendo ser interpretados como equívocos os resultados dos produtos biológicos que apresentem concentrações entre 10 e 14 UI/mL e como negativos os que possuam valores

abaixo de 10 UI/mL. Estudos de sensibilidade e especificidade realizados pela Agência do Medicamento em França e pelo Instituto *Paul Ehrlich* na Alemanha apresentam valores de sensibilidade de 97,87% e de 97,73% respectivamente e de especificidade de 99,26% e os 97,69% para as metodologias utilizadas.

De acordo com as indicações da Organização Mundial de Saúde (6) os soros equívocos, ou seja com concentrações entre 10 e 14 UI/mL, foram testados por um método alternativo cujo limite de positividade é de 10 UI/mL.

Amostragem A amostra planeada para a determinação da concentração de imunoglobulinas G (IgG) para o vírus da rubéola foi de 1444 indivíduos, de ambos os sexos e de diferentes grupos etários, dos 18 distritos de Portugal Continental. A amostra foi distribuída por sexo, grupo etário e distrito de residência segundo critérios pré-definidos (Quadros I, II). O parâmetro (E-P) representa a diferença entre a amostra estudada e a planeada.

Quadro I — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	722	633	-89
Feminino	722	758	36
Total	1444	1391	-53

Quadro II — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	289	270	-19
5 – 9	289	296	7
10 – 14	289	298	9
15 – 19	289	242	-47
20 – 29	72	72	0
30 – 44	72	73	1
45 – 64	72	61	-11
65 e +	72	79	7
Total	1444	1391	-53

Como se pode observar, foram, no total, estudados menos 53 indivíduos do que estava planeado. No entanto, da análise da distribuição do número de indivíduos planeados e estudados por sexo verifica-se que foram estudados menos 89 indivíduos pertencentes ao sexo masculino e em ambos os sexos, por grupo etário, menos 19 indivíduos no grupo etário dos 2 aos 4 anos, 47 no dos 15 aos 19 e 11 no grupo etário dos 45 aos 64 anos.

Relativamente à amostra planeada para cada distrito, houve um défice de 114 indivíduos no distrito do Porto, 42 no de Lisboa, 6 no de Setúbal, 3 nos de Évora, Coimbra e Bragança e de 2 indivíduos nos distritos de Guarda e Castelo Branco (Quadro III).

Quadro III — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	104	105	1
Beja	24	30	6
Braga	120	170	50
Bragança	24	21	-3
Castelo Branco	32	30	-2
Coimbra	64	61	-3
Évora	24	21	-3
Faro	52	58	6
Guarda	28	26	-2
Leiria	64	69	5
Lisboa	316	274	-42
Portalegre	20	24	4
Porto	260	146	-114
Santarém	64	71	7
Setúbal	112	106	-6
Viana do Castelo	40	43	3
Vila Real	36	40	4
Viseu	60	64	4
Desconhecido	0	32	32
Total	1444	1391	-53

O quadro referente à distribuição da amostra por grupo etário segundo o distrito de residência encontra-se em anexo (Anexo II).

Resultados Dos 1391 indivíduos estudados, 1329 (95,5%) apresentavam anticorpos IgG (≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola e em 62 (4,5%) verificou-se a ausência dos anticorpos referidos (Quadro IV).

Quadro IV — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) e negativo (concentração de anticorpos IgG < 10 UI/mL) para o vírus da rubéola

Anticorpos IgG	n	%
Positivo	1329	95,5
Negativo	62	4,5
Total	1391	

Os resultados obtidos foram agrupados em 5 classes de concentração de anticorpos em que a classe <10 UI/mL corresponde aos indivíduos susceptíveis ou aos que apresentam concentrações de IgG abaixo do limiar de positividade; a classe de 10-14 UI/mL aos indivíduos cujos soros apresentaram um resultado equívoco tendo sido testados por outra metodologia; a classe de 15-49 UI/mL que engloba os indivíduos que têm alta probabilidade de apresentar um título de anticorpos <1/16 por reacção de inibição por hemaglutinação; a classe de 50-99 UI/mL que engloba os que têm alta probabilidade de apresentar um título de anticorpos \geq 1/16 por reacção de inibição por hemaglutinação (7) e por último aqueles cuja concentração de anticorpos IgG é \geq 100 UI/mL. Assim sendo, verifica-se que 76,3% dos indivíduos têm uma concentração igual ou superior a 50 UI/mL, de entre estes 50,3% dos indivíduos estudados têm concentrações de IgG iguais ou superiores a 100 UI/mL. Contudo, 18,7% dos indivíduos estudados apresentam uma concentração entre 15 e 49 UI/mL e 0,5 % entre 10 e 14 UI/mL (Quadro IV a)).

Quadro IV a) — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (IgG \geq 10 UI/mL) e negativo (IgG <10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por classes de concentração de anticorpos IgG

Concentração de Anticorpos IgG	n	%
<10 UI/mL	62	4,5
10-14 UI/mL	7	0,5
15-49 UI/mL	260	18,7
50-99 UI/mL	362	26,0
\geq 100 UI/mL	700	50,3
Total	1391	

Em relação à distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por sexo verifica-se que 95,4% dos indivíduos do sexo masculino e 95,6% do sexo feminino possuem anticorpos IgG (\geq 10 UI/mL) para o vírus da rubéola (Quadro V).

Quadro V — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 10) para o vírus da rubéola

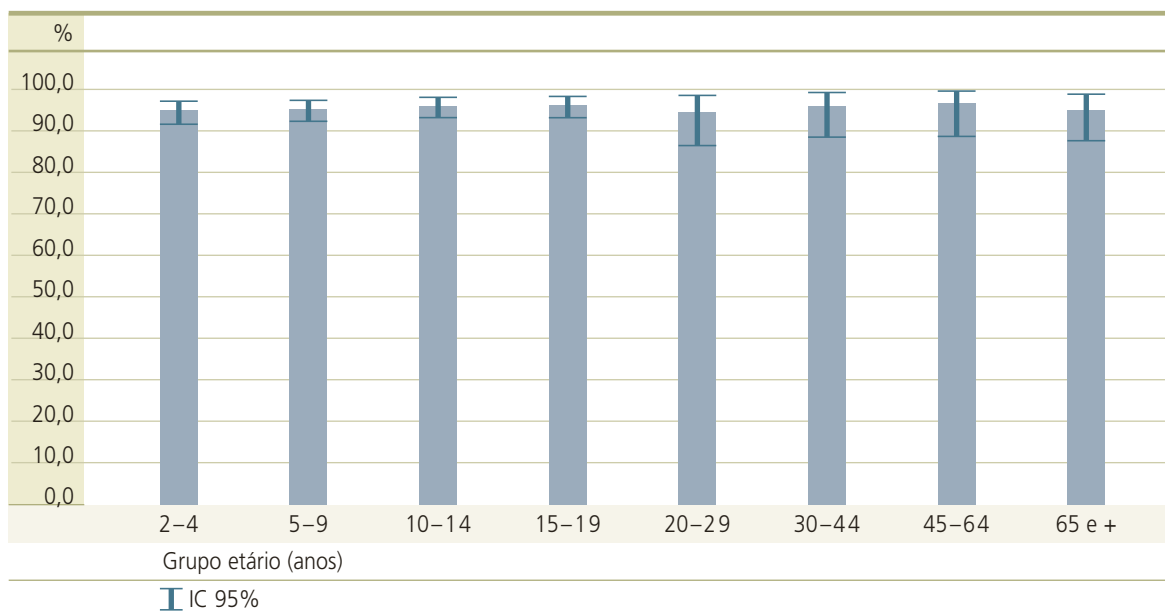
Sexo	N	% Positivos	IC 95%
Masculino	633	95,4	(93,5; 96,9)
Feminino	758	95,6	(93,9; 97,0)
Total	1391		

Da distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por grupo etário verifica-se que, para todos os grupos etários, a percentagem de indivíduos seropositivos é superior a 94%, apresentando valores entre 94,8% e 96,7% (Quadro VI e Figura 1).

Quadro VI — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	270	94,8	(91,5; 97,1)
5 – 9	296	95,3	(92,2; 97,4)
10 – 14	298	96,0	(93,1; 97,9)
15 – 19	242	96,3	(93,1; 98,3)
20 – 29	72	94,4	(86,4; 98,5)
30 – 44	73	95,9	(88,5; 99,1)
45 – 64	61	96,7	(88,7; 99,6)
65 e +	79	94,9	(87,5; 98,6)
Total	1391		

Figura 1 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário



Da análise da concentração de anticorpos IgG (≥ 10 UI/mL) detectados por grupo etário observam-se pequenas percentagens de indivíduos susceptíveis em todos os grupos etários (QuadroVI a).

Quadro VI a) — Distribuição dos indivíduos com resultado negativo (IgG <10 UI/mL) e positivo (IgG ≥10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário e classes de concentração de anticorpos IgG

Grupo etário (anos)	N	<10 UI/mL	10-14 UI/mL	15-49 UI/mL	50-99 UI/mL	≥100 UI/mL
		%	%	%	%	%
2 – 4	270	5,2	0,0	14,8	21,1	58,9
5 – 9	296	4,7	1,4	19,3	28,4	46,3
10 – 14	298	4,0	0,0	26,5	32,9	36,6
15 – 19	242	3,7	0,4	15,7	24,0	56,2
20 – 29	72	5,6	1,4	8,3	19,4	65,3
30 – 44	73	4,1	0,0	11,0	27,4	57,5
45 – 64	61	3,3	0,0	23,0	18,0	55,7
65 e +	79	5,1	1,3	22,8	25,3	45,6
Total	1391					

A percentagem de indivíduos do sexo masculino com concentração de anticorpos IgG (≥10 UI/mL) por grupo etário, pode ser observada nos Quadros VII, VII a) e na Figura 2.

Quadro VII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥10 UI/mL) para o vírus da rubéola, no sexo masculino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	149	96,0	(91,4; 98,5)
5 – 9	150	97,3	(93,3; 99,3)
10 – 14	147	93,9	(88,7; 97,2)
15 – 19	96	93,8	(86,9; 97,7)
20 – 29	14	92,9	(66,1; 99,8)
30 – 44	18	94,4	(72,7; 99,9)
45 – 64	29	96,6	(82,2; 99,9)
65 e +	30	96,7	(82,8; 99,9)
Total	633		

Quadro VII a) — Distribuição dos indivíduos com resultado negativo (IgG <10 UI/mL) e positivo (IgG ≥10 UI/mL) para o vírus da rubéola, no sexo masculino, por grupo etário e classes de concentração de anticorpos IgG

Grupo etário (anos)	N	<10 UI/mL	10-14 UI/mL	15-49 UI/mL	50-99 UI/mL	≥100 UI/mL
		%	%	%	%	%
2 – 4	149	4,0	0,0	15,4	23,5	57,0
5 – 9	150	2,7	0,7	23,3	30,0	43,3
10 – 14	147	6,1	0,0	23,1	39,5	31,3
15 – 19	96	6,3	1,0	15,6	30,2	46,9
20 – 29	14	7,1	0,0	7,1	14,3	71,4
30 – 44	18	5,6	0,0	16,7	11,1	66,7
45 – 64	29	3,4	0,0	24,1	24,1	48,3
65 e +	30	3,3	0,0	26,7	20,0	50,0
Total	633					

Da análise da concentração de anticorpos IgG (≥10 UI/mL) no sexo feminino por grupo etário, observam-se baixas percentagens de mulheres susceptíveis no período de maior fertilidade ou seja entre os 20 e os 44 anos (Quadro VIII, Quadro VIII a) e Figura 2).

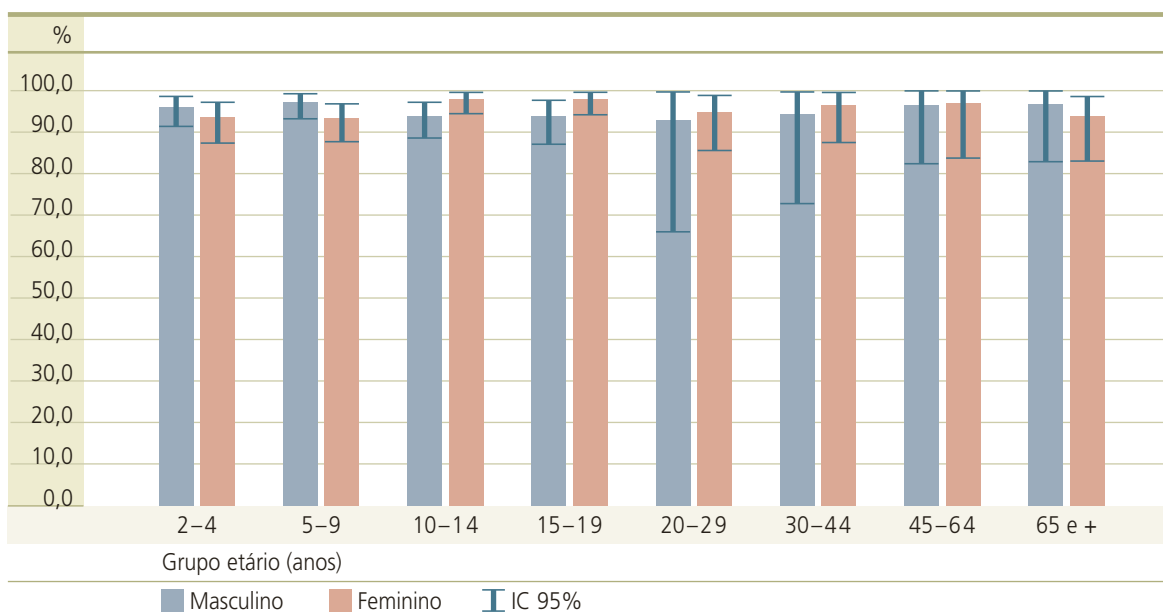
Quadro VIII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥10 UI/mL) para o vírus da rubéola, no sexo feminino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	121	93,4	(87,4; 97,1)
5 – 9	146	93,2	(87,8; 96,7)
10 – 14	151	98,0	(94,3; 99,6)
15 – 19	146	97,9	(94,1; 99,6)
20 – 29	58	94,8	(85,6; 98,9)
30 – 44	55	96,4	(87,5; 99,6)
45 – 64	32	96,9	(83,8; 99,9)
65 e +	49	93,9	(83,1; 98,7)
Total	758		

Quadro VIII a) — Distribuição dos indivíduos com resultado negativo (IgG <10 UI/mL) e positivo (IgG ≥10 UI/mL) para o vírus da rubéola, no sexo feminino, por grupo etário e classes de concentração de anticorpos IgG

Grupo etário (anos)	N	<10 UI/mL	10-14 UI/mL	15-49 UI/mL	50-99 UI/mL	≥100 UI/mL
		%	%	%	%	%
2 – 4	121	6,6	0,0	14,0	18,2	61,2
5 – 9	146	6,8	2,1	15,1	26,7	49,3
10 – 14	151	2,0	0,0	29,8	26,5	41,7
15 – 19	146	2,1	0,0	15,8	19,9	62,3
20 – 29	58	5,2	1,7	8,6	20,7	63,8
30 – 44	55	3,6	0,0	9,1	32,7	54,5
45 – 64	32	3,1	0,0	21,9	12,5	62,5
65 e +	49	6,1	2,0	20,4	28,6	42,9
Total	758					

Figura 2 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário e sexo



Da distribuição do número de indivíduos positivos por distrito de residência verifica-se que dos 18 distritos analisados, 17 apresentaram percentagens superiores a 93%. As maiores percentagens de indivíduos com resultado positivo situam-se no distrito de Beja, Castelo Branco e Guarda com 100% e a menor em Portalegre com 87,5% (Quadro IX). No entanto, deve ter-se em atenção os respectivos intervalos de confiança e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

Quadro IX — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por distrito de residência

Distrito	N	% Positivos	IC 95%
Aveiro	105	98,1	(93,3; 99,8)
Beja	30	100,0	(88,4; 100,0)
Braga	170	95,9	(91,7; 98,3)
Bragança	21	95,2	(76,2; 99,9)
Castelo Branco	30	100,0	(88,4; 100,0)
Coimbra	61	93,4	(84,1; 98,2)
Évora	21	95,2	(76,2; 99,9)
Faro	58	94,8	(85,6; 98,9)
Guarda	26	100,0	(86,8; 100,0)
Leiria	69	95,7	(87,8; 99,1)
Lisboa	274	93,4	(89,8; 96,1)
Portalegre	24	87,5	(67,6; 97,3)
Porto	146	95,9	(91,3; 98,5)
Santarém	71	95,8	(88,1; 99,1)
Setúbal	106	95,3	(89,3; 98,5)
Viana do Castelo	43	97,7	(87,7; 99,9)
Vila Real	40	95,0	(83,1; 99,4)
Viseu	64	96,9	(89,2; 99,6)
Desconhecido	32	96,9	(83,8; 99,9)
Total	1391		

Os quadros referentes à distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência encontram-se em anexo (Anexo III).

Os resultados obtidos foram também analisados por coortes de nascimento tendo em conta a história da vacinação contra a rubéola no País. Constituíram-se 4 coortes por ano de nascimento que correspondem aos indivíduos que nasceram antes de 1970 (≤ 1969) antecedendo a introdução da vacina; a coorte dos nascidos entre 1970 e 1977 que engloba os que se infectaram naturalmente e as raparigas que poderão ter sido vacinadas entre os 11 e os 13 anos de idade; os que nasceram entre 1978-1996 correspondendo àqueles que se infectaram naturalmente e/ou que poderão ter sido vacinados com uma dose de VASPR entre os 10 e os 13 anos ou já as duas doses; por último a coorte dos que nasceram a partir de 1996 (≥ 1997), que à data deste estudo, poderão já ter sido vacinados com as duas doses da VASPR aos 15 meses e aos 5-6 anos de idade respectivamente. Da análise dos resultados verifica-se que os valores de seroprevalência encontrados são superiores ou iguais a 90% em todas as coortes de nascimento e para ambos os sexos. (Figura 3 e 4).

Figura 3 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por coortes de nascimento

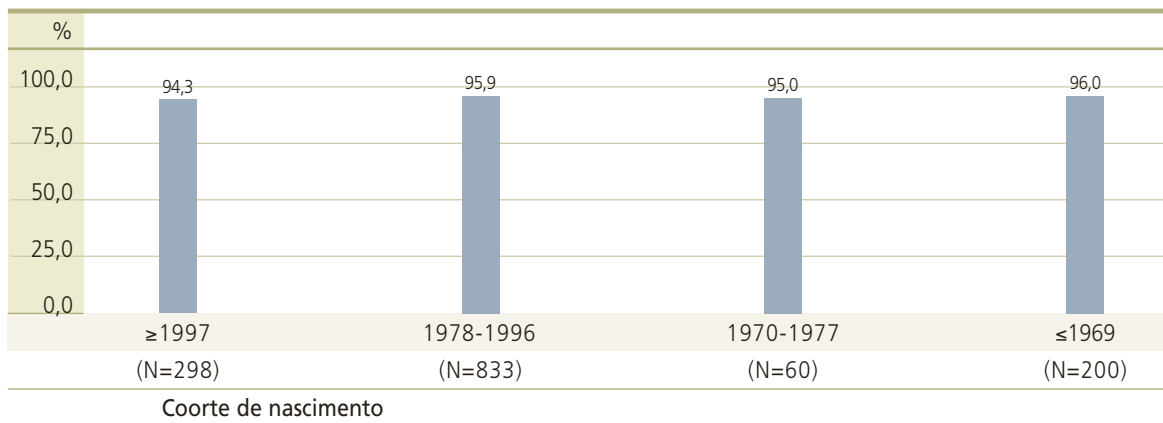
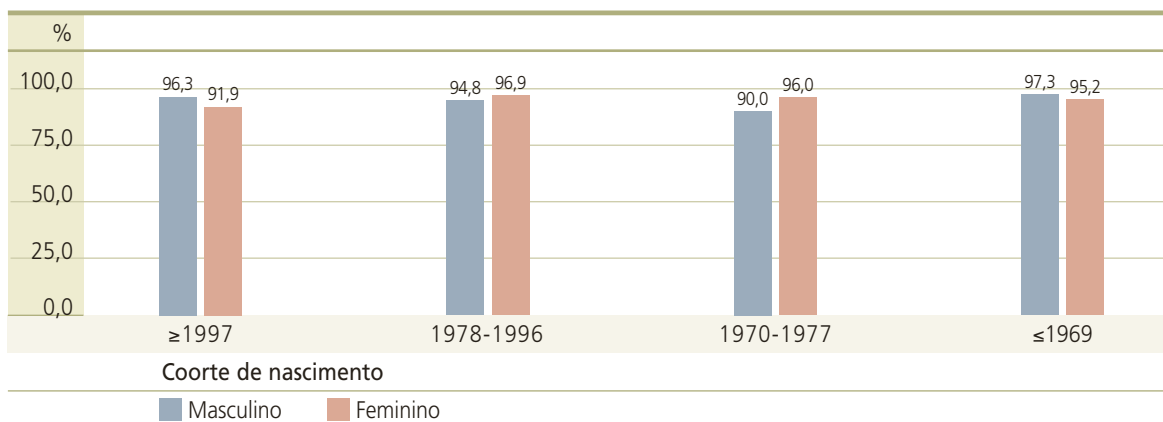


Figura 4 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpo ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por coortes de nascimento e sexo



Discussão Os resultados do presente estudo mostram que 95,5% da população estudada é seropositiva para o vírus da rubéola, o que se poderá associar nos grupos etários mais novos aos valores da cobertura vacinal do País e à eficácia da vacina, segundo dados fornecidos pela Direcção-Geral da Saúde.

Da análise global dos resultados não se observam diferenças entre os diversos grupos etários nem entre os sexos no que se refere à proporção de indivíduos com anticorpos IgG anti-vírus da rubéola (≥ 10 UI/mL). Contudo é de referir que, relativamente ao sexo masculino e nos grupos etários dos 20 aos 29 anos e dos 30 aos 44 anos o número de efectivos foi baixo, de forma que a proporção obtida (92,9%-IC95%:66,1-99,8 e 94,4%-IC95%:72,7-99,9, respectivamente) deverá ser avaliada cuidadosamente.

No Inquérito Serológico Nacional de 1979/80 observou-se que a infecção pelo vírus da rubéola ocorria predominantemente em idades jovens (até aos 19 anos) e que a proporção de indivíduos com anticorpos aumentava progressivamente com a idade, sendo de 55,7% no grupo etário dos

5 aos 9 anos, 91,3% no dos 20-44 anos, atingindo o máximo de 93,4% no grupo dos 65 ou mais anos (8). Como seria de esperar os valores encontrados presentemente são superiores aos que existiam em 1979/80 sobretudo nos grupos etários mais baixos, sendo superior a 93% em ambos os sexos e em todos os grupos etários, o que está de acordo com os valores encontrados em estudos realizados em Espanha (9) e Holanda (10).

A proporção de indivíduos com anticorpos IgG (≥ 10 UI/mL) encontrada é igualmente superior a 90% em todas as coortes por ano de nascimento, antes e depois da introdução da vacina no PNV, no entanto, é de referir que na coorte dos nascidos entre 1970 e 1977 que engloba as raparigas que se poderão ter vacinado entre os 10 e os 13 anos a proporção de anticorpos IgG no sexo feminino é superior à dos indivíduos do sexo masculino.

Contudo, salienta-se que 5,2% das crianças entre os 2 e os 4 anos, 4,7% entre os 5 e os 9 anos e 4,0% entre os 10 e os 14 anos são susceptíveis. Para além disso, em relação ao sexo feminino, continua a verificar-se a existência de mulheres susceptíveis (5,2% dos 20 aos 29 anos e 3,6% dos 30 aos 44 anos) ou com baixas concentrações de anticorpos (< 50 UI/mL) (10,3% dos 20 aos 29 anos e 9,1% dos 30 aos 44 anos) nos períodos correspondentes à idade fértil. Por conseguinte o conhecimento do estado imunitário para a rubéola em consulta pré-concepcional e eventual vacinação antes da gravidez ou no pós-parto são procedimentos que se continuam a impor para prevenir e eliminar a rubéola congénita.

Bibliografia

1. Lamprecht CL. Rubella virus. In: Belshe RB, editors. Textbook of human virology, 2nd ed. St. Louis (MO): Mosby-Year Book Inc; 1991. p.675-97
2. Direcção-Geral da Saúde (Portugal). Estatísticas: Doenças de Declaração Obrigatória 1998-2002. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, Divisão de Epidemiologia; 2003
3. Best JM, Banatvala JE. Rubella. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, editors. Principles and Practice of Clinical Virology. London: John Wiley & Sons Ltd; 1995. p.363-400
4. Best JM, Banatvala JE. Capner-Morgan P, Miller E. Fetal infection after maternal reinfection with rubella: criteria for defining reinfection. BMJ 1989; 299: 773-5
5. Capner-Morgan P, Hambling MH, Coleman TJ, Watkins RP, Stern H, Hodgson J, et al. Detection of rubella-specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy. Lancet 1985; Feb 2: 244-5
6. Cutts FT, Best JM, Siqueira MM, Engstrom K, Robertson SE. Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome and rubella. World Health Organization. Geneva 1999
7. Palmimha P, Lopo S, Moita P, Reis T, Paixão MT. Rubella: how do serological results associated with immunity? In: Abstracts Book of the Winter Meeting SPV/ESCV; 2003 January 9-11; Estoril (Portugal); 2003. p.44
8. Ayers L. Pesquisa de anticorpos antivírus da rubéola. In: Inquérito Serológico Nacional, Portugal Continental 1979/80. Arquivos do INSA. 1983; 8: 85-93
9. Instituto de Salud Carlos III (Espanha). Estudio Seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: CNE. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000
10. Melker HE, Hof S, Berbers GAM, Conyn-van Spaendonck MAE. Evaluation of the national immunisation programme in the Netherlands: immunity to diphtheria, tetanus, poliomyelitis, measles, mumps, rubella and *Haemophilus influenzae* type b. Vaccine 2003; 21: 716-20
11. WHO. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. MMWR. 2001; 50: 1-23

Vírus do sarampo

Helena Rebelo de Andrade ¹

Marta Gíria ²

Introdução O vírus do sarampo é membro da família *Paramyxoviridae*, subfamília *Paramyxovirinae*, género *Morbilivirus*. Apresentam-se sob a forma de partículas pleomórficas, com um diâmetro que varia entre os 100 e os 300nm e com um invólucro externo a partir do qual se projectam espículas glicoproteicas. São vírus RNA, antigénicamente estáveis, mas com uma variabilidade genética que é mais acentuada nas estirpes selvagens comparativamente com as estirpes vacinais (1,2). Esta variabilidade genética é responsável, a nível mundial, pela existência de vários genótipos cujas variações e mutações constituem a base para estudos epidemiológicos sobre os padrões de transmissão deste vírus (1,2,3).

A infecção pelo vírus do sarampo é característica da espécie humana, não sendo conhecida nenhuma espécie animal passível de constituir um reservatório do vírus e consequentemente de o transmitir. Ainda relativamente à transmissão, esta ocorre predominantemente por via aérea, através de aerossóis ou por contacto directo com as secreções nasais ou faríngeas de indivíduos infectados. O período de incubação é de 10 dias (com uma variação que pode ir dos 7 aos 18 dias), desde a exposição e consequente infecção, até ao aparecimento da febre que marca o início dos sintomas.

O vírus começa por replicar nas células epiteliais da traqueia e dos brônquios, seguindo-se a invasão dos nódulos linfáticos locais e posterior difusão do vírus através dos monócitos para outros órgãos tais como o baço, timo, pulmões, fígado, rins, conjuntiva e pele (1,2,3,4). A doença caracteriza-se na fase prodrómica pelo aparecimento de febre, conjuntivite, coriza, tosse e, surgem na mucosa bucal, as manchas de Koplik. Este período corresponde à fase de maior infeciosidade da doença e probabilidade de transmissão do vírus a indivíduos susceptíveis. Segue-se, entre o terceiro e sétimo dia, o aparecimento do *rash* eritematoso maculopapular que se inicia na face, progredindo para o tronco e membros, até à sua generalização que perdura durante quatro a sete dias e que corresponde a uma fase de menor infeciosidade (1,2,3,4).

Do ponto de vista clínico, o sarampo é mais grave no adulto ou quando contraído na adolescência. Nas crianças, as formas mais graves da doença estão associadas à má nutrição e/ou à deficiência da vitamina A. As complicações do sarampo podem ser resultado da própria multiplicação do vírus, ou da infecção bacteriana secundária e incluem a otite média (6%), pneumonia (5%), laringotraqueobronquite, diarreia (7%) e encefalite (0,1%). Menos frequentes são a pneumonia de células gigantes, que pode ser observada em crianças imunodeprimidas, e a panencefalite esclerosante subaguda que se manifesta vários anos após a infecção e que pode ocorrer na proporção de 1/100 000 casos (1,2,3,4).

Nos países em vias de desenvolvimento, a taxa de letalidade estima-se entre os 3 e os 5%, mas pode atingir valores de 10 a 30% em algumas regiões onde, de uma forma geral, a mortalidade é também mais elevada nas crianças abaixo dos 5 anos de idade (1,2,3,4).

¹ Investigadora Auxiliar, Coordenadora da Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovírus, Centro de Virologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

² Licenciada em Engenharia Biotecnológica, colaboradora da Unidade de Vírus Respiratórios e Enterovírus, Centro de Virologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

Do ponto de vista epidemiológico o sarampo é uma doença com uma distribuição universal que, antes da implementação da vacinação, apresentava características de endemicidade nas comunidades onde a elevada densidade populacional podia proporcionar uma contínua acumulação de crianças susceptíveis, desencadeando epidemias com uma periodicidade de 2 a 3 anos, com uma maior incidência nas crianças entre os 3 e os 5 anos de idade. Sobreposto a este padrão plurianual, a doença tem também características sazonais. Em Portugal, o número de casos entre Março e Maio era maior do que a média anual, sendo menor em Setembro e Outubro (5,6).

Com a introdução de programas e campanhas de vacinação em massa contra o sarampo, que conduziram à vacinação de grandes grupos populacionais, verificou-se uma alteração da epidemiologia da doença. Nos países industrializados (incluindo Portugal), além de um decréscimo acentuado da incidência e da mortalidade associadas ao sarampo, observou-se um aumento da idade média da primeira infecção e o período interepidémico alargou-se de 2-3 para 4-5 anos. Contudo, a nível mundial, continua a verificar-se uma enorme variabilidade na incidência da doença que reflecte, em parte, a heterogeneidade da cobertura vacinal alcançada nos diferentes países e regiões. Na África Sub-saariana e no Sudeste Asiático, em particular, a cobertura vacinal é inferior a 50 % e, conseqüentemente, a incidência do sarampo continua elevada e o mesmo se passa com a mortalidade infantil associada à doença (1,2,5,6,7).

Neste contexto mundial, o sarampo, apesar da sua elevada transmissibilidade, é uma doença que congrega um conjunto de factores que tornam possível a sua erradicação: o vírus possui um único serótipo, existe uma vacina efectiva, não existe na natureza um reservatório não humano e a doença tem uma expressão clínica importante. De acordo com a OMS, a erradicação pode ser conseguida (no espaço europeu até 2007), através de uma fase de controlo da doença seguida de uma fase de prevenção de surtos e de eliminação do sarampo em regiões geográficas definidas, através da interrupção da circulação do vírus, alcançada com coberturas vacinais elevadas e uma vigilância epidemiológica eficaz (3).

Em Portugal, a vacinação contra o sarampo iniciou-se em regime de campanha em 1973 e visava crianças entre os 12 meses e 4 anos de idade. A partir de Abril de 1974, a vacina monovalente contra o sarampo (VAS) entrou no PNV, recomendada a crianças entre os 12 e os 24 meses, mantendo-se o regime de campanha até 1977. A partir de 1987, continua a ser administrada sob a forma de dose única, mas agora integrada numa vacina tríplice contra o sarampo, parotidite e rubéola (VASPR), recomendada a crianças com 15 meses de idade. Três anos depois, em 1990, foi introduzida uma segunda dose da VASPR, recomendada para os 11 a 13 anos de idade. Esta segunda dose actuará como uma segunda oportunidade para imunizar os indivíduos que falharam ou não responderam à primeira dose da vacina (falências vacinais primárias). Seguiu-se nova alteração, em 2000, com a antecipação da segunda dose da VASPR para os 5-6 anos (idade pré-escolar) e permanecendo a vacinação das crianças entre os 10 e 13 anos, se nascidas antes de 1993 (3,8).

Portugal, encontra-se numa fase de pré-interrupção da circulação endógena do vírus, que resulta da conjugação de um conjunto de factores dos quais se salienta a crescente e elevada cobertura vacinal conseguida, ao longo dos anos, através do PNV, bem como de campanhas comple-

mentares de vacinação. Apesar disso, não se exclui a possibilidade de se verificarem surtos, pela acumulação de susceptíveis em alguns grupos etários mas, principalmente, através da introdução de casos importados e/ou pela modificação da epidemiologia da doença. Em conformidade, é fundamental continuar a assegurar uma elevada cobertura vacinal e reforçar a vigilância epidemiológica da doença (com a correspondente monitorização dos casos e confirmação laboratorial) de forma a garantir que a população susceptível se mantém abaixo das proporções críticas necessárias para sustentar a transmissão do vírus.

Metodologia laboratorial A determinação, qualitativa e quantitativa, da presença e concentração de Imunoglobulinas G (IgG) anti-vírus do sarampo foram obtidas através da aplicação de um teste imunoenzimático, *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), utilizando reagentes comerciais, mas com algumas alterações ao procedimento descrito pelo fornecedor fundamentadas em estudos realizados anteriormente (9,10,11,12).

O imunoensaio baseia-se na ligação das imunoglobulinas G anti-sarampo a moléculas antigénicas que revestem os poços da placa de teste. Ao complexo anticorpo-antigénio formado é ligado um conjugado com um componente enzimático (peroxidase) que cataliza a conversão de um substrato (cromogénio: TMB + peróxido de hidrogénio), posteriormente adicionado, num seu derivado. A formação deste derivado do substrato, determinado por leitura da densidade óptica, é proporcional à presença de anticorpos anti-sarampo no soro testado.

Em todos os ensaios, e em paralelo com as amostras serológicas, foram aplicadas diluições sucessivas de um soro padrão internacional "*2nd International Standard Anti-Measles Human Serum*", com uma actividade em anticorpos de 5000mIU/mL, fornecido pelo *National Institute for Biological Standards and Controls* (NIBSC, no Reino Unido), de forma a estabelecer uma relação entre a densidade óptica e a actividade em anticorpos anti-sarampo. O soro padrão foi preparado em oito diluições, 1:50, 1:100, 1:200, 1:400, 1:800, 1:1600, 1:3200, 1:6400, de forma a permitir determinar, em cada ensaio, uma curva de calibração necessária à quantificação dos resultados em Unidades Internacionais e determinação da imunidade.

A conversão dos valores de densidade óptica (y) em valores de concentração, em mIU/mL de IgG anti-sarampo, assume uma relação do tipo logístico entre y e o logaritmo do inverso da concentração do soro padrão internacional (x):

$$y = K / (1 + e^{-a-bx}), \text{ ou ainda,}$$

$$x = [\ln(K - y / y) - a] / b$$

Os valores de k , a e b foram obtidos computacionalmente por ajuste de uma curva logística aos valores da curva de calibração com o soro padrão internacional. Assim sendo, para cada uma das amostras, a fórmula para a conversão dos valores de densidade óptica em concentração, definida em mIU/mL de IgG anti-sarampo, foi:

$$\text{Concentração} = (5000 / e^x) / (1 / 231) = 1155000 / e^x$$

Em função dos cálculos descritos aplicou-se o seguinte critério:

- Valores inferiores a 200 mUI/mL - soro negativo, correspondendo à ausência de imunidade;
- Valores superiores ou iguais a 200 mUI/mL - soro positivo, correspondendo à presença de imunidade.

Amostragem A avaliação da imunidade contra o vírus do sarampo, na população portuguesa do Continente, foi determinada numa amostra de 851 indivíduos, dos 836 inicialmente planeados e dos quais 374 pertenciam ao sexo masculino e 477 ao sexo feminino. Para os dois sexos observaram-se diferenças entre a amostra planeada e a estudada, que corresponderam a menos 44 indivíduos do sexo masculino e mais 59 do sexo feminino (Quadro I).

Quadro I — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	418	374	-44
Feminino	418	477	59
Total	836	851	15

Os indivíduos correspondentes à amostra planeada e estudada foram agrupados por grupo etário e por distrito de residência, com a distribuição que se pode observar nos Quadros II e III.

Na distribuição da amostra por grupo etário observaram-se pequenas diferenças relativamente ao que foi inicialmente planeado e que se reflectiram em menos indivíduos estudados nos grupos etários dos 2 aos 4 anos, 45 a 65 e nos maiores de 65 anos (Quadro II).

Quadro II — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	137	128	-9
5 – 9	137	149	12
10 – 14	137	149	12
15 – 19	137	141	4
20 – 29	72	76	4
30 – 44	72	77	5
45 – 64	72	65	-7
65 e +	72	66	-6
Total	836	851	15

Na distribuição dos indivíduos por distrito de residência a diferença maior foi observada para o Porto, onde o número de casos estudados neste distrito foi inferior em 61 indivíduos relativamente ao total de 152 planeados (Quadro III).

Quadro III — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	60	71	11
Beja	12	11	-1
Braga	68	80	12
Bragança	12	19	7
Castelo Branco	20	18	-2
Coimbra	36	32	-4
Évora	12	18	6
Faro	32	29	-3
Guarda	16	21	5
Leiria	36	36	0
Lisboa	184	182	-2
Portalegre	12	14	2
Porto	152	91	-61
Santarém	36	41	5
Setúbal	68	75	7
Viana do Castelo	24	31	7
Vila Real	20	21	1
Viseu	36	42	6
Desconhecido	0	19	19
Total	836	851	15

Os quadros referentes à distribuição da amostra por grupo etário segundo o distrito de residência podem ser consultados em anexo (Anexo II).

Resultados A pesquisa de anticorpos do tipo IgG contra o vírus do sarampo foi positiva em 810 indivíduos, dos 851 estudados, o que corresponde a uma proporção de 95,2% indivíduos imunes na população estudada (Quadro IV).

Quadro IV — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) e negativa (valor < 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo

Anticorpos IgG	n	%
Positivo	810	95,2
Negativo	41	4,8
Total	851	

A proporção de indivíduos imunes foi idêntica em ambos os sexos, apresentando o sexo masculino uma percentagem de seropositivos de 94,7% e o sexo feminino de 95,6% (Quadro V).

Quadro V — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por sexo

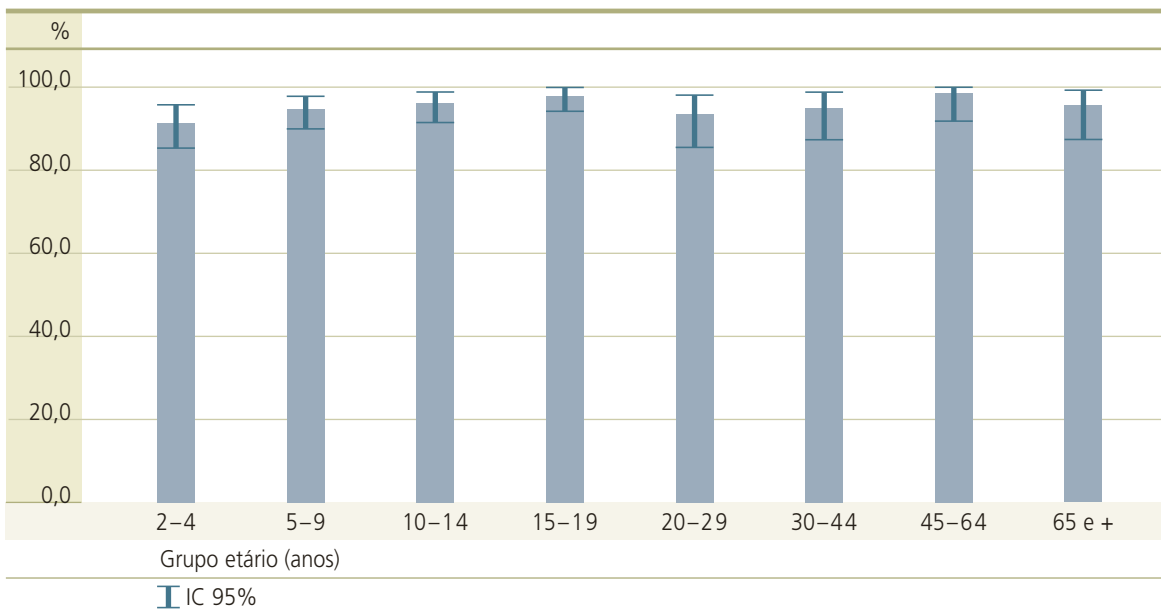
Sexo	N	% Positivos	IC 95%
Masculino	374	94,7	(91,9; 96,7)
Feminino	477	95,6	(93,3; 97,3)
Total	851		

A distribuição dos indivíduos com anticorpos contra o vírus do sarampo, por grupo etário, mostrou para todas as idades uma percentagem de indivíduos imunes superior a 93,4%, com exceção das crianças entre os 2 aos 4 anos onde essa proporção foi de 91,4%. Foram, ainda, observadas percentagens crescentes de seropositivos nos grupos etários até aos 19 anos e pequenas oscilações, a partir desta idade, que se situam entre um valor mínimo de 93,4% e um valor máximo de 98,5% (Quadro VI e Figura 1).

Quadro VI — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	128	91,4	(85,1; 95,6)
5 – 9	149	94,6	(89,7; 97,7)
10 – 14	149	96,0	(91,4; 98,5)
15 – 19	141	97,9	(93,9; 99,6)
20 – 29	76	93,4	(85,3; 97,8)
30 – 44	77	94,8	(87,2; 98,6)
45 – 64	65	98,5	(91,7; 100,0)
65 e +	66	95,5	(87,3; 99,1)
Total	851		

Figura 1 — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por grupo etário



Relativamente à distribuição dos indivíduos imunes em ambos os sexos, nos diferentes grupos etários, verificam-se diferenças que resultam, muito provavelmente, do pequeno número de casos analisados em indivíduos do sexo masculino com mais de 20 anos, particularmente no grupo etário dos 20 aos 29 e dos 30 aos 44 anos e de que são expressão os intervalos de confiança estimados (Quadro VII, VII e Figura 2).

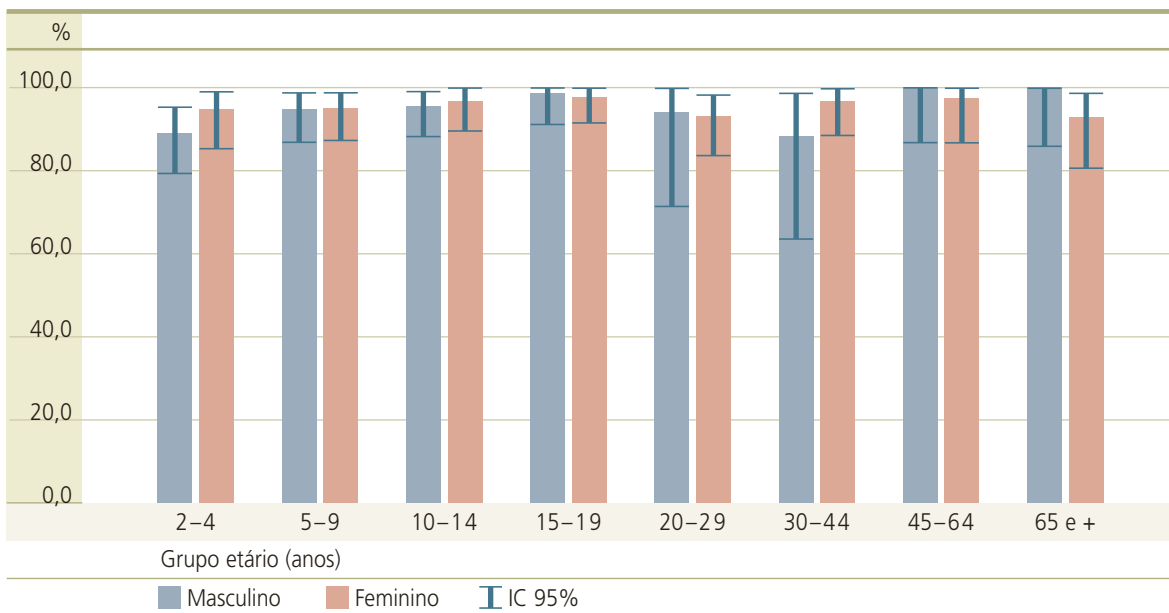
Quadro VII — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, no sexo masculino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	72	88,9	(79,3; 95,1)
5 – 9	73	94,5	(86,6; 98,5)
10 – 14	84	95,2	(88,3; 98,7)
15 – 19	61	98,4	(91,2; 100,0)
20 – 29	17	94,1	(71,3; 99,9)
30 – 44	17	88,2	(63,6; 98,5)
45 – 64	26	100,0	(86,8; 100,0)
65 e +	24	100,0	(85,8; 100,0)
Total	374		

Quadro VIII — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, no sexo feminino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 4	56	94,6	(85,1; 98,9)
5 – 9	76	94,7	(87,1; 98,5)
10 – 14	65	96,9	(89,3; 99,6)
15 – 19	80	97,5	(91,3; 99,7)
20 – 29	59	93,2	(83,5; 98,1)
30 – 44	60	96,7	(88,5; 99,6)
45 – 64	39	97,4	(86,5; 99,9)
65 e +	42	92,9	(80,5; 98,5)
Total	477		

Figura 2 — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por grupo etário e sexo



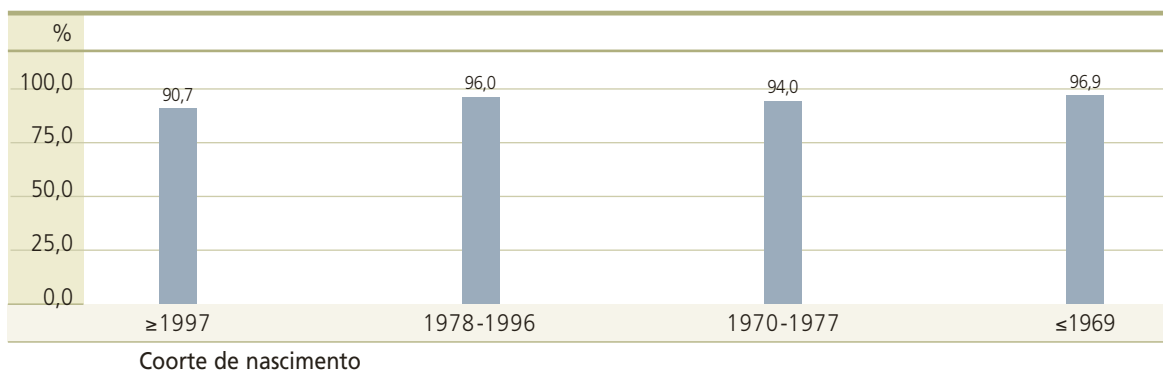
A análise por distrito de residência, da proporção de indivíduos com imunidade para o sarampo permitiu destacar, na Região de Lisboa e Vale do Tejo, os distritos de Santarém e Setúbal como aqueles onde se verificaram as percentagens mais baixas de seropositivos, com valores de 82,9% e 85,3%, respectivamente. Também Castelo Branco, na Região Centro, apresentou uma proporção de indivíduos imunes de 83,3%. Nos restantes distritos as percentagens foram mais elevadas, chegando a atingir cerca de 100%, em distritos como Bragança, Viana do Castelo, Vila Real, Aveiro, Beja e Portalegre (Quadro IX). No entanto, deve ter-se em atenção os respectivos intervalos de confiança e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

Quadro IX — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por distrito de residência

Distrito	N	% Positivos	IC 95%
Aveiro	71	100,0	(94,9; 100,0)
Beja	11	100,0	(71,5; 100,0)
Braga	80	95,0	(87,7; 98,6)
Bragança	19	100,0	(82,4; 100,0)
Castelo Branco	18	83,3	(58,6; 96,4)
Coimbra	32	93,8	(79,2; 99,2)
Évora	18	94,4	(72,7; 99,9)
Faro	29	96,6	(82,2; 99,9)
Guarda	21	90,5	(69,6; 98,8)
Leiria	36	94,4	(81,3; 99,3)
Lisboa	182	97,8	(94,5; 99,4)
Portalegre	14	100,0	(76,8; 100,0)
Porto	91	98,9	(94,0; 100,0)
Santarém	41	82,9	(67,9; 92,8)
Setúbal	75	85,3	(75,3; 92,4)
Viana do Castelo	31	100,0	(88,8; 100,0)
Vila Real	21	100,0	(83,9; 100,0)
Viseu	42	97,6	(87,4; 99,9)
Desconhecido	19	89,5	(66,9; 98,7)
Total	851		

A proporção de indivíduos imunes para o sarampo por distrito de residência e grupo etário pode ser consultada nos quadros em anexo (Anexo III).

Para as quatro coortes de nascimento, estabelecidas em função da história da doença e da evolução do Programa Nacional de Vacinação, verificou-se uma proporção de indivíduos imunes sempre superior a 90%, registando-se um aumento progressivo da percentagem de seropositivos desde a coorte de nascidos depois de 1997 até à coorte de nascidos antes de 1969 e com um ligeiro decréscimo para a coorte de nascidos entre 1970 e 1977 (Figura 3).

Figura 3 — Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por coortes de nascimento

Discussão A amostra estudada, tomada a partir da população portuguesa nos 18 distritos do território do Continente, foi de 851 indivíduos dos quais 374 pertenciam ao sexo masculino e 477 ao sexo feminino. Para esta população, a proporção de indivíduos imunes para o sarampo foi de 95,2%, mantendo-se o nível elevado de imunidade nos dois sexos e em qualquer grupo etário.

Este valor de seropositividade é compatível com as taxas de cobertura vacinal, de 95 a 98%, alcançadas no nosso País (especialmente nos últimos 7 anos) e com uma eficácia de seroconversão da vacina estimada entre os 90% a 95% (13).

Quando desagregamos os resultados pelas diferentes classes da variável idade, verificamos que as percentagens de indivíduos susceptíveis, encontradas neste estudo, estão dentro dos níveis recomendados pela OMS, estabelecidos com a finalidade de eliminar o sarampo na Região Europeia. Com efeito, para os grupos etários dos 2-4 anos, 5-9, 10-14 e nos maiores de 15 anos, as percentagens de susceptíveis observadas foram de 8,6%, 5,4%, 4,0% e $\leq 5,0\%$, respectivamente. Estes valores estão abaixo dos níveis máximos admitidos pela OMS, que estabelece que a proporção de indivíduos susceptíveis não deve exceder 15% em crianças de 1-4 anos de idade, 10% no grupo etário dos 5-9 e 5% nas crianças dos 10-14 e nos maiores de 15 anos (14).

É igualmente importante, comparar estes resultados com os de outros países, dos quais se destacam, pelo seu carácter nacional, um estudo conduzido em Espanha e outro na Holanda (15,16). No estudo espanhol, as proporções de imunes para o sarampo foram semelhantes às obtidas para o nosso País, principalmente nos indivíduos abaixo dos 19 anos, contrariamente ao que foi descrito para a Holanda. Neste caso, nas crianças dos 0-4 anos a susceptibilidade foi estimada em 26,9%, valor que excede largamente as percentagens obtidas em Portugal e Espanha, mas principalmente ultrapassam a meta estabelecida pela OMS para a Região Europeia neste grupo etário (15,16).

Continuando a análise da imunidade por idades, deve também ser referido que a proporção de indivíduos seropositivos foi mais baixa nas crianças dos 2-4 anos, comparativamente com os restantes grupos etários. Nessas crianças, os 91,4% de imunes reflectem a taxa de seroconversão observada nas primovacinadas, onde a correspondente proporção de 8,6% de susceptíveis pode, em parte, ser explicada por falências vacinais primárias causadas, por exemplo, pela ausência de seroconversão provocada pela presença de anticorpos maternos ou por condições clínicas intercorrentes e diminuição da potência da vacina ou, por um declínio rápido dos anticorpos. De qualquer forma, estas crianças, onde se terá observado falência vacinal primária, terão uma segunda oportunidade de imunização com a segunda dose da VASPR, que será administrada quando atingirem os 5 ou 6 anos. Apesar disso, não deixa de ser importante manter e se possível aumentar, no nosso País nos próximos anos, a cobertura vacinal para a primeira dose.

Acresce que estudos publicados sobre o efeito da vacinação em massa na alteração da dinâmica da doença alertam para a possibilidade, de num futuro próximo, se considerar a necessidade de diminuição da idade em que as crianças se devem vacinar porque se tornam susceptíveis à infecção (5,17,18,19,20,21,22). A actual idade recomendada, de 15 meses, pressupõe a persistência de anticorpos maternos característica dos recém-nascidos filhos de mães que adquiriram

imunidade natural, por contacto com o vírus. Estes recém-nascidos perdem mais tarde a protecção conferida pelos anticorpos maternos do que os filhos de mães vacinadas, as quais são cada vez em maior número (5,17,18,19,20,21,22). Nestas circunstâncias e com a diminuição progressiva da circulação do vírus do sarampo, pode ser criada a necessidade de no futuro se antecipar alguns meses a administração da primeira dose da VASPR (5,17,18,19,20,21,22).

Naturalmente, os aspectos referidos anteriormente sugerem a necessidade de uma vigilância nas crianças abaixo dos dois anos (que não foram abrangidas por este estudo), mas preferencialmente alargada até aos 4 anos (antes da segunda oportunidade de vacinação), onde sabemos que a seropositividade foi de 91,4% (no grupo etário 2-4 anos).

Relativamente à análise da proporção de indivíduos imunes para o sarampo por distrito de residência, não se verificou nenhum padrão assinalável, de aumento ou diminuição da percentagem de seropositivos, em função das diferentes regiões. Note-se, no entanto, que em três distritos (Santarém, Castelo Branco e Setúbal) a percentagem de imunes foi inferior a 90%. Nestes casos, deve dar-se particular atenção aos intervalos de confiança e à distribuição da amostra estudada por grupo etário.

Quanto às coortes de nascimento avaliadas neste estudo, elas foram estabelecidas em função da história da doença e da evolução da estratégia de vacinação contra o sarampo no nosso País. A população de nascidos antes de 1969 integra 96,9% de indivíduos imunes, o que corresponde à proporção mais elevada de seropositivos encontrada nas diferentes coortes. Esta população caracteriza-se por ter desenvolvido uma imunidade natural, resultante do contacto com o vírus do sarampo, num período anterior à utilização da vacina e de elevada incidência da doença. Por oposição a este grupo, temos a coorte dos nascidos depois de 1997 constituída, maioritariamente, por crianças que receberam a primeira dose da vacina e por outras, que poderão ter sido já abrangidas pela segunda oportunidade de vacinação. Os aspectos mais relevantes relacionados com esta coorte foram discutidos anteriormente, associados à análise da imunidade nas crianças abaixo dos 5 anos.

Entre as populações definidas pelas duas coortes anteriores temos os nascidos entre 1978-1996 e 1970-1977. A coorte de 1970-1977, pode considerar-se uma categoria heterogénea que integra indivíduos com imunidade natural e outros com uma única dose de vacina. Este grupo reflecte uma época de transição, abrangendo a campanha de vacinação iniciada em 1973, a introdução da vacina no PNV e correspondendo a um período de muito baixa cobertura vacinal e à presença frequente de vírus na comunidade.

A coorte de nascidos entre 1978-1996 pressupõe maior homogeneidade, incluindo indivíduos contemplados com duas doses de vacina, mas muito provavelmente inoculados com vacinas contendo estirpes diferentes (Schwartz, Edmonston Zagreb e Enders). O período definido por esta coorte abrange os dois surtos de sarampo ocorridos em 1989 e 1994 que, muito embora tenham afectado predominantemente a população abaixo dos 15 anos, atingiram taxas de incidência mais elevadas nas crianças com menos de 1 ano de idade. Note-se, no entanto, que neste grupo etário a taxa de incidência em 1994 ($557,1/10^5$) foi cerca de metade da verificada no ano de 1989

(1113,4/10⁵) (6,7). Como possíveis causas destes surtos foram apontadas a baixa cobertura vacinal associada a falhas na vacinação primária e secundária (6,7). A ausência de informação virológica sobre as estirpes de vírus do sarampo em circulação, nesses períodos no nosso País, não permite atribuir a ocorrência desses episódios à possível evolução do vírus.

Também, a nível mundial, há uma enorme escassez de informação sobre as estirpes selvagens de vírus do sarampo, embora se considere a existência de 15 genótipos distintos cuja relação evolutiva não está totalmente esclarecida. Sabe-se que o genótipo A integra a maior parte das estirpes relacionadas com o vírus vacinal (variantes da estirpe Edmonston), enquanto os restantes grupos incluem estirpes selvagens isoladas em diferentes regiões. É possível que se tenha verificado, ao longo de várias décadas, uma evolução das estirpes selvagens do vírus do sarampo cujo papel na etiologia dos surtos ocorridos a nível mundial, entre 1989 e 1994, não está bem documentado (23,24,25).

Ainda, com referência à coorte de 1978-1996, é interessante assinalar a semelhança entre a proporção de indivíduos imunes nesta população com a dos nascidos antes de 1969 (96,0% e 96,9%, respectivamente). Na coorte de 1978-1996, a conjugação da imunidade natural com a imunidade induzida pelas duas doses de vacina, é semelhante aos valores de seropositividade, da era pré-vacinal, associada aos nascidos antes de 1969.

Finalmente, é importante fazer referência à possibilidade descrita na literatura de se verificarem alterações adicionais na epidemiologia do sarampo, associadas a populações que atingiram elevadas taxas de cobertura vacinal, e com interesse para o planeamento e vigilância epidemiológica da doença. Segundo alguns autores, mesmo na presença de uma cobertura da vacina igual a 100%, pode observar-se um recrudescimento ocasional de casos ou pequenos surtos de sarampo (26,27,28,29,30). Nesta circunstância paradoxal podem ocorrer casos entre os indivíduos vacinados, manifestando-se sob a forma de infecções inaparentes ou subclínicas com uma taxa de transmissibilidade, que se estima, mais pequena. Também, é levantada a hipótese de se verificar um aumento progressivo da taxa de mutação do vírus, como resultado da pressão selectiva exercida por essa população com elevada imunidade e cujas consequências não estão totalmente avaliadas (23,24,25,27,28).

Estas alterações da epidemiologia da doença, nas populações que alcançaram elevadas coberturas vacinais, não contrariam nem excluem as outras possibilidades, já referidas, da recrudescência de surtos por introdução de casos importados e/ou pela acumulação de susceptíveis em alguns grupos etários. Antes, realçam a necessidade de, a nível nacional e internacional, se planear de forma integrada a vigilância epidemiológica, clínica e virológica do sarampo, com a correspondente identificação precoce e monitorização dos casos, a sua confirmação laboratorial e estudos virológicos adicionais.

Independentemente desta necessidade, e com base na análise dos resultados deste estudo, deve salientar-se o facto de a proporção de indivíduos susceptíveis, por grupo etário, no nosso País, estar de acordo com os níveis estabelecidos pela OMS, para a Região Europeia, com o objectivo de até 2007 possibilitar a interrupção da transmissão do vírus do sarampo na Região.

Bibliografia

1. Griffin D. Measles Virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Virology*, 4th ed. Philadelphia (Pa): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1381-400
2. Chin J. *Control of communicable diseases manual*, 17th. ed. 2000: 330-5
3. WHO. *Manual for the laboratory diagnosis of measles virus infections*. Geneva, World Health Organization. Department of Vaccines and Biologicals; 2000
4. Collier L, Oxford J. *Human virology*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000. p.75-81
5. Paulo A. *O sarampo em Portugal: dinâmica e controlo da doença*. [Tese de Doutoramento]. Lisboa: Universidade Clássica de Lisboa, Faculdade de Ciências; 2004
6. Lima G. O sarampo que ainda temos. *Saúde em Números*; 1996: 11(2): 9-14
7. Lemos L, Escumalha M, Branco O. O sarampo que temos (teremos...): reflexões sobre uma amostragem da situação vacinal. *Rev Port Pediatr* 1990; 21: 19-22
8. Direção-Geral da Saúde (Portugal). *Programa Nacional de Vacinação. Orientações Técnicas 10*. Lisboa: DGS; 2001
9. Gonçalves G, Rebelo de Andrade H. Comparação entre duas provas comerciais imuno-enzimáticas para doseamento de IgG anti-sarampo. *Arquivos de Medicina* 1998; 14(4): 196-200
10. Gonçalves G, Cutts F, Forsey T, Rebelo de Andrade H. Comparison of a commercial enzyme immunoassay with plaque reduction neutralization for maternal and infant measles antibody measurement. *Rev Inst Med Trop S. Paulo* 1999; 41(1): 21-6
11. Gonçalves G, Rebelo de Andrade H, Cutts F, Forsey T, Costa Maia JC, Walker D. Calibration and use of an in-house anti-measles IgG standard serum. *Rev Inst Med Trop S. Paulo* 1999; 41(1): 13-20
12. Gonçalves G, Rebelo de Andrade H, Maia JC. Calibração de um soro de referência com IgG antisarampo. *Arquivos de Medicina* 1995; 9(6): 418-20
13. Krause P, et al. Quality standard for assurance of measles immunity among health care workers. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 431-6
14. WHO. *A strategic framework for the elimination of measles in the European Region: The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO*. Copenhagen, World Health Organization. ROE; 1999. EURO/ICP/CMDSO10105
15. Instituto de Salud Carlos III (España). *Estudio Seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España*. Madrid: CNE. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000
16. Hof S, Berbera G, Melker H, Spaendonck M. Sero-epidemiology of measles antibodies in the Netherlands: a cross-sectional study in a national sample and in communities with low vaccine coverage. *Vaccine* 2000; 18: 931-40
17. ACIP. Measles, mumps, and rubella: vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, congenital rubella syndrome and control of measles. Recommendations of the Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1998; (47): 1-57
18. Miller E, Hill A, Morgan-Carpner P, et al. Antibodies to measles, mumps and rubella in UK children 4 years after vaccination with different MMR vaccines. *Vaccine* 1995; 13: 799-802
19. Gonçalves G, Mendes R, Rebelo de Andrade H, Forsey T, Cutts F. Anticorpos maternos residuais contra o sarampo, em crianças portuguesas. *Revista de Epidemiologia* 1997 [Supl Arquivos de Medicina; 11(5): 27]
20. Gonçalves G, Tavares F, Rebelo de Andrade H. Estudo de seroconversão pelo componente sarampo da VASPR. *Acta Médica Portuguesa* 1999; 11: 1079-84

21. Gonçalves G, Rebelo de Andrade H, Cutts F. Concentração de IgG anti-sarampo em soros maternos e do cordão umbilical, segundo o estado vacinal das mães. *Acta Médica Portuguesa* 1998; 11: 883-92
22. Gonçalves G, Cutts F, Hills M, Rebelo de Andrade H, Trigo F, Barros H. Transplacental transfer of measles and total IgG. *Epidemiol and Infect* 1999; 122: 273-9
23. Rota P, Bloom A, Vanchiere J, Bellini W. Evolution of the nucleoprotein and matrix genes of wild-type strains of measles virus isolated from recent epidemics. *Virology* 1994; 198: 724-30
24. Rota J, Hummel K, Rota P, Belline W. Genetic variability of the glycoprotein genes of current wild-type measles isolates. *Virology* 1992; 188: 135-42
25. Takeda M, Sakaguchi T, Li Y, Kobune F, Kato A, Nagai Y. The genome nucleotide sequence of a contemporary wild strain of measles virus and its comparison with the classical Edmonston strain genome. *Virology* 1999; 256: 340-50
26. Cutts F, Henderson R, Clements C, Chen R, Patriarca P. Principles of measles control. *Bulletin of the World Health Organisation* 1991; 69(1): 1-7
27. Mossong J, Muller C. Modelling measles re-emergence as a result of waning of immunity in vaccinated populations. *Vaccine* 2003; 21: 4597-603
28. Helfand R, et al. Nonclassic measles infections in an immune population exposed to measles during a college bus trip. *J Med Virol* 1998; 56: 337-41
29. Damien B, Huiss S, Schneider F, Muller C. Estimated susceptibility to asymptomatic secondary immune response against measles in late convalescent and vaccinated persons. *J Med Virol* 1998; 56: 85-90
30. Edmonson M, Addiss D, McPherson J, Berg J, Circo S, Davis J. Mild measles and secondary vaccine failure during a sustained outbreak in a highly vaccinated population. *JAMA* 1990; 263(18): 2467-71

Vírus varicela-zoster

Paula Palminha ¹
Marina Rocha Pité ²
Sílvia Lopo ³

Introdução O vírus varicela-zoster (VVZ) pertence à família *Herpesviridae*, tem uma distribuição mundial e o Homem é o único reservatório conhecido. Tal como outros herpesvírus este vírus condiciona uma infecção latente nos gânglios dos nervos sensoriais, com capacidade de reactivação, dependente do controlo imunológico (imunidade celular) (1).

A infecção pelo vírus varicela-zoster pode ter duas manifestações clínicas distintas: a varicela e a zona. A varicela surge após a infecção primária; é uma doença com elevada contagiosidade, que ocorre habitualmente na primeira década de vida e se propaga rapidamente em surtos nas populações susceptíveis (2). Em geral, a varicela é uma doença benigna, caracterizada por febre ligeira e pelo aparecimento de exantema generalizado com lesões que evoluem sucessiva e rapidamente para vesículas, pústulas e crostas. Na criança, os sintomas são, regra geral, ligeiros e as complicações são raras. No entanto, é preocupante a constatação do aumento de complicações na criança saudável, sem factores de risco documentados, nomeadamente as sobreinfecções cutâneas. No adulto e em indivíduos imunodeprimidos a varicela associa-se mais frequentemente a complicações graves, como a pneumonia (1).

A zona ou *herpes zoster*, resulta da reactivação do VVZ, afecta sobretudo os adultos e imunodeprimidos e caracteriza-se por uma erupção vesicular localizada e dor intensa. Um doente com zona pode transmitir o vírus a qualquer indivíduo susceptível, dando neste caso origem à varicela.

A capacidade do VVZ para atravessar a placenta e infectar o feto é limitada. Vários estudos epidemiológicos demonstram que o risco de transmissão fetal durante as primeiras 20 semanas de gestação é de cerca de 2% (principalmente entre a 13ª e a 20ª semana de gestação) podendo dar origem à síndrome da varicela congénita. Esta é caracterizada por lesões cutâneas cicatriciais, hipoplasia dos membros, anomalias oculares e do sistema nervoso central e morte fetal. Após a 20ª semana de gestação, na maioria dos casos, não há repercussão da infecção no feto. A varicela durante a gravidez pode, no entanto, ser extremamente grave se ocorrer após a 38ª semana de gestação. Quando a mãe contrai varicela no período de 5 dias antes e até dois dias após o parto há um risco acrescido de varicela grave ou fatal no recém-nascido; nesta fase não houve passagem transplacentária de anticorpos e, por imaturidade imunológica do recém-nascido há maior número de casos de varicela hemorrágica e pneumonia primária da varicela podendo o feto vir a desenvolver varicela neonatal. Esta pode variar de doença limitada a infecção disseminada com elevada letalidade (30%) (2).

Em 1970, no Japão, foi desenvolvida a primeira vacina viva atenuada contra a varicela (estirpe *Oka*). Desde então e utilizando a mesma estirpe, foram produzidas diversas preparações vacinais, tendo sido licenciadas no Japão, Estados Unidos da América (EUA), Coreia, Nova Zelândia e

¹ Assistente Principal de Saúde da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde, Coordenadora da Unidade de Herpesvírus e Rubéola, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

² Bolseira do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

³ Assistente da carreira de Investigação, Unidade de Herpesvírus e Rubéola, Instituto Nacional de Saúde, Dr. Ricardo Jorge.

alguns países da Europa. A vacina contra a varicela está incluída nos Programas Nacionais de Vacinação de vários países (EUA, Japão e Coreia), está disponível em Espanha e licenciada em Portugal mas, por enquanto, ainda não se encontra comercializada. Esta vacina pode conferir imunidade serológica após a administração de uma única dose de 0,5 mL a crianças com idades compreendidas entre os 12 meses e os 12 anos de idade. No entanto, em adolescentes e adultos são recomendadas duas doses de 0,5 mL a ser administradas com cerca de 4 a 8 semanas de intervalo.

A vacina contra a varicela pode ser administrada, ou não, conjuntamente com a VASPR (vacina contra o sarampo, parotidite e rubéola) produzindo equivalentes taxas de seroconversão. Em estudos realizados nos EUA a vacina tem demonstrado uma eficácia de 84% a 86% na prevenção da varicela e de 100% na prevenção de formas mais graves desta patologia (3). Após exposição à estirpe selvagem a doença pode ocorrer em cerca de 1% a 4% dos indivíduos vacinados, por ano, independentemente da data em que a vacinação ocorreu (3).

A vacina contra a varicela é segura e as reacções adversas são limitadas, ocorrendo com uma frequência que varia entre os 5% e os 35% (3). Nas reacções adversas há a considerar, em primeiro lugar, as reacções pós-vacinais esperadas, sem gravidade, de carácter local ou geral. A dor no local da injeção é o sintoma mais referido em aproximadamente 20% dos indivíduos vacinados (3). A febre superior a 38°C, surge em 10% dos adolescentes e adultos. O exantema no local de injeção, maculo-papular e às vezes vesicular surge em 3 a 5% dos casos. Igualmente, em 3 a 5% dos casos este exantema é generalizado, com as mesmas características assemelhando-se a uma varicela *minor*, regra geral com 2 a 5 lesões, raramente ultrapassando as 50 lesões, sendo geralmente referido como varicela pós-vacinal, directamente relacionada com a estirpe *Oka* e surgindo, de um modo geral, entre o 14º e o 42º dia após vacinação.

Em relação ao herpes zoster, quer o vírus selvagem quer a estirpe *Oka* têm sido identificados. O zoster pós-vacinal só surge em indivíduos com exantema pós-vacinal.

Os dados obtidos nos estudos de vigilância pós-vacinação (3) efectuados, indicam que o risco de desenvolver zona é menor em crianças vacinadas do que nas infectadas naturalmente (3). No entanto, os benefícios da introdução da vacina nos programas nacionais de vacinação só serão maximizados com uma elevada cobertura vacinal e completamente estabelecidos quando esta estiver a ser administrada universalmente durante vários anos.

Metodologias laboratoriais A detecção de imunoglobulinas G (IgG) anti-vírus varicela-zoster foi efectuada pela técnica imunoenzimática *Enzyme Linked Fluorescent Assay* (ELFA), utilizando reagentes comerciais, e foi executada de acordo com as instruções do fabricante.

O método ELFA é um ensaio automatizado realizado pelo aparelho VIDAS. O princípio do método combina o método imunoenzimático *sandwich* em 2 etapas com a detecção final de um produto fluorescente. Todo o método é realizado num sistema fechado utilizando um cone sensibilizado com antigénio inactivado do vírus varicela-zoster (estirpe *Sissy*), que serve tanto de fase sólida

como de suporte de pipetagem e uma *barrete* contendo todos os outros reagentes pré-repartidos e prontos a usar, à qual basta adicionar a amostra de soro.

Após diluição, o soro é incubado com o cone que fixa os anticorpos IgG anti-vírus varicela-zoster, se presentes na amostra, dando origem à formação do complexo antigénio-anticorpo. Uma primeira lavagem permite eliminar os componentes não fixados.

Uma segunda incubação é então efectuada com uma imunoglobulina anti-IgG humana, marcada com a enzima fosfatase alcalina, que se liga ao complexo anteriormente formado, sendo seguida de uma segunda lavagem.

Durante a etapa final de revelação, o substrato (4-metil-umbeliferil fosfato) é aspirado e dispensado pelo cone; a enzima catalisa a reacção de hidrólise deste substrato formando o produto 4-metil-umbeliferona, cuja fluorescência emitida é medida a 450 nm. O valor do sinal de fluorescência é proporcional à quantidade de anticorpos presentes na amostra.

Terminado o teste, os resultados são analisados automaticamente pelo aparelho, que calcula um valor teste para cada amostra biológica. A presença ou ausência de anticorpos é determinada em relação a um valor de referência, devendo ser interpretados como positivos os resultados dos produtos biológicos que apresentem valores superiores ou iguais a 0,9 e como negativos os que possuem valores abaixo de 0,6. Os resultados que tenham valores entre 0,6 e 0,89 deverão ser considerados indeterminados.

Os estudos de sensibilidade e especificidade realizados em França apresentam valores de 98,7% e de 93,9% respectivamente, para as metodologias descritas.

Amostragem A amostra planeada para a determinação do nível de imunoglobulinas G (IgG) para o vírus varicela-zoster foi de 1096 soros de indivíduos, de ambos os sexos e de diferentes grupos etários dos 18 distritos de Portugal Continental. A amostra foi distribuída por sexo, grupo etário e distrito de residência segundo critérios pré-definidos (Quadros I, II). O parâmetro (E-P) representa a diferença entre a amostra estudada e a planeada.

Quadro I — Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Masculino	548	489	-59
Feminino	548	668	120
Total	1096	1157	61

Quadro II — Distribuição da amostra por grupo etário

Grupo etário (anos)	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
2 – 4	137	140	3
5 – 9	137	154	17
10 – 14	137	135	-2
15 – 19	137	155	18
20 – 29	137	130	-7
30 – 44	137	134	-3
45 – 64	137	156	19
65 e +	137	153	16
Total	1096	1157	61

Como se pode observar, foram estudados mais 61 indivíduos dos que estavam planeados, contudo verifica-se que foram estudados menos 59 indivíduos do sexo masculino do que estava inicialmente previsto.

Relativamente à amostra planeada para cada distrito, houve um défice de 3 indivíduos no distrito de Bragança, 6 indivíduos no distrito de Lisboa e 66 no do Porto (Quadro III).

Quadro III — Distribuição da amostra por distrito de residência

Distrito	Planeada (P)	Estudada (E)	(E-P)
Aveiro	80	90	10
Beja	16	21	5
Braga	88	130	42
Bragança	16	13	-3
Castelo Branco	24	25	1
Coimbra	48	49	1
Évora	16	17	1
Faro	40	43	3
Guarda	24	24	0
Leiria	48	52	4
Lisboa	240	234	-6
Portalegre	16	22	6
Porto	200	134	-66
Santarém	48	48	0
Setúbal	88	98	10
Viana do Castelo	32	36	4
Vila Real	24	32	8
Viseu	48	58	10
Desconhecido	0	31	31
Total	1096	1157	61

O quadro referente à distribuição da amostra planejada e estudada por grupo etário segundo o distrito de residência encontra-se em anexo (Anexo II).

Resultados Dos 1157 indivíduos estudados, 1004 indivíduos (86,8%) apresentavam anticorpos IgG para o VVZ e em 153 (13,2%) verificou-se a ausência dos anticorpos referidos (Quadro IV). Os soros com valores indeterminados ($> 0,6$ e $< 0,9$) foram novamente testados por IFA sendo considerados negativos.

Quadro IV — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo ($\geq 0,9$) e negativo ($< 0,6$) para o vírus varicela-zoster

Anticorpos IgG	n	%
Positivo	1004	86,8
Negativo	153	13,2
Total	1157	

Em relação à distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por sexo verifica-se que 82,6% dos indivíduos do sexo masculino e 89,8% do sexo feminino possuem anticorpos IgG para o VVZ (Quadro V).

Quadro V — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, por sexo

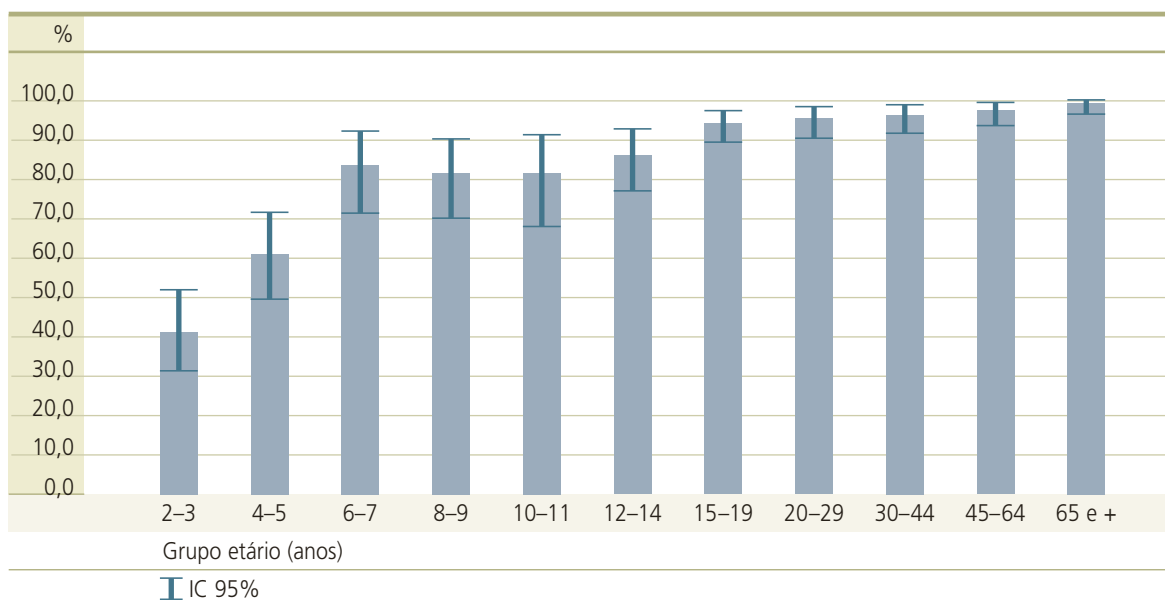
Sexo	N	% Positivos	IC 95%
Masculino	489	82,6	(79,0; 85,9)
Feminino	668	89,8	(87,3; 92,0)
Total	1157		

Da distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por grupo etário verifica-se que a partir do grupo etário dos 15 aos 19 anos a percentagem de indivíduos seropositivos é superior a 94%, apresentando valores entre 94,2% e 99,3%. Nos grupos etários mais baixos, 41,3% dos indivíduos entre os 2 e os 3 anos apresentavam anticorpos, aumentando para 61,0% entre os 4 e os 5 e para 83,6% entre os 6 e os 7 anos, valor que se mantém dentro da mesma ordem de grandeza até aos 14 anos de idade (Quadro VI, Figura 1).

Quadro VI — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 3	92	41,3	(31,1; 52,1)
4 – 5	82	61,0	(49,6; 71,6)
6 – 7	55	83,6	(71,2; 92,2)
8 – 9	65	81,5	(70,0; 90,1)
10 – 11	49	81,6	(68,0; 91,2)
12 – 14	86	86,0	(76,9; 92,6)
15 – 19	155	94,2	(89,3; 97,3)
20 – 29	130	95,4	(90,2; 98,3)
30 – 44	134	96,3	(91,5; 98,8)
45 – 64	156	97,4	(93,6; 99,3)
65 e +	153	99,3	(96,4; 100,0)
Total	1157		

Figura 1 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, por grupo etário



A percentagem de indivíduos do sexo masculino e feminino com resultado positivo por grupo etário pode ser observada nos Quadros VII e VIII e na Figura 2.

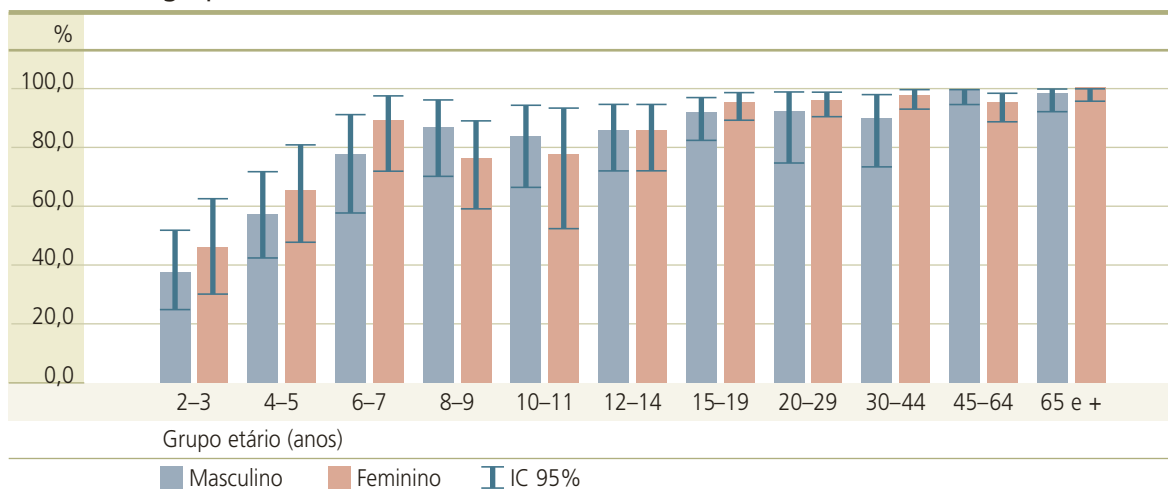
Quadro VII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, no sexo masculino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 3	53	37,7	(24,8; 52,1)
4 – 5	47	57,4	(42,2; 71,7)
6 – 7	27	77,8	(57,7; 91,4)
8 – 9	31	87,1	(70,2; 96,4)
10 – 11	31	83,9	(66,3; 94,5)
12 – 14	43	86,0	(72,1; 94,7)
15 – 19	63	92,1	(82,4; 97,4)
20 – 29	26	92,3	(74,9; 99,1)
30 – 44	30	90,0	(73,5; 97,9)
45 – 64	68	100,0	(94,7; 100,0)
65 e +	70	98,6	(92,3; 100,0)
Total	489		

Quadro VIII — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, no sexo feminino, por grupo etário

Grupo etário (anos)	N	% Positivos	IC 95%
2 – 3	39	46,2	(30,1; 62,8)
4 – 5	35	65,7	(47,8; 80,9)
6 – 7	28	89,3	(71,8; 97,7)
8 – 9	34	76,5	(58,8; 89,3)
10 – 11	18	77,8	(52,4; 93,6)
12 – 14	43	86,0	(72,1; 94,7)
15 – 19	92	95,7	(89,2; 98,8)
20 – 29	104	96,2	(90,4; 98,9)
30 – 44	104	98,1	(93,2; 99,8)
45 – 64	88	95,5	(88,8; 98,7)
65 e +	83	100,0	(95,7; 100,0)
Total	668		

Figura 2 — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, por grupo etário e sexo



Da distribuição do número de indivíduos com resultado positivo, por distrito de residência, verifica-se que dos 18 distritos analisados, 16 apresentaram percentagens superiores a 80%. As maiores percentagens de indivíduos com resultado positivo situam-se no distrito de Bragança e Beja com 100% e 95,2% e as menores em Castelo Branco e Setúbal com 76,0% e 79,6%, respectivamente (Quadro IX). No entanto, deve ter-se em atenção os respectivos intervalos de confiança e a distribuição da amostra estudada por grupo etário.

Quadro IX — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, por distrito de residência

Distrito	N	% Positivos	IC 95%
Aveiro	90	81,1	(71,5; 88,6)
Beja	21	95,2	(76,2; 99,9)
Braga	130	89,2	(82,6; 94,0)
Bragança	13	100,0	(75,3; 100,0)
Castelo Branco	25	76,0	(54,9; 90,6)
Coimbra	49	91,8	(80,4; 97,7)
Évora	17	88,2	(63,6; 98,5)
Faro	43	90,7	(77,9; 97,4)
Guarda	24	91,7	(73,0; 99,0)
Leiria	52	86,5	(74,2; 94,4)
Lisboa	234	89,7	(85,1; 93,3)
Portalegre	22	86,4	(65,1; 97,1)
Porto	134	84,3	(77,0; 90,0)
Santarém	48	87,5	(74,8; 95,3)
Setúbal	98	79,6	(70,3; 87,1)
Viana do Castelo	36	91,7	(77,5; 98,2)
Vila Real	32	84,4	(67,2; 94,7)
Viseu	58	84,5	(72,6; 92,7)
Desconhecido	31	83,9	(66,3; 94,5)
Total	1157		

Os quadros referentes à distribuição do número de indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência encontram-se em anexo (Anexo III).

Discussão Os resultados do presente estudo indicam que 86,8% da população estudada de Portugal Continental é seropositiva para o vírus varicela-zoster e tal como noutros países a infecção por este vírus ocorre predominantemente em crianças (4,5,6,7). Assim, 41,3% (IC 95%: 31,1-52,1) das crianças entre os 2 e os 3 anos já se infectaram com este vírus aumentando para o dobro dos 6 aos 7 anos (83,6%-IC 95%: 71,2-92,2) e para 94,2% (IC 95%: 89,3-97,3) no grupo dos 15 aos 19 anos, após o que se verifica um aumento gradual de 95,4% (IC 95%: 90,2-98,3) para 99,3% (IC 95%: 96,4-100,0) nos restantes grupos etários.

Da análise global dos resultados não há diferenças marcantes entre os sexos no que se refere à proporção de indivíduos com anticorpos IgG anti-varicela-zoster, no entanto verifica-se uma pequena diferença nas crianças em que até aos 7 anos de idade a seroprevalência é maior no sexo feminino do que no masculino, situação que se inverte dos 8 aos 14 anos.

É de referir que os valores de seroprevalência encontrados no presente estudo são semelhantes a um outro estudo realizado na Flandres (Bélgica) (4) em que 47,4% das crianças dos 2 aos 4 anos possuíam anticorpos IgG, aumentando para 92,5% aos 5 anos e para valores muito próximos dos 100% a partir dos 9 anos de idade. Contudo, um outro realizado em Itália (5) apresentou valores inferiores, em que 25% das crianças dos 2 aos 4 anos eram seropositivas, aumentando para 61,8% dos 5 aos 9 anos e para 82,1% dos 10 aos 14 anos valor que permanece estável nas restantes faixas etárias.

Salientamos que, no presente estudo, apenas 2,85% das mulheres nos períodos de maior fertilidade (20-29 anos e 30-44 anos) são susceptíveis, valor mais baixo do que o descrito num estudo realizado no Reino Unido (6) em que 6% das mulheres em idade fértil era susceptível e em Itália (5) onde este valor é de 9,2%.

Uma vez que a varicela afecta sobretudo crianças, a introdução da vacina no PNV teria como alvo aumentar a prevalência de anticorpos nestes grupos etários. No entanto, a vacinação de crianças pode, caso não se atinjam altos níveis de cobertura vacinal, desviar a infecção para idades mais avançadas, o que é de evitar especialmente em mulheres.

Este e outros aspectos, tais como o efeito de latência da estirpe vacinal requerem certamente estudos mais detalhados, que deverão ser tomados em consideração para uma eventual decisão sobre vacinação sobretudo numa população em que a seroprevalência é de 86,8% e apenas 2,85% das mulheres em idade fértil são susceptíveis.

Bibliografia

1. Schauf V, Salo RJ. Varicella-zoster virus. In: Belshe RB, editors. Textbook of human virology, 2nd ed. St. Louis (MO): Mosby-Year Book Inc; 1991. p.842-55
2. Pombo V. Infecção pelo vírus Varicela-zoster In: Patologia infecciosa durante a gravidez. Clínica de Doenças Infecciosas. Hospitais da Universidade de Coimbra. Lisboa: Beecham Portuguesa Lda; 1994. p.137-43
3. Committee on Infectious Disease. Varicella vaccine update (RE9941). American Academy of Pediatrics. 2000 Jan 105(1): 136-41
4. Thiry N, Beutels P, Shkedy Z, Vranckx R, Vandermeulen C, Van Der Wielen M, et al. The seroepidemiology of primary varicella-zoster virus infection in Flanders (Belgium), Springer-Verlag 2002; 1-2. (Available from: <http://www.vaccinationnews.com/DailyNews/November2002/Seroepidemiology8.htm>)
5. Gabutti G, Penna C, Rossi M, Salmaso S, Rota MC, Bella A, et al. The seroepidemiology of varicella in Italy. Epidemiol Infect 2001; 126: 433-40
6. Kudesia G, Partridge S, Farrington CP, Soltanpoor N. Changes in age related seroprevalence of antibody to varicella zoster vírus: impact on vaccine strategy. J Clin Pathol 2002; 55: 154-5
7. Ratnam S. Varicella susceptibility in Canadian population. Can J Infec Dis 2000 Sept/Oct 11; (5): 249-53
8. Runell PA, et al. Herpesvirus varicella. In: Ziai Pediatrics, 3rd ed. Boston/Toronto: Little Brown and Company; 1984. p.522-23

IV — CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES



Conclusões e Recomendações

Manuel do Carmo Gomes ¹

Maria da Graça Freitas ²

O Programa Nacional de Vacinação (PNV) é o principal pilar da medicina preventiva nacional. Em Portugal, como na generalidade dos países com programas de vacinação equivalentes, os benefícios que advêm do PNV são muito superiores aos custos que lhe estão associados. Mas a eficácia do PNV e o seu balanço custo-benefício, será tanto mais favorável quanto melhor adaptado o PNV estiver à realidade seroepidemiológica nacional. O PNV requer, portanto, vigilância, actualização periódica e avaliação. O Inquérito Serológico Nacional é uma forma eficaz de conseguir estes objectivos com base em factos.

Um inquérito serológico consiste na tomada de uma amostra aleatória de indivíduos da população, recolha e análise de sangue com vista à identificação de experiências de contacto com agentes infecciosos ou vacinas. O presente inquérito foi antecedido de uma fase de planeamento, a que se seguiu o trabalho de campo em todos os distritos do Continente e a análise em laboratório, recorrendo às técnicas laboratoriais adequadas e a critérios de decisão recomendados pela comunidade científica internacional.

O inquérito serológico permite:

- Estimar a proporção de indivíduos imunes (por vacinação ou por infecção natural) e de indivíduos susceptíveis aos agentes infecciosos incluídos no estudo;
- Descrever a distribuição por idade, sexo e área geográfica das proporções acima referidas;
- Definir o perfil serológico da população, relativamente à dinâmica natural da infecção, para os agentes infecciosos não abrangidos pelas vacinas do PNV;
- Criar uma seroteca com os soros remanescentes.

As informações mencionadas, quando combinadas com outros indicadores independentes, são um precioso contributo para a avaliação do PNV. Entre estes indicadores, destacam-se o historial da vacinação e das percentagens de cobertura vacinal, as estatísticas nacionais de morbilidade e mortalidade por doenças transmissíveis (DDO e outras), as estatísticas nacionais de internamentos hospitalares e a informação disponível sobre a resposta adaptativa dos agentes etiológicos a medidas de controle em outras regiões do Mundo.

A avaliação do PNV, cujas conclusões e recomendações adiante se apresentam, decorrente da informação constante desta publicação e dos indicadores referidos, é um objectivo de interesse nacional que não se esgota aqui. Pelo contrário, deve ser encarada como o passo preliminar de um processo que, doravante, se mantém no âmbito dos serviços competentes da Direcção-Geral da Saúde e aberto à comunidade científica.

Em conclusão, os resultados do estudo serológico demonstram que os 40 anos de PNV em Portugal tiveram como consequência uma elevada proporção de pessoas imunizadas, como era

¹ Professor Associado da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Membro da Comissão Técnica de Vacinação.

² Médica, Chefe de Serviço de Saúde Pública, Chefe da Divisão de Doenças Transmissíveis, Direcção-Geral da Saúde.

esperado, tendo em atenção as elevadas percentagens de cobertura vacinal e as baixas ou mesmo nulas taxas de incidência das doenças abrangidas pelo Programa.

Conclui-se também que é possível fazer ainda pequenos ajustes nomeadamente, reforçando a cobertura vacinal, principalmente nos adultos.

Quanto às recomendações gerais, as principais são:

- Manutenção e defesa do actual modelo de Programa Nacional de Vacinação, salientando o seu carácter gratuito e universal;
- Manter elevadas percentagens de cobertura vacinal para alcançar os objectivos de controlo e eliminação;
- Melhorar os mecanismos de avaliação em vigor, nomeadamente, no que respeita à rapidez de apuramento das percentagens de cobertura vacinal e à sua avaliação noutros grupos etários, para além dos actualmente estudados. Esta recomendação é exequível a curto prazo, uma vez que o SINUS (Sistema de Informação nas Unidades de Saúde) inclui um "módulo de vacinação" que, a muito breve prazo, vai permitir o apuramento das taxas de cobertura vacinal a nível nacional, regional e local, em tempo real, e para qualquer idade;
- Promover a realização periódica de Inquéritos Serológicos Nacionais, completados com informações adicionais como, por exemplo, o estado vacinal dos indivíduos estudados;
- Promover a realização de estudos sero-epidemiológicos específicos, por infecção;
- Reforçar a vigilância epidemiológica das doenças para as quais existem vacinas, nomeadamente, através da confirmação laboratorial dos casos.

Relativamente a cada doença abrangida pelo PNV, cujos resultados serológicos nos permitem estimar o estado imunitário da população, as principais conclusões e recomendações enunciam-se de seguida.

Quanto à *Bordetella pertussis* (tosse convulsa), os dados serológicos não permitem qualquer conclusão sobre o estado imunitário da população pelo que não será abordada neste capítulo.

Os outros agentes/doenças cujas vacinas ainda não estão licenciadas ou incluídas no PNV, serão analisados em termos de conclusões e recomendações no âmbito da Direcção-Geral da Saúde e da Comissão Técnica de Vacinação (CTV).

Clostridium tetani A proporção de indivíduos com anticorpos protectores contra o tétano aproxima-se de 100% até aos 40 anos de idade, correspondendo estes indivíduos a todas as coortes que foram abrangidas pelo PNV desde o nascimento (a vacina contra o tétano faz parte do PNV desde o seu início, em 1965). Estes resultados confirmam a eficácia da vacina e a elevada cobertura vacinal em todo o país, uma vez que o contacto com o agente biológico não induz imunidade. A partir dos 40 anos, a proporção de indivíduos imunizados continua a ser muito elevada, embora decresça nos mais idosos, principalmente nos indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos.

Estes resultados suportam o esquema vacinal aconselhado pelo PNV. No entanto, recomenda-se que não se percam oportunidades de vacinação, uma vez que, ao tétano, não se aplica o conceito de imunidade de grupo. Deve ser dado especial ênfase à verificação do estado vacinal e vacinação dos adultos, especialmente a partir dos 40 anos, idade a partir da qual, existe um número importante de indivíduos que ou nunca foi vacinado ou necessita de reforços para manter a imunidade.

Recomenda-se ainda, com especial ênfase, a vacinação das mulheres em idade fértil, pois apesar da elevada proporção de imunes, basta uma mulher não protegida aquando do parto para que exista risco de uma criança desenvolver tétano neonatal.

Recomenda-se também que o tratamento de feridas seja feito de acordo com as indicações descritas no PNV referentes à prevenção do tétano.

Corynebacterium diphtheriae A proporção de indivíduos com anticorpos protectores contra a difteria é bastante elevada até aos 14 anos de idade (>86%), o que está de acordo com o esperado, tendo em atenção a cobertura vacinal contra a difteria, a eficácia da vacina e a duração da protecção conferida.

A partir dos 14 anos, a proporção de indivíduos com anticorpos protectores decresce, chegando a atingir valores da ordem dos 50% no grupo etário dos 40-44 anos. Este decréscimo é esperado, atendendo a que os indivíduos destes grupos etários estão maioritariamente vacinados (a vacina integra o PNV desde o início) e ao declínio da protecção conferida pela vacina ao longo do tempo. A partir desta idade, a proporção de protegidos aumenta ligeiramente, provavelmente, devido à predominância de indivíduos que adquiriram imunidade por contacto com a bactéria.

Estes resultados, aliados ao ressurgimento de surtos de difteria na Europa Oriental, suportam fortemente a decisão, tomada em Janeiro de 2001, na sequência de uma recomendação da DGS/CTV, de introduzir reforços da vacina contra a difteria, durante toda a vida, de dez em dez anos, em combinação com a vacina contra o tétano.

Recomenda-se a manutenção do actual esquema vacinal, enfatizando-se a necessidade de cumprimento dos reforços ao longo da vida, a fim de diminuir a proporção de susceptíveis em todas as idades acima dos 14 anos.

Haemophilus influenzae tipo b A vacina contra Hib foi introduzida no PNV em 2000, se bem que já fosse administrada por prescrição médica desde 1995. A vacina é administrada num regime de 4 doses (2, 4, 6 e 15-18 meses de idade) e a cobertura vacinal no Continente (percentagem com 3 doses aos 12 meses) foi estimada em 83,3% em 2000, 99,4% em 2001 e 93,8% em 2002.

Mesmo tendo em consideração uma eficácia vacinal de 90% e o decréscimo rápido dos níveis de anticorpos após a vacinação, os resultados apurados para o grupo etário dos 2 anos encontram-se aquém das expectativas. Também o grupo etário dos 3-4 anos tem uma percentagem de indivíduos com resultado positivo de anticorpos para Hib baixa, atendendo ao número de doses da

vacina vendidas nas farmácias mediante prescrição médica nos anos anteriores à sua introdução no PNV. Os valores encontrados nos grupos etários mais velhos reflectem a dinâmica da infecção natural na população.

Dada a inexistência de outros estudos serológicos e bacteriológicos sobre Hib no País, os dados encontrados neste estudo necessitam ser cuidadosamente analisados recomendando-se que, a breve prazo, seja realizado um estudo serológico dirigido especificamente ao Hib, que permita prosseguir a monitorização serológica das infecções e da vacinação contra este microrganismo.

Entretanto, tendo em atenção os bons resultados obtidos com a actual estratégia de vacinação, reflectidos no decréscimo acentuado de doenças invasivas provocadas por Hib, e resultados idênticos verificados noutros países com calendários vacinais semelhantes, recomenda-se a manutenção do actual esquema de vacinação.

Vírus da hepatite B Tendo em atenção a história natural da doença, as estimativas da prevalência da infecção efectuadas no passado, a história da vacinação e a eficácia da vacina (>95%), os resultados encontrados estão de acordo com o esperado.

Assim, a percentagem de imunizados no grupo dos 2-4 anos de idade (69%) é consequência da vacinação por prescrição médica antes de 2000, da vacinação de grupos de risco e da cobertura vacinal, pelo PNV, no primeiro ano de vida a partir de 2000 (94,8% em 2001 e 97,1% em 2002).

Os resultados encontrados para o grupo etário dos 5-9 anos (38%) reflectem a prescrição médica e a vacinação dos grupos de risco. As proporções relativamente elevadas de imunizados nos grupos etários dos 10-14 anos (79,6%), dos 15-19 (85,3%) e dos 20-29 (53,3%) traduzem, principalmente, a administração gratuita de vacinas aos adolescentes (11-13 anos) introduzida a partir de 1995, e que ainda se mantém. A título de exemplo, a cobertura vacinal aos 11-13 anos (3 doses), em 2000, foi de 73,8%.

Recomenda-se a manutenção do actual esquema previsto pelo PNV, isto é, a vacinação de todos os recém-nascidos e dos adolescentes (11-13 anos). Em complemento ao PNV, mantém-se a recomendação de vacinar gratuitamente os grupos de risco definidos em circular normativa da DGS.

Vírus da parotidite epidémica Os resultados encontrados nas idades superiores a 25 anos, reflectem a dinâmica natural da infecção na população, uma vez que poucos indivíduos, nestas idades, tiveram oportunidade de ser vacinados. De facto, a vacina foi introduzida no PNV em 1987, em dose única administrada no segundo ano de vida, mas, em 1990, foi recomendada uma segunda dose, a administrar entre os 11 e os 13 anos. Entre os 5 e os 24 anos de idade, os resultados reflectem a combinação dos efeitos da vacinação e da ocorrência de uma epidemia de parotidite, cujo pico máximo ocorreu em 1997, com cerca de 20 mil casos notificados.

Os resultados no grupo etário dos 2-4 anos são, principalmente, consequência da vacinação no âmbito do PNV e encontram-se aquém do esperado, tendo em atenção a cobertura vacinal conhe-

cida (92,3% no segundo ano de vida, em 2002) e a eficácia descrita, pelo fabricante, para a vacina actualmente utilizada (96%). Atendendo às proporções de susceptíveis encontradas (25,5% nos 2-4 anos e 22,3% nos 5-9 anos) é compreensível a ocorrência de casos esporádicos e/ou surtos de parotidite no país. O número de casos declarados de parotidite foi de 6493 em 2000, 735 em 2001 e 298 em 2002.

Considerando que a vacina contra a parotidite epidémica é administrada sempre em combinação com a vacina contra a rubéola e o sarampo, para as quais as proporções de imunizados confirmam a elevada cobertura vacinal referida, recomenda-se a realização de estudos adicionais que permitam esclarecer a discrepância encontrada, mantendo-se entretanto a estratégia vacinal em curso, à semelhança do que ocorre nos outros países.

Vírus da poliomielite A proporção de indivíduos com anticorpos protectores, contra os vírus polio 1 e polio 2, é bastante elevada (quer se utilize o *cut-off* a 1/8 ou a 1/4) em todos os grupos etários, principalmente nos que correspondem a indivíduos vacinados (o PNV, teve início em 1965, com uma Campanha de Vacinação contra a poliomielite que abrangeu crianças até aos 9 anos).

Os valores de protecção referentes ao vírus polio 3 são inferiores, correspondendo a uma menor imunogenicidade do vírus polio 3 da vacina, que é mais aparente em alguns grupos etários, como o dos 15-19 anos. Este limite inferior, apesar de ter uma dimensão diferente, manifesta-se com os *cut-off* a 1/8 e a 1/4.

A vacinação contra a poliomielite tem resultado plenamente desde o início pois a doença desapareceu do País praticamente no primeiro ano de vacinação em massa, com excepção de um surto verificado na Madeira na década de setenta. A doença está eliminada na Região Europeia da OMS desde 2002 e o último caso provocado por vírus selvagem, em Portugal, ocorreu em Dezembro de 1986 (declarado em 1987).

Assim, recomenda-se manter o esquema de vacinação aconselhado no PNV mas dando particular atenção à possível existência de bolsas populacionais de susceptíveis, pois persiste o risco de ocorrência de um surto a partir da importação de um ou mais casos, uma vez que a doença não está erradicada. As recomendações especiais de vacinação constam do Plano de Acção Pós-Eliminação da Poliomielite da DGS.

Recomenda-se também a adopção urgente das recomendações feitas em 2004 pela DGS e pela CTV, no sentido de substituir a vacina "viva" contra a poliomielite por uma vacina inactivada, com os ajustamentos do PNV que daí decorrem.

Vírus da rubéola A proporção de indivíduos com anticorpos protectores contra a rubéola é bastante elevada em todos os grupos etários (>93%), não se registando diferenças significativas entre os grupos etários vacinados e os imunizados por contacto com o vírus selvagem. Este resultado está de acordo com o esperado, tendo em atenção a cobertura vacinal, a eficácia da vacina e a fácil circulação natural do vírus na população.

A vacina foi introduzida no PNV em 1987 em dose única, administrada no 2º ano de vida, tendo, em 1990, sido recomendada uma segunda dose, a administrar entre os 11 e os 13 anos. A partir dos 25 anos de idade, os resultados reflectem a combinação dos efeitos da vacinação (fora do PNV) de jovens adolescentes do sexo feminino e da circulação natural do vírus, predominantemente em idades escolares.

Apesar das elevadas percentagens de indivíduos imunes, continuam a ser declarados, todos os anos, casos com diagnóstico clínico de rubéola. Além disso, verifica-se que, nas mulheres em idade fértil, 5,2% das que têm entre 20 e 29 anos e 3,6% das que têm idade entre os 30 e 44 anos estão susceptíveis. Cerca de 10% das mulheres, nos mesmos grupos etários, apresentam concentrações de anticorpos baixas.

Recomenda-se a manutenção do actual esquema vacinal contra a rubéola e reforça-se a necessidade de vigilância do estado imunitário para a doença em consultas pré-concepcionais com eventual vacinação antes da concepção ou, caso não tenha sido possível, no pós parto.

Recomenda-se ainda que, sendo os casos de rubéola esporádicos, seja reforçada a confirmação laboratorial da doença no âmbito da sua vigilância epidemiológica.

Vírus do sarampo A proporção de indivíduos com anticorpos protectores contra o sarampo é bastante elevada em todos os grupos etários (>91%), não se registando diferenças significativas entre os grupos etários vacinados e os imunizados por contacto com o vírus selvagem.

Este resultado está de acordo com o esperado, tendo em atenção a cobertura vacinal, as campanhas de vacinação dirigidas ao sarampo, a eficácia da vacina e a fácil circulação natural do vírus na população. A vacina foi introduzida no PNV em 1974, em dose única, administrada no 2º ano de vida, tendo, em 1990, sido recomendada uma segunda dose a administrar entre os 11 e os 13 anos. Em 1999-2000, foi efectuada uma campanha de "catch-up" que permitiu vacinar cerca de 400 mil indivíduos até aos 20 anos de idade.

As percentagens de susceptíveis encontradas não ultrapassam os valores estabelecidos pela OMS para a Região Europeia, visando a eliminação do sarampo nesta Região até 2007. Estes resultados estão também de acordo com o reduzido número de casos suspeitos de sarampo declarados em Portugal em anos recentes (27 em 2001, 8 em 2002). O País estará, assim, em condições de eliminar a doença nos próximos anos.

Atendendo à elevada transmissibilidade do sarampo, recomenda-se a manutenção de percentagens de cobertura vacinal muito elevadas para ambas as doses. Esta cobertura vacinal deve ser verificada a nível local, a fim de evitar a formação de bolsas de susceptíveis passíveis de permitir a ocorrência de surtos.

Atendendo à meta de eliminação do sarampo estabelecida pela OMS, recomenda-se ainda uma atitude permanente de "catch-up", de forma a diminuir a população de susceptíveis e o reforço da vigilância epidemiológica, incluindo a confirmação laboratorial de todos os casos suspeitos.

V — ANEXO I

Trabalho de Campo

Folha informativa para adultos
Folha informativa para crianças
Registo de consentimento informado
Instrumento de notação



INQUÉRITO SEROLÓGICO NACIONAL

O que é, e para que serve?

Todos sabemos o que são vacinas. Costumamos vacinar os nossos filhos e nós próprios também já fomos vacinados. De facto, Portugal tem desde há vários anos o Programa Nacional de Vacinação, com o qual se pretende **proteger a população contra infecções** causadas por alguns vírus e bactérias.

De tempos a tempos, é preciso saber se as pessoas vacinadas estão realmente protegidas contra as doenças que se pretendem evitar, conhecimento essencial para escolher as vacinas que devem fazer parte do Programa, bem como os intervalos e as doses mais adequadas. No que toca às crianças, esta avaliação é especialmente importante.

Para saber se uma pessoa está protegida é preciso fazer uma análise ao sangue, para verificar se existem *anticorpos*, que são uma espécie de *seguranças* que nos protegem contra vírus e bactérias - chama-se a este processo avaliar o "estado imunitário" da população.

Assim, a **Direcção Geral da Saúde** e o **Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge** vão realizar um **Inquérito Serológico Nacional** (através de análises ao sangue) para, precisamente, conhecer o estado imunitário da população. Este inquérito realizar-se-á durante o ano de 2002.

O Laboratório onde está a fazer análises é um dos centros colaborativos para este Inquérito.

Podemos contar com a sua ajuda?

Como vem tirar sangue para análises pedidas pelo seu médico, poderá contribuir de uma maneira fácil para o Inquérito Serológico, não sendo necessário fazer uma colheita especial de sangue.

Nesse caso, o que pedimos?

Pedimos que nos autorize lhe seja tirado um pouco mais de sangue (é mesmo muito pouco!), para estudarmos os anticorpos e as infecções relacionadas com as vacinas. A quantidade de sangue colhida a mais não lhe causará qualquer dano.

E da nossa parte?

Garantimos que os dados de identificação serão mantidos **confidenciais**.

Se não se opuser, das análises que vão ser feitas, se houver algum resultado que mereça ser esclarecido, em termos de saúde pública, o responsável deste Inquérito poderá enviá-lo ao médico. Pode ficar tranquilo, que estes resultados só serão divulgados com o **seu consentimento** ao médico que indicar.

Só mais um aspecto: o conjunto de *sangues* colhidos para este estudo é uma importante fonte de informações para a área de Saúde Pública. **Se consentir**, poderá ser possível utilizar esses sangues em estudos **anónimos**, pela Direcção Geral da Saúde ou pelo Instituto Nacional de Saúde.

Muito gratos pela sua colaboração, agradecemos desde já a sua disponibilidade

Maria Teresa Paixão
Coordenadora do Inquérito Serológico Nacional

M. Paixão

INQUÉRITO SEROLÓGICO NACIONAL

O que é, e para que serve?

Todos sabemos o que são vacinas. Costumamos vacinar os nossos filhos e nós próprios também já fomos vacinados. De facto, Portugal tem desde há vários anos o Programa Nacional de Vacinação, com o qual se pretende **proteger a população contra infecções** causadas por alguns vírus e bactérias.

De tempos a tempos, é preciso saber se as pessoas vacinadas estão realmente protegidas contra as doenças que se pretendem evitar, conhecimento essencial para escolher quais as vacinas que devem fazer parte do Programa, bem como os intervalos e as doses mais adequadas. No que toca às crianças, esta avaliação é especialmente importante. Para saber se uma pessoa está protegida é preciso fazer uma análise ao sangue, para verificar se existem *anticorpos*, que são uma espécie de *seguranças* que nos protegem contra vírus e bactérias - chama-se a este processo avaliar o "estado imunitário" da população.

Assim, a **Direcção Geral da Saúde** e o **Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge** estão a realizar um **Inquérito Serológico Nacional** (através de análises ao sangue) para, precisamente, conhecer o estado imunitário da população. Este inquérito realizar-se-á durante o ano 2002. O Laboratório, onde está a fazer análises é um dos centros colaborativos para este Inquérito.

Autoriza que a sua criança participe?

Como a sua criança vem tirar sangue para análises pedidas pelo seu médico, poderá contribuir de uma maneira fácil para o Inquérito Serológico, não sendo necessário fazer uma colheita especial de sangue.

Nesse caso, o que pedimos?

Pedimos que nos autorize lhe seja tirado um pouco mais de sangue (é mesmo muito pouco!), para estudarmos os anticorpos e as infecções relacionadas com as vacinas. A quantidade de sangue colhida a mais não lhe causará qualquer dano. Mas, claro, a sua criança **só** participará se der o seu **consentimento por escrito**.

E da nossa parte?

Garantimos que os dados de identificação serão mantidos **confidenciais**. Se não se opuser, das análises que vão ser feitas, se houver algum resultado que mereça ser esclarecido, em termos de saúde pública, o responsável deste Inquérito poderá enviá-lo ao médico. Pode ficar tranquilo, que estes resultados só serão divulgados com o **seu consentimento**, ao médico que indicar.

Só mais um aspecto: o conjunto de sangues colhidos para este estudo constituem uma importante fonte de informações para a área de Saúde Pública. **Se consentir**, poderá ser possível utilizar esses sangues em estudos **anónimos**, pela Direcção Geral da Saúde ou pelo Instituto Nacional de Saúde.

Muito gratos pela sua colaboração, agradecemos desde já a sua disponibilidade

Maria Teresa Paixão
Coordenadora do Inquérito Serológico Nacional





NT

Cole aqui o código de barras

INQUÉRITO SEROLÓGICO NACIONAL

CONSENTIMENTO INFORMADO

Tomei conhecimento da informação que me foi fornecida referente a este estudo.

Estou esclarecido(a) sobre a minha participação/a participação do meu familiar (riscar o que não interessa).

Depois de devidamente informado, através da minha assinatura, dou o meu consentimento para que o meu sangue/sangue do meu familiar seja utilizado para as análises necessárias para a determinação do “*Perfil Serológico da População Portuguesa*”.

Oportunamente, se algum resultado merecer esclarecimento, em termos de saúde

pública:

Quero que esse resultado seja comunicado ao **médico**.....:

Sim

Não

Ainda, de acordo com as regras de que fui informado(a):

Autorizo que o sangue possa vir a ser utilizado para outros estudos:

Sim

Não

*Nome.....

*Morada.....

*Telefone.....

*Estes dados **nunca** constarão de uma base de dados, **nem serão divulgados**.

Assinatura:

Data: ___/___/02

O técnico que procedeu à colheita:

Nome.....

O responsável técnico do Laboratório:

Assinatura:

V — ANEXO II

Quadros com a distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário, distrito de residência e microrganismo

Geral (por grupo etário e distrito de residência)

Geral (por grupo etário e microrganismo)

Clostridium tetani (tétano)

Corynebacterium diphtheriae (difteria)

Haemophilus influenzae tipo b (infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b)

Parvovírus B19 (eritema infeccioso)

Vírus citomegalo (infecções por vírus citomegalo)

Vírus da hepatite A (hepatite A)

Vírus da hepatite B (hepatite B)

Ag HBs

Anti-HBs

Anti-HBc

Vírus da parotidite epidémica (parotidite epidémica)

Vírus da poliomielite (poliomielite)

Vírus da rubéola (rubéola)

Vírus do sarampo (sarampo)

Vírus varicela-zoster (varicela)

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

Planeada vs. estudada		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	34	6	43	3	6	15	9	20	5
	(E-P)	4	-1	9	-4	-3	-3	2	5	-3
5-9 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	39	6	45	7	7	14	6	24	5
	(E-P)	9	-1	11	0	-2	-4	-1	9	-3
10-14 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	35	7	40	6	7	25	7	15	7
	(E-P)	5	0	6	-1	-2	7	0	0	-1
15-19 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	30	8	43	7	10	21	8	16	7
	(E-P)	0	1	9	0	1	3	1	1	-1
20-29 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	37	7	47	7	10	22	7	20	3
	(E-P)	7	0	13	0	1	4	0	5	-5
30-44 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	37	8	68	9	11	19	7	17	10
	(E-P)	7	1	34	2	2	1	0	2	2
45-64 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	36	8	76	8	10	22	7	16	7
	(E-P)	6	1	42	1	1	4	0	1	-1
65 e + anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	28	7	56	7	10	17	7	16	10
	(E-P)	-2	0	22	0	1	-1	0	1	2
Total	Planeada (P)	240	56	272	56	72	144	56	120	64
	Estudada (E)	276	57	418	54	71	155	58	144	54
	(E-P)	36	1	146	-2	-1	11	2	24	-10

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
19	90	6	74	19	32	11	10	17	0	413	
15	57	5	21	21	15	8	13	18	13	327	
-4	-33	-1	-53	2	-17	-3	3	1	13	-86	
19	90	6	74	19	32	11	10	17	0	413	
22	74	6	64	25	27	15	11	22	16	435	
3	-16	0	-10	6	-5	4	1	5	16	22	
19	90	6	74	19	32	11	10	17	0	413	
23	83	8	39	22	25	11	11	17	14	402	
4	-7	2	-35	3	-7	0	1	0	14	-11	
19	90	6	74	19	32	11	10	17	0	413	
23	47	5	25	21	26	12	10	20	1	340	
4	-43	-1	-49	2	-6	1	0	3	1	-73	
19	90	6	74	19	32	11	10	17	0	413	
22	162	7	51	21	48	11	9	15	14	520	
3	72	1	-23	2	16	0	-1	-2	14	107	
19	90	6	74	19	32	11	10	17	0	413	
22	187	6	65	21	51	14	12	18	0	582	
3	97	0	-9	2	19	3	2	1	0	169	
19	90	6	74	19	32	11	10	17	0	413	
21	158	6	45	22	50	14	10	23	2	541	
2	68	0	-29	3	18	3	0	6	2	128	
19	90	6	74	19	32	11	10	17	0	413	
22	51	6	49	18	30	10	12	19	3	378	
3	-39	0	-25	-1	-2	-1	2	2	3	-35	
152	720	48	592	152	256	88	80	136	0	3304	
170	819	49	359	171	272	95	88	152	63	3525	
18	99	1	-233	19	16	7	8	16	63	221	

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e microrganismo

Planeada vs. estudada		Microrganismo							
		<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Clostridium tetani</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Parvovirus B19	Vírus citomegalo	Vírus da hepatite A	Vírus da hepatite B (Ag HBs)
2-4 anos	Planeada (P)	137	72	145	137	246	413	137	137
	Estudada (E)	104	52	95	108	237	188	121	122
	(E-P)	-33	-20	-50	-29	-9	-225	-16	-15
5-9 anos	Planeada (P)	137	72	145	137	246	413	137	137
	Estudada (E)	115	68	116	108	238	258	120	132
	(E-P)	-22	-4	-29	-29	-8	-155	-17	-5
10-14 anos	Planeada (P)	137	72	145	137	246	413	137	137
	Estudada (E)	118	74	138	122	263	276	121	137
	(E-P)	-19	2	-7	-15	17	-137	-16	0
15-19 anos	Planeada (P)	137	72	145	137	246	413	137	137
	Estudada (E)	152	75	164	113	261	216	159	146
	(E-P)	15	3	19	-24	15	-197	22	9
20-29 anos	Planeada (P)	322	137	331	72	331	413	331	137
	Estudada (E)	314	143	349	74	344	306	320	150
	(E-P)	-8	6	18	2	13	-107	-11	13
30-44 anos	Planeada (P)	322	137	331	72	331	413	331	137
	Estudada (E)	323	150	336	74	337	308	323	131
	(E-P)	1	13	5	2	6	-105	-8	-6
45-64 anos	Planeada (P)	322	246	246	72	331	413	246	137
	Estudada (E)	326	251	267	60	332	321	253	149
	(E-P)	4	5	21	-12	1	-92	7	12
65 e + anos	Planeada (P)	322	246	246	72	331	413	246	137
	Estudada (E)	305	248	235	79	324	270	248	128
	(E-P)	-17	2	-11	7	-7	-143	2	-9
Total	Planeada (P)	1836	1054	1734	836	2308	3304	1702	1096
	Estudada (E)	1757	1061	1700	738	2336	2143	1665	1095
	(E-P)	-79	7	-34	-98	28	-1161	-37	-1

Microorganismo								
Vírus da hepatite B (Anti-HBs)	Vírus da hepatite B (Anti-HBc)	Vírus da parotidite epidémica	Vírus da poliomielite tipo 1	Vírus da poliomielite tipo 2	Vírus da poliomielite tipo 3	Vírus da rubéola	Vírus do sarampo	Vírus varicela-zoster
137	137	322	137	137	137	289	137	137
116	108	271	159	159	159	270	128	140
-21	-29	-51	22	22	22	-19	-9	3
137	137	322	137	137	137	289	137	137
130	124	314	135	135	135	296	149	154
-7	-13	-8	-2	-2	-2	7	12	17
137	137	322	137	137	137	289	137	137
137	129	289	136	136	136	298	149	135
0	-8	-33	-1	-1	-1	9	12	-2
137	137	322	137	137	137	289	137	137
143	138	259	136	136	136	242	141	155
6	1	-63	-1	-1	-1	-47	4	18
137	137	137	137	137	137	72	72	137
150	151	146	152	152	152	72	76	130
13	14	9	15	15	15	0	4	-7
137	137	137	137	137	137	72	72	137
129	127	142	146	146	146	73	77	134
-8	-10	5	9	9	9	1	5	-3
137	137	137	137	137	137	72	72	137
149	149	134	128	128	128	61	65	156
12	12	-3	-9	-9	-9	-11	-7	19
137	137	137	137	137	137	72	72	137
128	125	144	141	141	141	79	66	153
-9	-12	7	4	4	4	7	-6	16
1096	1096	1836	1096	1096	1096	1444	836	1096
1082	1051	1699	1133	1133	1133	1391	851	1157
-14	-45	-137	37	37	37	-53	15	61

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

<i>Clostridium tetani</i>		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	6	1	8	0	2	3	2	2	2
	(E-P)	1	0	2	-1	0	0	1	-1	1
5-9 anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	7	0	10	1	3	1	1	6	1
	(E-P)	2	-1	4	0	1	-2	0	3	0
10-14 anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	7	2	6	1	2	4	2	6	0
	(E-P)	2	1	0	0	0	1	1	3	-1
15-19 anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	4	2	4	2	3	2	4	6	3
	(E-P)	-1	1	-2	1	1	-1	3	3	2
20-29 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	15	2	13	2	1	4	3	5	2
	(E-P)	5	0	2	0	-2	-2	1	0	-1
30-44 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	17	3	19	1	1	7	3	4	2
	(E-P)	7	1	8	-1	-2	1	1	-1	-1
45-64 anos	Planeada (P)	18	4	20	4	5	11	4	9	5
	Estudada (E)	19	5	36	6	6	14	5	7	4
	(E-P)	1	1	16	2	1	3	1	-2	-1
65 e + anos	Planeada (P)	18	4	20	4	5	11	4	9	5
	Estudada (E)	13	4	30	4	9	8	5	13	7
	(E-P)	-5	0	10	0	4	-3	1	4	2
Total	Planeada (P)	76	16	86	16	24	46	16	40	20
	Estudada (E)	88	19	126	17	27	43	25	49	21
	(E-P)	12	3	40	1	3	-3	9	9	1

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
3	8	2	2	2	1	4	1	1	2	52	
0	-8	1	-11	-1	-5	2	-1	-2	2	-20	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
2	12	1	5	1	10	3	2	1	1	68	
-1	-4	0	-8	-2	4	1	0	-2	1	-4	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
6	14	0	5	4	8	0	3	2	2	74	
3	-2	-1	-8	1	2	-2	1	-1	2	2	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
0	15	1	7	7	6	2	4	3	0	75	
-3	-1	0	-6	4	0	0	2	0	0	3	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
5	34	3	18	10	9	3	2	6	6	143	
-1	4	1	-7	4	-2	-1	-1	0	6	6	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	34	3	16	10	9	3	4	7	0	150	
1	4	1	-9	4	-2	-1	1	1	0	13	
11	54	4	44	11	19	7	6	10	0	246	
9	51	2	28	15	20	8	5	11	0	251	
-2	-3	-2	-16	4	1	1	-1	1	0	5	
11	54	4	44	11	19	7	6	10	0	246	
8	49	6	34	12	17	7	8	11	3	248	
-3	-5	2	-10	1	-2	0	2	1	3	2	
46	232	16	190	46	84	30	26	44	0	1054	
40	217	18	115	61	80	30	29	42	14	1061	
-6	-15	2	-75	15	-4	0	3	-2	14	7	

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	11	2	12	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	11	2	13	0	3	5	3	2	2
	(E-P)	0	0	1	-2	0	-1	1	-3	-1
5-9 anos	Planeada (P)	11	2	12	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	11	2	7	2	2	6	1	6	3
	(E-P)	0	0	-5	0	-1	0	-1	1	0
10-14 anos	Planeada (P)	11	2	12	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	12	1	14	2	2	6	2	8	5
	(E-P)	1	-1	2	0	-1	0	0	3	2
15-19 anos	Planeada (P)	11	2	12	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	11	4	17	1	3	8	4	11	4
	(E-P)	0	2	5	-1	0	2	2	6	1
20-29 anos	Planeada (P)	24	6	27	6	7	14	6	12	6
	Estudada (E)	32	5	36	7	5	15	6	12	3
	(E-P)	8	-1	9	1	-2	1	0	0	-3
30-44 anos	Planeada (P)	24	6	27	6	7	14	6	12	6
	Estudada (E)	33	7	42	8	7	17	7	8	7
	(E-P)	9	1	15	2	0	3	1	-4	1
45-64 anos	Planeada (P)	18	4	20	4	5	11	4	9	5
	Estudada (E)	21	4	41	5	8	15	5	7	5
	(E-P)	3	0	21	1	3	4	1	-2	0
65 e + anos	Planeada (P)	18	4	20	4	5	11	4	9	5
	Estudada (E)	15	4	25	5	4	13	2	4	7
	(E-P)	-3	0	5	1	-1	2	-2	-5	2
Total	Planeada (P)	128	28	142	28	36	74	28	62	34
	Estudada (E)	146	29	195	30	34	85	30	58	36
	(E-P)	18	1	53	2	-2	11	2	-4	2

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
7	32	2	26	7	11	4	4	6	0	145	
6	21	4	2	6	0	4	8	1	2	95	
-1	-11	2	-24	-1	-11	0	4	-5	2	-50	
7	32	2	26	7	11	4	4	6	0	145	
7	21	3	10	9	8	5	4	5	4	116	
0	-11	1	-16	2	-3	1	0	-1	4	-29	
7	32	2	26	7	11	4	4	6	0	145	
8	30	3	8	7	11	4	5	7	3	138	
1	-2	1	-18	0	0	0	1	1	3	-7	
7	32	2	26	7	11	4	4	6	0	145	
12	37	3	13	9	11	5	4	7	0	164	
5	5	1	-13	2	0	1	0	1	0	19	
15	72	5	59	15	26	9	8	14	0	331	
19	74	6	39	17	33	9	7	13	11	349	
4	2	1	-20	2	7	0	-1	-1	11	18	
15	72	5	59	15	26	9	8	14	0	331	
13	72	5	30	15	28	13	8	16	0	336	
-2	0	0	-29	0	2	4	0	2	0	5	
11	54	4	44	11	19	7	6	10	0	246	
11	57	4	27	13	20	8	8	7	1	267	
0	3	0	-17	2	1	1	2	-3	1	21	
11	54	4	44	11	19	7	6	10	0	246	
15	49	4	33	14	15	8	7	9	2	235	
4	-5	0	-11	3	-4	1	1	-1	2	-11	
80	380	26	310	80	134	48	44	72	0	1734	
91	361	32	162	90	126	56	51	65	23	1700	
11	-19	6	-148	10	-8	8	7	-7	23	-34	

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	14	1	21	0	2	5	2	5	2
	(E-P)	4	-1	10	-2	-1	-1	0	0	-1
5-9 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	8	1	9	2	3	3	3	8	1
	(E-P)	-2	-1	-2	0	0	-3	1	3	-2
10-14 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	10	1	12	1	3	6	0	3	3
	(E-P)	0	-1	1	-1	0	0	-2	-2	0
15-19 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	5	3	16	4	2	4	1	5	4
	(E-P)	-5	1	5	2	-1	-2	-1	0	1
20-29 anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	7	2	7	2	2	4	0	5	0
	(E-P)	2	1	1	1	0	1	-1	2	-1
30-44 anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	7	3	9	1	0	4	0	1	2
	(E-P)	2	2	3	0	-2	1	-1	-2	1
45-64 anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	7	1	12	0	2	1	1	4	2
	(E-P)	2	0	6	-1	0	-2	0	1	1
65 e + anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	2	1	9	1	2	3	1	2	3
	(E-P)	-3	0	3	0	0	0	0	-1	2
Total	Planeada (P)	60	12	68	12	20	36	12	32	16
	Estudada (E)	60	13	95	11	16	30	8	33	17
	(E-P)	0	1	27	-1	-4	-6	-4	1	1

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
6	18	3	2	6	2	6	4	7	2	108	
0	-12	1	-23	0	-9	2	1	1	2	-29	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
4	24	2	11	4	11	7	2	4	1	108	
-2	-6	0	-14	-2	0	3	-1	-2	1	-29	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
10	26	5	9	9	10	4	5	5	0	122	
4	-4	3	-16	3	-1	0	2	-1	0	-15	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
3	30	2	7	7	8	3	3	6	0	113	
-3	0	0	-18	1	-3	-1	0	0	0	-24	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
1	14	1	8	2	6	2	3	2	6	74	
-2	-2	0	-5	-1	0	0	1	-1	6	2	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
4	22	1	5	1	5	2	1	6	0	74	
1	6	0	-8	-2	-1	0	-1	3	0	2	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
2	10	0	3	0	4	3	2	6	0	60	
-1	-6	-1	-10	-3	-2	1	0	3	0	-12	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
5	14	1	15	3	7	3	3	3	1	79	
2	-2	0	2	0	1	1	1	0	1	7	
36	184	12	152	36	68	24	20	36	0	836	
35	158	15	60	32	53	30	23	39	10	738	
-1	-26	3	-92	-4	-15	6	3	3	10	-98	

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

Parvovírus B19		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	18	4	20	4	5	11	4	9	5
	Estudada (E)	25	4	28	3	3	9	7	10	4
	(E-P)	7	0	8	-1	-2	-2	3	1	-1
5-9 anos	Planeada (P)	18	4	20	4	5	11	4	9	5
	Estudada (E)	15	5	18	5	5	10	5	9	5
	(E-P)	-3	1	-2	1	0	-1	1	0	0
10-14 anos	Planeada (P)	18	4	20	4	5	11	4	9	5
	Estudada (E)	21	6	23	3	6	12	5	13	5
	(E-P)	3	2	3	-1	1	1	1	4	0
15-19 anos	Planeada (P)	18	4	20	4	5	11	4	9	5
	Estudada (E)	22	6	27	7	6	17	7	13	7
	(E-P)	4	2	7	3	1	6	3	4	2
20-29 anos	Planeada (P)	24	6	27	6	7	14	6	12	6
	Estudada (E)	33	7	37	7	8	12	5	6	3
	(E-P)	9	1	10	1	1	-2	-1	-6	-3
30-44 anos	Planeada (P)	24	6	27	6	7	14	6	12	6
	Estudada (E)	34	7	40	8	6	15	6	12	6
	(E-P)	10	1	13	2	-1	1	0	0	0
45-64 anos	Planeada (P)	24	6	27	6	7	14	6	12	6
	Estudada (E)	26	4	54	7	8	15	7	10	6
	(E-P)	2	-2	27	1	1	1	1	-2	0
65 e + anos	Planeada (P)	24	6	27	6	7	14	6	12	6
	Estudada (E)	22	5	44	7	10	13	7	12	6
	(E-P)	-2	-1	17	1	3	-1	1	0	0
Total	Planeada (P)	168	40	188	40	48	100	40	84	44
	Estudada (E)	198	44	271	47	52	103	49	85	42
	(E-P)	30	4	83	7	4	3	9	1	-2

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
11	54	4	44	11	19	7	6	10	0	246	
12	45	3	20	16	13	7	6	11	11	237	
1	-9	-1	-24	5	-6	0	0	1	11	-9	
11	54	4	44	11	19	7	6	10	0	246	
12	51	2	30	12	24	7	5	12	6	238	
1	-3	-2	-14	1	5	0	-1	2	6	-8	
11	54	4	44	11	19	7	6	10	0	246	
10	56	5	25	12	22	10	10	11	8	263	
-1	2	1	-19	1	3	3	4	1	8	17	
11	54	4	44	11	19	7	6	10	0	246	
15	45	3	24	10	23	6	6	16	1	261	
4	-9	-1	-20	-1	4	-1	0	6	1	15	
15	72	5	59	15	26	9	8	14	0	331	
18	75	5	37	19	30	9	9	14	10	344	
3	3	0	-22	4	4	0	1	0	10	13	
15	72	5	59	15	26	9	8	14	0	331	
13	66	4	39	13	32	10	8	18	0	337	
-2	-6	-1	-20	-2	6	1	0	4	0	6	
15	72	5	59	15	26	9	8	14	0	331	
15	66	5	34	20	21	12	10	11	1	332	
0	-6	0	-25	5	-5	3	2	-3	1	1	
15	72	5	59	15	26	9	8	14	0	331	
18	51	6	47	15	23	10	7	18	3	324	
3	-21	1	-12	0	-3	1	-1	4	3	-7	
104	504	36	412	104	180	64	56	96	0	2308	
113	455	33	256	117	188	71	61	111	40	2336	
9	-49	-3	-156	13	8	7	5	15	40	28	

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

Vírus citomegalogalo		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	16	6	26	3	3	12	6	12	3
	(E-P)	-14	-1	-8	-4	-6	-6	-1	-3	-5
5-9 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	25	4	28	2	6	11	3	14	4
	(E-P)	-5	-3	-6	-5	-3	-7	-4	-1	-4
10-14 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	26	4	28	5	6	15	6	8	5
	(E-P)	-4	-3	-6	-2	-3	-3	-1	-7	-3
15-19 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	19	5	26	6	7	11	6	11	7
	(E-P)	-11	-2	-8	-1	-2	-7	-1	-4	-1
20-29 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	27	5	32	4	6	16	7	10	3
	(E-P)	-3	-2	-2	-3	-3	-2	0	-5	-5
30-44 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	18	4	34	7	6	13	4	13	5
	(E-P)	-12	-3	0	0	-3	-5	-3	-2	-3
45-64 anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	26	4	42	3	8	19	6	10	7
	(E-P)	-4	-3	8	-4	-1	1	-1	-5	-1
65 e + anos	Planeada (P)	30	7	34	7	9	18	7	15	8
	Estudada (E)	20	5	42	5	6	11	6	12	4
	(E-P)	-10	-2	8	-2	-3	-7	-1	-3	-4
Total	Planeada (P)	240	56	272	56	72	144	56	120	64
	Estudada (E)	177	37	258	35	48	108	44	90	38
	(E-P)	-63	-19	-14	-21	-24	-36	-12	-30	-26

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
19	90	6	74	19	32	11	10	17			413
9	37	3	3	11	13	5	7	10	3		188
-10	-53	-3	-71	-8	-19	-6	-3	-7	3		-225
19	90	6	74	19	32	11	10	17			413
14	55	5	17	13	24	12	8	13	0		258
-5	-35	-1	-57	-6	-8	1	-2	-4	0		-155
19	90	6	74	19	32	11	10	17			413
18	67	5	15	18	20	11	8	11	0		276
-1	-23	-1	-59	-1	-12	0	-2	-6	0		-137
19	90	6	74	19	32	11	10	17			413
13	28	3	8	18	21	6	8	13	0		216
-6	-62	-3	-66	-1	-11	-5	-2	-4	0		-197
19	90	6	74	19	32	11	10	17			413
15	77	3	40	10	24	7	6	12	2		306
-4	-13	-3	-34	-9	-8	-4	-4	-5	2		-107
19	90	6	74	19	32	11	10	17			413
10	73	4	51	14	21	10	9	12	0		308
-9	-17	-2	-23	-5	-11	-1	-1	-5	0		-105
19	90	6	74	19	32	11	10	17			413
16	74	4	31	18	24	8	8	13	0		321
-3	-16	-2	-43	-1	-8	-3	-2	-4	0		-92
19	90	6	74	19	32	11	10	17			413
13	51	4	32	12	18	8	7	13	1		270
-6	-39	-2	-42	-7	-14	-3	-3	-4	1		-143
152	720	48	592	152	256	88	80	136	0		3304
108	462	31	197	114	165	67	61	97	6		2143
-44	-258	-17	-395	-38	-91	-21	-19	-39	6		-1161

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

Vírus da hepatite A		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	12	3	18	2	0	4	2	7	3
	(E-P)	2	1	7	0	-3	-2	0	2	0
5-9 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	11	1	13	0	2	3	1	4	3
	(E-P)	1	-1	2	-2	-1	-3	-1	-1	0
10-14 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	12	1	7	2	4	5	2	7	1
	(E-P)	2	-1	-4	0	1	-1	0	2	-2
15-19 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	15	3	20	2	4	7	4	5	6
	(E-P)	5	1	9	0	1	1	2	0	3
20-29 anos	Planeada (P)	24	6	27	6	7	14	6	12	6
	Estudada (E)	32	7	30	7	9	15	5	9	2
	(E-P)	8	1	3	1	2	1	-1	-3	-4
30-44 anos	Planeada (P)	24	6	27	6	7	14	6	12	6
	Estudada (E)	29	6	46	8	9	14	6	10	5
	(E-P)	5	0	19	2	2	0	0	-2	-1
45-64 anos	Planeada (P)	18	4	20	4	5	11	4	9	5
	Estudada (E)	19	4	39	4	7	15	2	10	5
	(E-P)	1	0	19	0	2	4	-2	1	0
65 e + anos	Planeada (P)	18	4	20	4	5	11	4	9	5
	Estudada (E)	14	1	36	3	7	12	4	9	3
	(E-P)	-4	-3	16	-1	2	1	0	0	-2
Total	Planeada (P)	124	28	138	28	36	74	28	62	34
	Estudada (E)	144	26	209	28	42	75	26	61	28
	(E-P)	20	-2	71	0	6	1	-2	-1	-6

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
10	21	3	7	5	3	4	7	5	5	121	
4	-9	1	-18	-1	-8	0	4	-1	5	-16	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	29	0	14	7	6	7	4	5	3	120	
1	-1	-2	-11	1	-5	3	1	-1	3	-17	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
4	22	4	14	8	12	4	5	4	3	121	
-2	-8	2	-11	2	1	0	2	-2	3	-16	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
8	27	2	14	9	15	4	6	8	0	159	
2	-3	0	-11	3	4	0	3	2	0	22	
15	72	5	59	15	26	9	8	14	0	331	
16	71	6	39	15	22	7	6	12	10	320	
1	-1	1	-20	0	-4	-2	-2	-2	10	-11	
15	72	5	59	15	26	9	8	14	0	331	
10	71	6	32	13	28	8	10	12	0	323	
-5	-1	1	-27	-2	2	-1	2	-2	0	-8	
11	54	4	44	11	19	7	6	10	0	246	
12	60	4	19	16	12	11	6	7	1	253	
1	6	0	-25	5	-7	4	0	-3	1	7	
11	54	4	44	11	19	7	6	10	0	246	
14	49	2	35	15	17	7	7	12	1	248	
3	-5	-2	-9	4	-2	0	1	2	1	2	
76	372	26	306	76	134	48	40	72	0	1702	
81	350	27	174	88	115	52	51	65	23	1665	
5	-22	1	-132	12	-19	4	11	-7	23	-60	

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

Vírus da hepatite B Ag HBs		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	10	2	13	1	3	6	3	6	3
	(E-P)	0	0	2	-1	0	0	1	1	0
5-9 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	11	2	7	3	2	3	1	4	3
	(E-P)	1	0	-4	1	-1	-3	-1	-1	0
10-14 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	12	1	12	2	2	7	2	9	5
	(E-P)	2	-1	1	0	-1	1	0	4	2
15-19 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	10	3	18	1	2	7	2	8	4
	(E-P)	0	1	7	-1	-1	1	0	3	1
20-29 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	13	2	15	1	4	8	1	8	3
	(E-P)	3	0	4	-1	1	2	-1	3	0
30-44 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	10	5	17	3	3	6	2	4	2
	(E-P)	0	3	6	1	0	0	0	-1	-1
45-64 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	12	2	28	2	4	8	3	3	4
	(E-P)	2	0	17	0	1	2	1	-2	1
65 e + anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	8	4	15	2	2	9	0	0	4
	(E-P)	-2	2	4	0	-1	3	-2	-5	1
Total	Planeada (P)	80	16	88	16	24	48	16	40	24
	Estudada (E)	86	21	125	15	22	54	14	42	28
	(E-P)	6	5	37	-1	-2	6	-2	2	4

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
4	27	3	14	6	4	5	3	2	7	122	
-2	-3	1	-11	0	-7	1	0	-4	7	-15	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
9	26	3	21	8	5	6	4	9	5	132	
3	-4	1	-4	2	-6	2	1	3	5	-5	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
8	27	2	12	6	12	4	4	6	4	137	
2	-3	0	-13	0	1	0	1	0	4	0	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
9	30	3	16	7	12	4	4	5	1	146	
3	0	1	-9	1	1	0	1	-1	1	9	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	26	2	18	6	15	3	1	11	6	150	
1	-4	0	-7	0	4	-1	-2	5	6	13	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
5	27	0	11	5	14	6	3	8	0	131	
-1	-3	-2	-14	-1	3	2	0	2	0	-6	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
9	34	2	10	5	11	4	5	3	0	149	
3	4	0	-15	-1	0	0	2	-3	0	12	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	26	2	20	8	7	6	4	4	0	128	
1	-4	0	-5	2	-4	2	1	-2	0	-9	
48	240	16	200	48	88	32	24	48	0	1096	
58	223	17	122	51	80	38	28	48	23	1095	
10	-17	1	-78	3	-8	6	4	0	23	-1	

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

Vírus da hepatite B anti-HBs		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	10	2	13	1	3	6	3	6	3
	(E-P)	0	0	2	-1	0	0	1	1	0
5-9 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	11	2	7	3	2	3	1	4	3
	(E-P)	1	0	-4	1	-1	-3	-1	-1	0
10-14 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	12	1	12	2	2	7	2	9	5
	(E-P)	2	-1	1	0	-1	1	0	4	2
15-19 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	10	3	17	1	2	8	2	8	4
	(E-P)	0	1	6	-1	-1	2	0	3	1
20-29 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	13	2	15	1	4	8	1	8	3
	(E-P)	3	0	4	-1	1	2	-1	3	0
30-44 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	10	5	17	3	3	6	2	4	2
	(E-P)	0	3	6	1	0	0	0	-1	-1
45-64 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	12	2	28	2	4	8	3	3	4
	(E-P)	2	0	17	0	1	2	1	-2	1
65 e + anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	8	4	15	2	2	9	0	0	4
	(E-P)	-2	2	4	0	-1	3	-2	-5	1
Total	Planeada (P)	80	16	88	16	24	48	16	40	24
	Estudada (E)	86	21	124	15	22	55	14	42	28
	(E-P)	6	5	36	-1	-2	7	-2	2	4

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
4	27	3	11	6	2	5	3	2	6	116	
-2	-3	1	-14	0	-9	1	0	-4	6	-21	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
9	26	3	20	8	5	6	4	9	4	130	
3	-4	1	-5	2	-6	2	1	3	4	-7	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
8	27	2	12	6	12	4	4	6	4	137	
2	-3	0	-13	0	1	0	1	0	4	0	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
9	29	3	15	7	12	4	4	5	0	143	
3	-1	1	-10	1	1	0	1	-1	0	6	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	26	2	18	6	15	3	1	11	6	150	
1	-4	0	-7	0	4	-1	-2	5	6	13	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
5	26	0	11	5	13	6	3	8	0	129	
-1	-4	-2	-14	-1	2	2	0	2	0	-8	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
9	34	2	10	5	11	4	5	3	0	149	
3	4	0	-15	-1	0	0	2	-3	0	12	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	26	2	20	8	7	6	4	4	0	128	
1	-4	0	-5	2	-4	2	1	-2	0	-9	
48	240	16	200	48	88	32	24	48	0	1096	
58	221	17	117	51	77	38	28	48	20	1082	
10	-19	1	-83	3	-11	6	4	0	20	-14	

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

Vírus da hepatite B anti-HBc		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	9	2	13	1	2	5	3	6	3
	(E-P)	-1	0	2	-1	-1	-1	1	1	0
5-9 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	11	2	7	3	2	3	1	3	3
	(E-P)	11	2	7	3	2	3	1	3	3
10-14 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	11	1	12	2	2	6	2	9	5
	(E-P)	1	-1	1	0	-1	0	0	4	2
15-19 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	10	3	17	1	1	8	2	8	4
	(E-P)	0	1	6	-1	-2	2	0	3	1
20-29 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	13	2	15	1	4	8	1	8	3
	(E-P)	3	0	4	-1	1	2	-1	3	0
30-44 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	10	5	17	3	3	6	2	4	2
	(E-P)	0	3	6	1	0	0	0	-1	-1
45-64 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	12	2	28	2	4	8	3	3	4
	(E-P)	2	0	17	0	1	2	1	-2	1
65 e + anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	8	4	15	2	2	9	0	0	4
	(E-P)	-2	2	4	0	-1	3	-2	-5	1
Total	Planeada (P)	80	16	88	16	24	48	16	40	24
	Estudada (E)	84	21	124	15	20	53	14	41	28
	(E-P)	4	5	36	-1	-4	5	-2	1	4

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
4	25	2	10	6	2	5	3	2	5	108	
-2	-5	0	-15	0	-9	1	0	-4	5	-29	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
9	25	3	17	8	5	6	4	9	3	124	
3	-5	1	-8	2	-6	2	1	3	3	-13	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
8	26	2	10	6	11	4	4	6	2	129	
2	-4	0	-15	0	0	0	1	0	2	-8	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
9	28	3	13	7	11	4	4	5	0	138	
3	-2	1	-12	1	0	0	1	-1	0	1	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	26	3	18	6	15	3	1	11	6	151	
1	-4	1	-7	0	4	-1	-2	5	6	14	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
5	24	0	11	5	13	6	3	8	0	127	
-1	-6	-2	-14	-1	2	2	0	2	0	-10	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
9	34	2	10	5	11	4	5	3	0	149	
3	4	0	-15	-1	0	0	2	-3	0	12	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	24	2	19	8	7	6	4	4	0	125	
1	-6	0	-6	2	-4	2	1	-2	0	-12	
48	240	16	200	48	88	32	24	48	0	1096	
58	212	17	108	51	75	38	28	48	16	1051	
10	-28	1	-92	3	-13	6	4	0	16	-45	

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

Vírus da parotidite epidémica		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	23	5	27	5	7	14	5	12	6
	Estudada (E)	26	6	40	3	4	11	4	14	3
	(E-P)	3	1	13	-2	-3	-3	-1	2	-3
5-9 anos	Planeada (P)	23	5	27	5	7	14	5	12	6
	Estudada (E)	24	4	28	5	7	6	4	13	5
	(E-P)	1	-1	1	0	0	-8	-1	1	-1
10-14 anos	Planeada (P)	23	5	27	5	7	14	5	12	6
	Estudada (E)	23	6	31	3	6	13	4	12	5
	(E-P)	0	1	4	-2	-1	-1	-1	0	-1
15-19 anos	Planeada (P)	23	5	27	5	7	14	5	12	6
	Estudada (E)	23	6	32	3	7	10	6	11	7
	(E-P)	0	1	5	-2	0	-4	1	-1	1
20-29 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	17	1	14	3	4	5	3	9	3
	(E-P)	7	-1	3	1	1	-1	1	4	0
30-44 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	13	1	19	1	4	6	3	4	2
	(E-P)	3	-1	8	-1	1	0	1	-1	-1
45-64 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	11	1	22	2	1	2	3	3	3
	(E-P)	1	-1	11	0	-2	-4	1	-2	0
65 e + anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	8	4	22	1	3	8	1	6	2
	(E-P)	-2	2	11	-1	0	2	-1	1	-1
Total	Planeada (P)	132	28	152	28	40	80	28	68	36
	Estudada (E)	145	29	208	21	36	61	28	72	30
	(E-P)	13	1	56	-7	-4	-19	0	4	-6

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
15	70	5	58	15	25	9	8	13	0	322	
13	47	4	19	19	13	7	13	14	11	271	
-2	-23	-1	-39	4	-12	-2	5	1	11	-51	
15	70	5	58	15	25	9	8	13	0	322	
19	60	6	46	20	25	9	7	16	10	314	
4	-10	1	-12	5	0	0	-1	3	10	-8	
15	70	5	58	15	25	9	8	13	0	322	
16	52	6	31	15	24	8	10	13	11	289	
1	-18	1	-27	0	-1	-1	2	0	11	-33	
15	70	5	58	15	25	9	8	13	0	322	
16	42	3	21	16	22	9	8	16	1	259	
1	-28	-2	-37	1	-3	0	0	3	1	-63	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	33	2	13	3	9	4	5	5	6	146	
1	3	0	-12	-3	-2	0	2	-1	6	9	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
5	29	2	17	7	8	9	4	8	0	142	
-1	-1	0	-8	1	-3	5	1	2	0	5	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
6	35	2	10	9	12	3	2	7	0	134	
0	5	0	-15	3	1	-1	-1	1	0	-3	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	26	4	18	11	10	1	6	5	1	144	
1	-4	2	-7	5	-1	-3	3	-1	1	7	
84	400	28	332	84	144	52	44	76	0	1836	
89	324	29	175	100	123	50	55	84	40	1699	
5	-76	1	-157	16	-21	-2	11	8	40	-137	

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

Vírus da poliomielite		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	14	1	23	0	2	7	2	8	1
	(E-P)	4	-1	12	-2	-1	1	0	3	-2
5-9 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	8	1	13	3	4	2	3	6	1
	(E-P)	-2	-1	2	1	1	-4	1	1	-2
10-14 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	10	1	12	1	3	5	0	3	3
	(E-P)	0	-1	1	-1	0	-1	-2	-2	0
15-19 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	6	4	17	4	2	5	1	7	5
	(E-P)	-4	2	6	2	-1	-1	-1	2	2
20-29 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	15	3	15	4	3	7	0	7	3
	(E-P)	5	1	4	2	0	1	-2	2	0
30-44 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	13	4	19	1	1	6	1	4	5
	(E-P)	3	2	8	-1	-2	0	-1	-1	2
45-64 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	12	2	22	1	4	7	2	4	3
	(E-P)	2	0	11	-1	1	1	0	-1	0
65 e + anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	4	2	14	2	6	5	3	3	7
	(E-P)	-6	0	3	0	3	-1	1	-2	4
Total	Planeada (P)	80	16	88	16	24	48	16	40	24
	Estudada (E)	82	18	135	16	25	44	12	42	28
	(E-P)	2	2	47	0	1	-4	-4	2	4

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
10	29	3	13	10	12	6	5	6	7	159	
4	-1	1	-12	4	1	2	2	0	7	22	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	28	2	21	4	13	7	2	6	4	135	
1	-2	0	-4	-2	2	3	-1	0	4	-2	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
10	30	5	14	10	12	4	5	5	3	136	
4	0	3	-11	4	1	0	2	-1	3	-1	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
3	32	2	17	7	9	4	4	6	1	136	
-3	2	0	-8	1	-2	0	1	0	1	-1	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
2	34	2	21	4	13	6	3	4	6	152	
-4	4	0	-4	-2	2	2	0	-2	6	15	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	35	2	12	6	13	5	4	8	0	146	
1	5	0	-13	0	2	1	1	2	0	9	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
5	24	0	9	5	9	6	3	8	2	128	
-1	-6	-2	-16	-1	-2	2	0	2	2	-9	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	27	2	22	7	12	5	6	5	2	141	
1	-3	0	-3	1	1	1	3	-1	2	4	
48	240	16	200	48	88	32	24	48	0	1096	
51	239	18	129	53	93	43	32	48	25	1133	
3	-1	2	-71	5	5	11	8	0	25	37	

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

Vírus da rubéola		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	21	5	24	5	6	13	5	10	6
	Estudada (E)	28	5	34	3	5	13	6	14	3
	(E-P)	7	0	10	-2	-1	0	1	4	-3
5-9 anos	Planeada (P)	21	5	24	5	6	13	5	10	6
	Estudada (E)	16	6	34	5	7	8	4	12	4
	(E-P)	-5	1	10	0	1	-5	-1	2	-2
10-14 anos	Planeada (P)	21	5	24	5	6	13	5	10	6
	Estudada (E)	22	5	33	4	6	12	4	11	6
	(E-P)	1	0	9	-1	0	-1	-1	1	0
15-19 anos	Planeada (P)	21	5	24	5	6	13	5	10	6
	Estudada (E)	16	7	32	5	6	16	5	10	6
	(E-P)	-5	2	8	0	0	3	0	0	0
20-29 anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	7	2	7	2	2	4	0	4	0
	(E-P)	2	1	1	1	0	1	-1	1	-1
30-44 anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	7	3	9	1	0	4	0	1	2
	(E-P)	2	2	3	0	-2	1	-1	-2	1
45-64 anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	7	1	12	0	2	1	1	4	2
	(E-P)	2	0	6	-1	0	-2	0	1	1
65 e + anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	2	1	9	1	2	3	1	2	3
	(E-P)	-3	0	3	0	0	0	0	-1	2
Total	Planeada (P)	104	24	120	24	32	64	24	52	28
	Estudada (E)	105	30	170	21	30	61	21	58	26
	(E-P)	1	6	50	-3	-2	-3	-3	6	-2

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
13	63	4	52	13	22	8	7	12	0	289	
15	48	5	20	17	14	7	10	13	10	270	
2	-15	1	-32	4	-8	-1	3	1	10	-19	
13	63	4	52	13	22	8	7	12	0	289	
16	61	5	43	16	26	9	5	11	8	296	
3	-2	1	-9	3	4	1	-2	-1	8	7	
13	63	4	52	13	22	8	7	12	0	289	
17	64	7	31	18	24	8	11	9	6	298	
4	1	3	-21	5	2	0	4	-3	6	9	
13	63	4	52	13	22	8	7	12	0	289	
10	40	4	22	14	20	9	5	14	1	242	
-3	-23	0	-30	1	-2	1	-2	2	1	-47	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
1	14	1	7	2	6	2	3	2	6	72	
-2	-2	0	-6	-1	0	0	1	-1	6	0	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
4	21	1	5	1	5	2	1	6	0	73	
1	5	0	-8	-2	-1	0	-1	3	0	1	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
2	11	0	3	0	4	3	2	6	0	61	
-1	-5	-1	-10	-3	-2	1	0	3	0	-11	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
4	15	1	15	3	7	3	3	3	1	79	
1	-1	0	2	0	1	1	1	0	1	7	
64	316	20	260	64	112	40	36	60	0	1444	
69	274	24	146	71	106	43	40	64	32	1391	
5	-42	4	-114	7	-6	3	4	4	32	-53	

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

Vírus do sarampo		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	16	2	11	2	2	3	3	3	2
	(E-P)	6	0	0	0	-1	-3	1	-2	-1
5-9 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	11	1	9	4	4	5	3	6	4
	(E-P)	1	-1	-2	2	1	-1	1	1	1
10-14 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	13	2	12	2	3	4	2	7	4
	(E-P)	3	0	1	0	0	-2	0	2	1
15-19 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	10	3	16	4	2	9	6	5	5
	(E-P)	0	1	5	2	-1	3	4	0	2
20-29 anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	7	1	8	2	2	2	0	1	1
	(E-P)	2	0	2	1	0	-1	-1	-2	0
30-44 anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	7	2	5	2	2	2	1	3	1
	(E-P)	2	1	-1	1	0	-1	0	0	0
45-64 anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	2	0	11	1	1	4	2	1	2
	(E-P)	-3	-1	5	0	-1	1	1	-2	1
65 e + anos	Planeada (P)	5	1	6	1	2	3	1	3	1
	Estudada (E)	5	0	8	2	2	3	1	3	2
	(E-P)	0	-1	2	1	0	0	0	0	1
Total	Planeada (P)	60	12	68	12	20	36	12	32	16
	Estudada (E)	71	11	80	19	18	32	18	29	21
	(E-P)	11	-1	12	7	-2	-4	6	-3	5

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
5	27	1	10	10	11	5	4	4	7	128	
-1	-3	-1	-15	4	0	1	1	-2	7	-9	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	27	1	19	7	17	4	5	11	4	149	
1	-3	-1	-6	1	6	0	2	5	4	12	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
6	36	4	12	6	12	6	5	7	6	149	
0	6	2	-13	0	1	2	2	1	6	12	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	26	2	16	7	7	3	2	10	1	141	
1	-4	0	-9	1	-4	-1	-1	4	1	4	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
4	16	2	8	2	9	4	2	4	1	76	
1	0	1	-5	-1	3	2	0	1	1	4	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
2	20	1	11	2	9	4	0	3	0	77	
-1	4	0	-2	-1	3	2	-2	0	0	5	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
3	15	2	7	4	2	3	3	2	0	65	
0	-1	1	-6	1	-4	1	1	-1	0	-7	
3	16	1	13	3	6	2	2	3	0	72	
2	15	1	8	3	8	2	0	1	0	66	
-1	-1	0	-5	0	2	0	-2	-2	0	-6	
36	184	12	152	36	68	24	20	36	0	836	
36	182	14	91	41	75	31	21	42	19	851	
0	-2	2	-61	5	7	7	1	6	19	15	

Anexo II

Quadro I — Distribuição da amostra planeada e estudada por grupo etário e distrito de residência

Vírus varicela-zoster		Distrito								
		Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro	Guarda
2-4 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	14	2	13	2	3	5	4	6	4
	(E-P)	4	0	2	0	0	-1	2	1	1
5-9 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	9	2	14	4	3	4	1	7	3
	(E-P)	-1	0	3	2	0	-2	-1	2	0
10-14 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	9	3	12	2	4	4	3	5	2
	(E-P)	-1	1	1	0	1	-2	1	0	-1
15-19 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	8	2	22	0	4	8	1	7	4
	(E-P)	-2	0	11	-2	1	2	-1	2	1
20-29 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	14	4	8	0	3	5	1	2	2
	(E-P)	4	2	-3	-2	0	-1	-1	-3	-1
30-44 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	9	1	18	2	2	6	1	6	5
	(E-P)	-1	-1	7	0	-1	0	-1	1	2
45-64 anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	18	3	21	1	3	8	3	4	4
	(E-P)	8	1	10	-1	0	2	1	-1	1
65 e + anos	Planeada (P)	10	2	11	2	3	6	2	5	3
	Estudada (E)	9	4	22	2	3	9	3	6	0
	(E-P)	-1	2	11	0	0	3	1	1	-3
Total	Planeada (P)	80	16	88	16	24	48	16	40	24
	Estudada (E)	90	21	130	13	25	49	17	43	24
	(E-P)	10	5	42	-3	1	1	1	3	0

Distrito										Desconhecido	Total
Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu			
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
6	26	3	12	8	14	3	3	4	8	140	
0	-4	1	-13	2	3	-1	0	-2	8	3	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	24	5	23	6	15	7	5	7	8	154	
1	-6	3	-2	0	4	3	2	1	8	17	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
5	29	3	15	2	14	4	6	9	4	135	
-1	-1	1	-10	-4	3	0	3	3	4	-2	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
7	33	2	22	7	12	5	2	8	1	155	
1	3	0	-3	1	1	1	-1	2	1	18	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
5	29	3	14	8	14	4	3	5	6	130	
-1	-1	1	-11	2	3	0	0	-1	6	-7	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
5	27	2	15	3	12	6	5	9	0	134	
-1	-3	0	-10	-3	1	2	2	3	0	-3	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
9	37	3	13	6	7	4	4	7	1	156	
3	7	1	-12	0	-4	0	1	1	1	19	
6	30	2	25	6	11	4	3	6	0	137	
8	29	1	20	8	10	3	4	9	3	153	
2	-1	-1	-5	2	-1	-1	1	3	3	16	
48	240	16	200	48	88	32	24	48	0	1096	
52	234	22	134	48	98	36	32	58	31	1157	
4	-6	6	-66	0	10	4	8	10	31	61	

V — ANEXO III

Quadros com a distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário, distrito de residência e microrganismo

Clostridium tetani (tétano)

Corynebacterium diphtheriae (difteria)

Haemophilus influenzae tipo b (infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b)

Parvovírus B19 (eritema infeccioso)

Vírus citomegalo (infecções por vírus citomegalo)

Vírus da hepatite A (hepatite A)

Vírus da hepatite B (hepatite B)

Ag HBs

Anti-HBs

Anti-HBc

Vírus da parotidite epidémica (parotidite epidémica)

Vírus da poliomielite (poliomielite)

Vírus da rubéola (rubéola)

Vírus do sarampo (sarampo)

Vírus varicela-zoster (varicela)

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

		Continente	Distrito							
<i>Clostridium tetani</i>			Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	52	6	1	8	0	2	3	2	2
	% Positivos	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(93,2; 100)	(54,1; 100)	(2,5; 100)	(63,1; 100)	-	(15,8; 100)	(29,2; 100)	(15,8; 100)	(15,8; 100)
5-9 anos	N	68	7	0	10	1	3	1	1	6
	% Positivos	98,5	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(92,1; 100)	(59,0; 100)	-	(69,2; 100)	(2,5; 100)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(54,1; 100)
10-14 anos	N	74	7	2	6	1	2	4	2	6
	% Positivos	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(95,1; 100)	(59,0; 100)	(15,8; 100)	(54,1; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	(39,8; 100)	(15,8; 100)	(54,1; 100)
15-19 anos	N	75	4	2	4	2	3	2	4	6
	% Positivos	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(95,2; 100)	(39,8; 100)	(15,8; 100)	(39,8; 100)	(15,8; 100)	(29,2; 100)	(15,8; 100)	(39,8; 100)	(54,1; 100)
20-24 anos	N	71	7	2	6	0	1	2	1	2
	% Positivos	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(94,9; 100)	(59,0; 100)	(15,8; 100)	(54,1; 100)	-	(2,5; 100)	(15,8; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)
25-29 anos	N	72	8	0	7	2	0	2	2	3
	% Positivos	100,0	100,0	-	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(95,0; 100)	(63,1; 100)	-	(59,0; 100)	(15,8; 100)	-	(15,8; 100)	(15,8; 100)	(29,2; 100)
30-34 anos	N	61	6	2	6	0	0	3	0	1
	% Positivos	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	100,0	-	100,0
	IC 95%	(94,1; 100)	(54,1; 100)	(15,8; 100)	(54,1; 100)	-	-	(29,2; 100)	-	(2,5; 100)
35-39 anos	N	38	3	1	6	0	1	1	1	1
	% Positivos	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(90,7; 100)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(54,1; 100)	-	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)
40-44 anos	N	51	8	0	7	1	0	3	2	2
	% Positivos	96,1	100,0	-	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(86,5; 99,5)	(63,1; 100)	-	(59; 100)	(2,5; 100)	-	(29,2; 100)	(15,8; 100)	(15,8; 100)
45-49 anos	N	62	8	1	15	1	3	2	2	1
	% Positivos	93,5	87,5	100,0	100,0	100,0	100,0	50,0	100,0	100,0
	IC 95%	(84,3; 98,2)	(47,3; 99,7)	(2,5; 100)	(78,2; 100)	(2,5; 100)	(29,2; 100)	(1,3; 98,7)	(15,8; 100)	(2,5; 100)
50-54 anos	N	62	3	3	14	4	1	2	0	2
	% Positivos	83,9	100,0	100,0	100,0	25,0	0,0	100,0	-	100,0
	IC 95%	(72,3; 92,0)	(29,2; 100)	(29,2; 100)	(76,8; 100)	(0,6; 80,6)	(0; 97,5)	(15,8; 100)	-	(15,8; 100)
55-59 anos	N	71	5	1	6	0	1	4	3	0
	% Positivos	71,8	100,0	100,0	83,3	100,0	25,0	33,3	-	-
	IC 95%	(59,9; 81,9)	(47,8; 100)	(2,5; 100)	(35,9; 99,6)	-	(2,5; 100)	(0,6; 80,6)	(0,8; 90,6)	-
60-64 anos	N	56	3	0	1	1	1	6	0	4
	% Positivos	85,7	100,0	-	100,0	100,0	100,0	83,3	-	75,0
	IC 95%	(73,8; 93,6)	(29,2; 100)	-	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(35,9; 99,6)	-	(19,4; 99,4)
65 e + anos	N	248	13	4	30	4	9	8	5	13
	% Positivos	62,1	76,9	50,0	56,7	75,0	44,4	75,0	100,0	30,8
	IC 95%	(55,7; 68,2)	(46,2; 95,0)	(6,8; 93,2)	(37,4; 74,5)	(19,4; 99,4)	(13,7; 78,8)	(34,9; 96,8)	(47,8; 100)	(9,1; 61,4)

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)
1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	12 100,0 (73,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	10 100,0 (69,2; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	1 100,0 (2,5; 100)
0 - -	6 100,0 (54,1; 100)	14 100,0 (76,8; 100)	0 - -	5 100,0 (47,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)
3 100,0 (29,2; 100)	0 - -	15 100,0 (78,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	6 100,0 (54,1; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -
0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	16 100,0 (79,4; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	10 100,0 (69,2; 100)	6 100,0 (54,1; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	3 100,0 (29,2; 100)
2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	18 100,0 (81,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	3 100,0 (29,2; 100)
1 100,0 (2,5; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	18 100,0 (81,5; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	9 100,0 (66,4; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -
0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	9 88,9 (51,8; 99,7)	0 - -	4 100,0 (39,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	14 92,9 (66,1; 99,8)	1 100,0 (2,5; 100)	5 80,0 (28,4; 99,5)	1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	14 92,9 (66,1; 99,8)	0 - -	6 100,0 (54,1; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	2 0,0 (0; 84,2)	2 100,0 (15,8; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	2 50,0 (1,3; 98,7)	0 - -
0 - -	3 66,7 (9,4; 99,2)	10 50,0 (18,7; 81,3)	1 100,0 (2,5; 100)	13 76,9 (46,2; 95)	6 100,0 (54,1; 100)	9 66,7 (29,9; 92,5)	3 100,0 (29,2; 100)	2 0,0 (0; 84,2)	4 100,0 (39,8; 100)	0 - -
2 0,0 (0; 84,2)	4 100,0 (39,8; 100)	13 100,0 (75,3; 100)	0 - -	4 50,0 (6,8; 93,2)	4 100,0 (39,8; 100)	5 80,0 (28,4; 99,5)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	0 - -
7 71,4 (29; 96,3)	8 75,0 (34,9; 96,8)	49 51,0 (36,3; 65,6)	6 83,3 (35,9; 99,6)	34 55,9 (37,9; 72,8)	12 91,7 (61,5; 99,8)	17 64,7 (38,3; 85,8)	7 100,0 (59,0; 100)	8 62,5 (24,5; 91,5)	11 81,8 (48,2; 97,7)	3 0,0 (0; 70,8)

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

<i>Corynebacterium diphtheriae</i>			Continente	Distrito						
				Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora
2-4 anos	N	95	11	2	13	0	3	5	3	2
	% Positivos	89,5	100,0	100,0	100,0	-	100,0	80,0	66,7	100,0
	IC 95%	(81,5; 94,8)	(71,5; 100)	(15,8; 100)	(75,3; 100)	-	(29,2; 100)	(28,4; 99,5)	(9,4; 99,2)	(15,8; 100)
5-9 anos	N	116	11	2	7	2	2	6	1	6
	% Positivos	86,2	90,9	50,0	85,7	100,0	50,0	83,3	100,0	83,3
	IC 95%	(78,6; 91,9)	(58,7; 99,8)	(1,3; 98,7)	(42,1; 99,6)	(15,8; 100)	(1,3; 98,7)	(35,9; 99,6)	(2,5; 100)	(35,9; 99,6)
10-14 anos	N	138	12	1	14	2	2	6	2	8
	% Positivos	89,9	83,3	100,0	100,0	100,0	100,0	83,3	100,0	100,0
	IC 95%	(83,6; 94,3)	(51,6; 97,9)	(2,5; 100)	(76,8; 100)	(15,8; 100)	(15,8; 100)	(35,9; 99,6)	(15,8; 100)	(63,1; 100)
15-19 anos	N	164	11	4	17	1	3	8	4	11
	% Positivos	60,4	81,8	75,0	64,7	0,0	33,3	62,5	100,0	63,6
	IC 95%	(52,4; 67,9)	(48,2; 97,7)	(19,4; 99,4)	(38,3; 85,8)	(0; 97,5)	(0,8; 90,6)	(24,5; 91,5)	(39,8; 100)	(30,8; 89,1)
20-24 anos	N	167	15	3	17	2	4	6	3	6
	% Positivos	60,5	80,0	100,0	76,5	50,0	100,0	50,0	100,0	66,7
	IC 95%	(52,6; 67,9)	(51,9; 95,7)	(29,2; 100)	(50,1; 93,2)	(1,3; 98,7)	(39,8; 100)	(11,8; 88,2)	(29,2; 100)	(22,3; 95,7)
25-29 anos	N	182	17	2	19	5	1	9	3	6
	% Positivos	62,1	94,1	100,0	89,5	100,0	0,0	88,9	100,0	66,7
	IC 95%	(54,6; 69,2)	(71,3; 99,9)	(15,8; 100)	(66,9; 98,7)	(47,8; 100)	(0; 97,5)	(51,8; 99,7)	(29,2; 100)	(22,3; 95,7)
30-34 anos	N	121	10	2	12	3	2	5	2	3
	% Positivos	57,0	70,0	100,0	75,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(47,7; 66,0)	(34,8; 93,3)	(15,8; 100)	(42,8; 94,5)	(29,2; 100)	(15,8; 100)	(47,8; 100)	(15,8; 100)	(29,2; 100)
35-39 anos	N	105	10	3	17	2	4	6	2	3
	% Positivos	55,2	80,0	100,0	82,4	100,0	25,0	100,0	100,0	66,7
	IC 95%	(45,2; 65,0)	(44,4; 97,5)	(29,2; 100)	(56,6; 96,2)	(15,8; 100)	(0,6; 80,6)	(54,1; 100)	(15,8; 100)	(9,4; 99,2)
40-44 anos	N	110	13	2	13	3	1	6	3	2
	% Positivos	48,2	84,6	50,0	61,5	66,7	0,0	66,7	66,7	50,0
	IC 95%	(38,6; 57,9)	(54,6; 98,1)	(1,3; 98,7)	(31,6; 86,1)	(9,4; 99,2)	(0; 97,5)	(22,3; 95,7)	(9,4; 99,2)	(1,3; 98,7)
45-49 anos	N	71	6	2	17	1	4	1	0	3
	% Positivos	59,2	100,0	50,0	70,6	100,0	75,0	100,0	-	100,0
	IC 95%	(46,8; 70,7)	(54,1; 100)	(1,3; 98,7)	(44,0; 89,7)	(2,5; 100)	(19,4; 99,4)	(2,5; 100)	-	(29,2; 100)
50-54 anos	N	67	4	2	11	4	2	4	0	0
	% Positivos	58,2	100,0	50,0	72,7	50,0	100,0	75,0	-	-
	IC 95%	(45,5; 70,2)	(39,8; 100)	(1,3; 98,7)	(39,0; 94,0)	(6,8; 93,2)	(15,8; 100)	(19,4; 99,4)	-	-
55-59 anos	N	68	6	0	7	0	1	3	4	2
	% Positivos	58,8	50,0	-	100,0	-	100,0	66,7	75,0	100,0
	IC 95%	(46,2; 70,6)	(11,8; 88,2)	-	(59,0; 100)	-	(2,5; 100)	(9,4; 99,2)	(19,4; 99,4)	(15,8; 100)
60-64 anos	N	61	5	0	6	0	1	7	1	2
	% Positivos	63,9	100,0	-	83,3	-	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(50,6; 75,8)	(47,8; 100)	-	(35,9; 99,6)	-	(2,5; 100)	(59,0; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)
65 e + anos	N	235	15	4	25	5	4	13	2	4
	% Positivos	66,0	93,3	75,0	84,0	80,0	100,0	84,6	100,0	100,0
	IC 95%	(59,5; 72)	(68,1; 99,8)	(19,4; 99,4)	(63,9; 95,5)	(28,4; 99,5)	(39,8; 100)	(54,6; 98,1)	(15,8; 100)	(39,8; 100)

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
2 100,0 (15,8; 100)	6 66,7 (22,3; 95,7)	21 90,5 (69,6; 98,8)	4 75,0 (19,4; 99,4)	2 100,0 (15,8; 100)	6 100,0 (54,1; 100)	0 - -	4 100,0 (39,8; 100)	8 75,0 (34,9; 96,8)	1 100,0 (2,5; 100)	2 50,0 (1,3; 98,7)
3 100,0 (29,2; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	21 85,7 (63,7; 97,0)	3 100,0 (29,2; 100)	10 70,0 (34,8; 93,3)	9 88,9 (51,8; 99,7)	8 87,5 (47,3; 99,7)	5 80,0 (28,4; 99,5)	4 100,0 (39,8; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)
5 100,0 (47,8; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	30 86,7 (69,3; 96,2)	3 33,3 (0,8; 90,6)	8 87,5 (47,3; 99,7)	7 85,7 (42,1; 99,6)	11 90,9 (58,7; 99,8)	4 100,0 (39,8; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	7 71,4 (29,0; 96,3)	3 100,0 (29,2; 100)
4 100,0 (39,8; 100)	12 83,3 (51,6; 97,9)	37 48,6 (31,9; 65,6)	3 33,3 (0,8; 90,6)	13 61,5 (31,6; 86,1)	9 55,6 (21,2; 86,3)	11 72,7 (39,0; 94,0)	5 40,0 (5,3; 85,3)	4 25,0 (0,6; 80,6)	7 28,6 (3,7; 71,0)	0 - -
0 - -	8 75,0 (34,9; 96,8)	42 47,6 (32,0; 63,6)	2 0,0 (0; 84,2)	14 50,0 (23,0; 77,0)	7 57,1 (18,4; 90,1)	17 58,8 (32,9; 81,6)	4 50,0 (6,8; 93,2)	4 25,0 (0,6; 80,6)	7 28,6 (3,7; 71,0)	6 100,0 (54,1; 100)
3 100,0 (29,2; 100)	11 90,9 (58,7; 99,8)	32 46,9 (29,1; 65,3)	4 50,0 (6,8; 93,2)	25 32,0 (14,9; 53,5)	10 20,0 (2,5; 55,6)	16 62,5 (35,4; 84,8)	5 60,0 (14,7; 94,7)	3 66,7 (9,4; 99,2)	6 16,7 (0,4; 64,1)	5 40,0 (5,3; 85,3)
3 33,3 (0,8; 90,6)	2 100,0 (15,8; 100)	30 46,7 (28,3; 65,7)	4 50,0 (6,8; 93,2)	16 43,8 (19,8; 70,1)	4 50,0 (6,8; 93,2)	7 57,1 (18,4; 90,1)	6 0,0 (0; 45,9)	3 66,7 (9,4; 99,2)	7 28,6 (3,7; 71)	0 - -
2 0,0 (0; 84,2)	3 66,7 (9,4; 99,2)	21 28,6 (11,3; 52,2)	1 0,0 (0; 97,5)	8 37,5 (8,5; 75,5)	5 20,0 (0,5; 71,6)	9 33,3 (7,5; 70,1)	4 75,0 (19,4; 99,4)	2 50,0 (1,3; 98,7)	3 33,3 (0,8; 90,6)	0 - -
2 100,0 (15,8; 100)	8 62,5 (24,5; 91,5)	21 33,3 (14,6; 57,0)	0 - -	6 16,7 (0,4; 64,1)	6 0,0 (0; 45,9)	12 41,7 (15,2; 72,3)	3 33,3 (0,8; 90,6)	3 33,3 (0,8; 90,6)	6 33,3 (4,3; 77,7)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	17 47,1 (23,0; 72,2)	1 0,0 (0; 97,5)	6 16,7 (0,4; 64,1)	2 0,0 (0; 84,2)	6 33,3 (4,3; 77,7)	2 100,0 (15,8; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	0 - -	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	14 21,4 (4,7; 50,8)	0 - -	6 50,0 (11,8; 88,2)	3 0,0 (0; 70,8)	7 71,4 (29,0; 96,3)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 0,0 (0; 97,5)
1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	12 41,7 (15,2; 72,3)	1 0,0 (0; 97,5)	13 38,5 (13,9; 68,4)	4 25,0 (0,6; 80,6)	4 25,0 (0,6; 80,6)	2 100,0 (15,8; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
2 50,0 (1,3; 98,7)	3 100,0 (29,2; 100)	14 35,7 (12,8; 64,9)	2 50,0 (1,3; 98,7)	2 50,0 (1,3; 98,7)	4 50,0 (6,8; 93,2)	3 66,7 (9,4; 99,2)	2 100,0 (15,8; 100)	3 33,3 (0,8; 90,6)	4 0,0 (0; 60,2)	0 - -
7 85,7 (42,1; 99,6)	15 86,7 (59,5; 98,3)	49 44,9 (30,7; 59,8)	4 25,0 (0,6; 80,6)	33 54,5 (36,4; 71,9)	14 50,0 (23,0; 77,0)	15 53,3 (26,6; 78,7)	8 75,0 (34,9; 96,8)	7 42,9 (9,9; 81,6)	9 66,7 (29,9; 92,5)	2 100,0 (15,8; 100)

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b		Continente	Distrito							
			Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	108	14	1	21	0	2	5	2	5
	% Positivos	39,8	28,6	100,0	19,0	-	50,0	20,0	50,0	80,0
	IC 95%	(30,5; 49,7)	(8,4; 58,1)	(2,5; 100)	(5,4; 41,9)	-	(1,3; 98,7)	(0,5; 71,6)	(1,3; 98,7)	(28,4; 99,5)
5-9 anos	N	108	8	1	9	2	3	3	3	8
	% Positivos	48,1	12,5	0,0	66,7	0,0	33,3	0,0	100,0	62,5
	IC 95%	(38,4; 58,0)	(0,3; 52,7)	(0; 97,5)	(29,9; 92,5)	(0; 84,2)	(0,8; 90,6)	(0; 70,8)	(29,2; 100)	(24,5; 91,5)
10-14 anos	N	122	10	1	12	1	3	6	0	3
	% Positivos	57,4	30,0	100,0	33,3	100,0	66,7	50,0	-	100,0
	IC 95%	(48,1; 66,3)	(6,7; 65,2)	(2,5; 100)	(9,9; 65,1)	(2,5; 100)	(9,4; 99,2)	(11,8; 88,2)	-	(29,2; 100)
15-19 anos	N	113	5	3	16	4	2	4	1	5
	% Positivos	70,8	60,0	33,3	56,3	100,0	50,0	75,0	0,0	100,0
	IC 95%	(61,5; 79,0)	(14,7; 94,7)	(0,8; 90,6)	(29,9; 80,2)	(39,8; 100)	(1,3; 98,7)	(19,4; 99,4)	(0; 97,5)	(47,8; 100)
20-24 anos	N	28	2	2	1	1	2	1	0	2
	% Positivos	89,3	100,0	100,0	100,0	100,0	50,0	100,0	-	50,0
	IC 95%	(71,8; 97,7)	(15,8; 100)	(15,8; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(1,3; 98,7)	(2,5; 100)	-	(1,3; 98,7)
25-29 anos	N	46	5	0	6	1	0	3	0	3
	% Positivos	84,8	80,0	-	100,0	0,0	-	66,7	-	100,0
	IC 95%	(71,1; 93,7)	(28,4; 99,5)	-	(54,1; 100)	(0; 97,5)	-	(9,4; 99,2)	-	(29,2; 100)
30-34 anos	N	22	1	1	2	1	0	1	0	0
	% Positivos	63,6	100,0	0,0	0,0	100,0	-	100,0	-	-
	IC 95%	(40,7; 82,8)	(2,5; 100)	(0; 97,5)	(0; 84,2)	(2,5; 100)	-	(2,5; 100)	-	-
35-39 anos	N	22	1	1	3	0	0	1	0	0
	% Positivos	59,1	0,0	100,0	33,3	-	-	100,0	-	-
	IC 95%	(36,4; 79,3)	(0; 97,5)	(2,5; 100)	(0,8; 90,6)	-	-	(2,5; 100)	-	-
40-44 anos	N	30	5	1	4	0	0	2	0	1
	% Positivos	66,7	40,0	0,0	100,0	-	-	100,0	-	0,0
	IC 95%	(47,2; 82,7)	(5,3; 85,3)	(0; 97,5)	(39,8; 100)	-	-	(15,8; 100)	-	(0; 97,5)
45-49 anos	N	19	0	1	7	0	1	0	1	1
	% Positivos	78,9	-	100,0	57,1	-	100,0	-	100,0	100,0
	IC 95%	(54,4; 93,9)	-	(2,5; 100)	(18,4; 90,1)	-	(2,5; 100)	-	(2,5; 100)	(2,5; 100)
50-54 anos	N	16	2	0	3	0	1	0	0	1
	% Positivos	68,8	0,0	-	66,7	-	100,0	-	-	100,0
	IC 95%	(41,3; 89,0)	(0; 84,2)	-	(9,4; 99,2)	-	(2,5; 100)	-	-	(2,5; 100)
55-59 anos	N	13	3	0	1	0	0	1	0	1
	% Positivos	38,5	33,3	-	0,0	-	-	0,0	-	0,0
	IC 95%	(13,9; 68,4)	(0,8; 90,6)	-	(0; 97,5)	-	-	(0; 97,5)	-	(0; 97,5)
60-64 anos	N	12	2	0	1	0	0	0	0	1
	% Positivos	91,7	100,0	-	0,0	-	-	-	-	100,0
	IC 95%	(61,5; 99,8)	(15,8; 100)	-	(0; 97,5)	-	-	-	-	(2,5; 100)
65 e + anos	N	79	2	1	9	1	2	3	1	2
	% Positivos	69,6	50,0	0,0	66,7	0,0	50,0	100,0	100,0	0,0
	IC 95%	(58,2; 79,5)	(1,3; 98,7)	(0; 97,5)	(29,9; 92,5)	(0; 97,5)	(1,3; 98,7)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(0; 84,2)

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
2 0,0 (0; 84,2)	6 50,0 (11,8; 88,2)	18 22,2 (6,4; 47,6)	3 66,7 (9,4; 99,2)	2 100,0 (15,8; 100)	6 66,7 (22,3; 95,7)	2 0,0 (0; 84,2)	6 100,0 (54,1; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	7 28,6 (3,7; 71,0)	2 50,0 (1,3; 98,7)
1 0,0 (0; 97,5)	4 0,0 (0; 60,2)	24 41,7 (22,1; 63,4)	2 0,0 (0; 84,2)	11 45,5 (16,7; 76,6)	4 100,0 (39,8; 100)	11 54,5 (23,4; 83,3)	7 85,7 (42,1; 99,6)	2 100,0 (15,8; 100)	4 50,0 (6,8; 93,2)	1 100,0 (2,5; 100)
3 33,3 (0,8; 90,6)	10 50,0 (18,7; 81,3)	26 57,7 (36,9; 76,6)	5 60,0 (14,7; 94,7)	9 44,4 (13,7; 78,8)	9 55,6 (21,2; 86,3)	10 80,0 (44,4; 97,5)	4 100,0 (39,8; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	5 60,0 (14,7; 94,7)	0 - -
4 50,0 (6,8; 93,2)	3 66,7 (9,4; 99,2)	30 83,3 (65,3; 94,4)	2 50,0 (1,3; 98,7)	7 100,0 (59,0; 100)	7 85,7 (42,1; 99,6)	8 0,0 (0; 36,9)	3 100,0 (29,2; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	6 83,3 (35,9; 99,6)	0 - -
0 - -	0 - -	5 80,0 (28,4; 99,5)	0 - -	4 100,0 (39,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)
0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	9 77,8 (40; 97,2)	1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	0 - -	5 100,0 (47,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	2 50,0 (1,3; 98,7)	1 0,0 (0; 97,5)	4 100,0 (39,8; 100)
0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	5 60,0 (14,7; 94,7)	1 0,0 (0; 97,5)	4 75,0 (19,4; 99,4)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -
2 100,0 (15,8; 100)	0 - -	9 55,6 (21,2; 86,3)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	2 0,0 (0; 84,2)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	8 75,0 (34,9; 96,8)	0 - -	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	2 50,0 (1,3; 98,7)	0 - -	0 - -	3 33,3 (0,8; 90,6)	0 - -
0 - -	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -	0 - -	0 - -	2 50,0 (1,3; 98,7)	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -	2 50,0 (1,3; 98,7)	0 - -	0 - -	2 50,0 (1,3; 98,7)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	3 33,3 (0,8; 90,6)	0 - -	0 - -	0 - -	0 - -	1 0,0 (0; 97,5)	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -	0 - -
0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	0 - -	0 - -	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -
3 66,7 (9,4; 99,2)	5 40,0 (5,3; 85,3)	14 78,6 (49,2; 95,3)	1 100,0 (2,5; 100)	15 73,3 (44,9; 92,2)	3 66,7 (9,4; 99,2)	7 85,7 (42,1; 99,6)	3 66,7 (9,4; 99,2)	3 100,0 (29,2; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	1 100,0 (2,5; 100)

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

Parvovírus B19		Continente	Distrito							
			Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	237	25	4	28	3	3	9	7	10
	% Positivos	15,2	8,0	0,0	25,0	33,3	33,3	11,1	14,3	0,0
	IC 95%	(10,9; 20,4)	(1,0; 26,0)	(0; 60,2)	(10,7; 44,9)	(0,8; 90,6)	(0,8; 90,6)	(0,3; 48,2)	(0,4; 57,9)	(0; 30,8)
5-9 anos	N	238	15	5	18	5	5	10	5	9
	% Positivos	37,8	13,3	40,0	44,4	20,0	20,0	40,0	40,0	55,6
	IC 95%	(31,6; 44,3)	(1,7; 40,5)	(5,3; 85,3)	(21,5; 69,2)	(0,5; 71,6)	(0,5; 71,6)	(12,2; 73,8)	(5,3; 85,3)	(21,2; 86,3)
10-14 anos	N	263	21	6	23	3	6	12	5	13
	% Positivos	46,8	38,1	66,7	60,9	33,3	66,7	50,0	20,0	69,2
	IC 95%	(40,6; 53,0)	(18,1; 61,6)	(22,3; 95,7)	(38,5; 80,3)	(0,8; 90,6)	(22,3; 95,7)	(21,1; 78,9)	(0,5; 71,6)	(38,6; 90,9)
15-19 anos	N	261	22	6	27	7	6	17	7	13
	% Positivos	56,7	77,3	66,7	51,9	42,9	16,7	58,8	57,1	38,5
	IC 95%	(50,5; 62,8)	(54,6; 92,2)	(22,3; 95,7)	(31,9; 71,3)	(9,9; 81,6)	(0,4; 64,1)	(32,9; 81,6)	(18,4; 90,1)	(13,9; 68,4)
20-24 anos	N	158	15	3	17	2	4	7	3	3
	% Positivos	57,0	53,3	0,0	70,6	50,0	75,0	42,9	33,3	33,3
	IC 95%	(48,9; 64,8)	(26,6; 78,7)	(0; 70,8)	(44,0; 89,7)	(1,3; 98,7)	(19,4; 99,4)	(9,9; 81,6)	(0,8; 90,6)	(0,8; 90,6)
25-29 anos	N	186	18	4	20	5	4	5	2	3
	% Positivos	63,4	50,0	50,0	90,0	60,0	50,0	60,0	50,0	100,0
	IC 95%	(56,1; 70,4)	(26,0; 74,0)	(6,8; 93,2)	(68,3; 98,8)	(14,7; 94,7)	(6,8; 93,2)	(14,7; 94,7)	(1,3; 98,7)	(29,2; 100)
30-34 anos	N	123	11	2	12	3	2	4	2	7
	% Positivos	61,8	45,5	100,0	66,7	0,0	50,0	50,0	50,0	42,9
	IC 95%	(52,6; 70,4)	(16,7; 76,6)	(15,8; 100)	(34,9; 90,1)	(0; 70,8)	(1,3; 98,7)	(6,8; 93,2)	(1,3; 98,7)	(9,9; 81,6)
35-39 anos	N	104	9	4	12	2	3	7	2	4
	% Positivos	64,4	77,8	25,0	58,3	100,0	33,3	57,1	50,0	100,0
	IC 95%	(54,4; 73,6)	(40,0; 97,2)	(0,6; 80,6)	(27,7; 84,8)	(15,8; 100)	(0,8; 90,6)	(18,4; 90,1)	(1,3; 98,7)	(39,8; 100)
40-44 anos	N	110	14	1	16	3	1	4	2	1
	% Positivos	77,3	57,1	100,0	75,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0
	IC 95%	(68,3; 84,7)	(28,9; 82,3)	(2,5; 100)	(47,6; 92,7)	(29,2; 100)	(0; 97,5)	(39,8; 100)	(15,8; 100)	(0; 97,5)
45-49 anos	N	80	6	1	23	1	3	2	2	4
	% Positivos	75,0	33,3	100,0	91,3	100,0	66,7	50,0	50,0	100,0
	IC 95%	(64,1; 84,0)	(4,3; 77,7)	(2,5; 100)	(72,0; 98,9)	(2,5; 100)	(9,4; 99,2)	(1,3; 98,7)	(1,3; 98,7)	(39,8; 100)
50-54 anos	N	87	4	2	17	5	3	3	0	0
	% Positivos	77,0	25,0	50,0	88,2	80,0	66,7	66,7	-	-
	IC 95%	(66,8; 85,4)	(0,6; 80,6)	(1,3; 98,7)	(63,6; 98,5)	(28,4; 99,5)	(9,4; 99,2)	(9,4; 99,2)	-	-
55-59 anos	N	88	8	1	8	0	1	4	4	2
	% Positivos	81,8	87,5	100,0	75,0	-	100,0	75,0	75,0	50,0
	IC 95%	(72,2; 89,2)	(47,3; 99,7)	(2,5; 100)	(34,9; 96,8)	-	(2,5; 100)	(19,4; 99,4)	(19,4; 99,4)	(1,3; 98,7)
60-64 anos	N	77	8	0	6	1	1	6	1	4
	% Positivos	71,4	75,0	-	83,3	100,0	100,0	66,7	100,0	75,0
	IC 95%	(60,0; 81,2)	(34,9; 96,8)	-	(35,9; 99,6)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(22,3; 95,7)	(2,5; 100)	(19,4; 99,4)
65 e + anos	N	324	22	5	44	7	10	13	7	12
	% Positivos	79,9	77,3	60,0	86,4	100,0	70,0	76,9	85,7	66,7
	IC 95%	(75,2; 84,2)	(54,6; 92,2)	(14,7; 94,7)	(72,6; 94,8)	(59,0; 100)	(34,8; 93,3)	(46,2; 95,0)	(42,1; 99,6)	(34,9; 90,1)

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
4	12	45	3	20	16	13	7	6	11	11
25,0	25,0	11,1	0,0	25,0	0,0	7,7	14,3	50,0	0,0	36,4
(0,6; 80,6)	(5,5; 57,2)	(3,7; 24,1)	(0; 70,8)	(8,7; 49,1)	(0; 20,6)	(0,2; 36,0)	(0,4; 57,9)	(11,8; 88,2)	(0; 28,5)	(10,9; 69,2)
5	12	51	2	30	12	24	7	5	12	6
20,0	41,7	33,3	0,0	50,0	33,3	45,8	71,4	40,0	16,7	50,0
(0,5; 71,6)	(15,2; 72,3)	(20,8; 47,9)	(0; 84,2)	(31,3; 68,7)	(9,9; 65,1)	(25,6; 67,2)	(29,0; 96,3)	(5,3; 85,3)	(2,1; 48,4)	(11,8; 88,2)
5	10	56	5	25	12	22	10	10	11	8
60,0	30,0	48,2	60,0	36,0	41,7	45,5	60,0	50,0	18,2	37,5
(14,7; 94,7)	(6,7; 65,2)	(34,7; 62)	(14,7; 94,7)	(18,0; 57,5)	(15,2; 72,3)	(24,4; 67,8)	(26,2; 87,8)	(18,7; 81,3)	(2,3; 51,8)	(8,5; 75,5)
7	15	45	3	24	10	23	6	6	16	1
57,1	60,0	75,6	66,7	54,2	40,0	69,6	33,3	33,3	25,0	0,0
(18,4; 90,1)	(32,3; 83,7)	(60,5; 87,1)	(9,4; 99,2)	(32,8; 74,4)	(12,2; 73,8)	(47,1; 86,8)	(4,3; 77,7)	(4,3; 77,7)	(7,3; 52,4)	(0; 97,5)
0	7	37	2	15	6	16	4	5	8	4
-	71,4	62,2	50,0	66,7	66,7	56,3	50,0	20,0	75,0	0,0
-	(29; 96,3)	(44,8; 77,5)	(1,3; 98,7)	(38,4; 88,2)	(22,3; 95,7)	(29,9; 80,2)	(6,8; 93,2)	(0,5; 71,6)	(34,9; 96,8)	(0; 60,2)
3	11	38	3	22	13	14	5	4	6	6
100,0	81,8	60,5	66,7	63,6	61,5	42,9	60,0	75,0	50,0	50,0
(29,2; 100)	(48,2; 97,7)	(43,4; 76)	(9,4; 99,2)	(40,7; 82,8)	(31,6; 86,1)	(17,7; 71,1)	(14,7; 94,7)	(19,4; 99,4)	(11,8; 88,2)	(11,8; 88,2)
2	4	25	3	20	5	7	5	2	7	0
100,0	50,0	64,0	66,7	75,0	80,0	42,9	80,0	50,0	71,4	-
(15,8; 100)	(6,8; 93,2)	(42,5; 82)	(9,4; 99,2)	(50,9; 91,3)	(28,4; 99,5)	(9,9; 81,6)	(28,4; 99,5)	(1,3; 98,7)	(29,0; 96,3)	-
3	3	19	1	11	3	10	2	5	4	0
100,0	66,7	52,6	100,0	81,8	33,3	70,0	50,0	60,0	75,0	-
(29,2; 100)	(9,4; 99,2)	(28,9; 75,6)	(2,5; 100)	(48,2; 97,7)	(0,8; 90,6)	(34,8; 93,3)	(1,3; 98,7)	(14,7; 94,7)	(19,4; 99,4)	-
1	6	22	0	8	5	15	3	1	7	0
100,0	100,0	81,8	-	62,5	60,0	86,7	100,0	100,0	71,4	-
(2,5; 100)	(54,1; 100)	(59,7; 94,8)	-	(24,5; 91,5)	(14,7; 94,7)	(59,5; 98,3)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(29,0; 96,3)	-
2	1	16	2	5	2	3	3	1	2	1
50,0	100,0	68,8	50,0	100,0	0,0	66,7	100,0	100,0	50,0	100,0
(1,3; 98,7)	(2,5; 100)	(41,3; 89)	(1,3; 98,7)	(47,8; 100)	(0; 84,2)	(9,4; 99,2)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(1,3; 98,7)	(2,5; 100)
2	4	20	0	8	4	8	1	1	5	0
100,0	75,0	70,0	-	87,5	100,0	62,5	100,0	100,0	100,0	-
(15,8; 100)	(19,4; 99,4)	(45,7; 88,1)	-	(47,3; 99,7)	(39,8; 100)	(24,5; 91,5)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(47,8; 100)	-
1	6	13	0	15	10	5	5	5	0	0
100,0	66,7	76,9	-	93,3	80,0	80,0	100,0	80,0	-	-
(2,5; 100)	(22,3; 95,7)	(46,2; 95)	-	(68,1; 99,8)	(44,4; 97,5)	(28,4; 99,5)	(47,8; 100)	(28,4; 99,5)	-	-
1	4	17	3	6	4	5	3	3	4	0
0,0	75,0	70,6	0,0	66,7	75,0	80,0	66,7	66,7	100,0	-
(0; 97,5)	(19,4; 99,4)	(44; 89,7)	(0; 70,8)	(22,3; 95,7)	(19,4; 99,4)	(28,4; 99,5)	(9,4; 99,2)	(9,4; 99,2)	(39,8; 100)	-
6	18	51	6	47	15	23	10	7	18	3
83,3	77,8	76,5	66,7	78,7	80,0	73,9	90,0	100,0	88,9	100,0
(35,9; 99,6)	(52,4; 93,6)	(62,5; 87,2)	(22,3; 95,7)	(64,3; 89,3)	(51,9; 95,7)	(51,6; 89,8)	(55,5; 99,7)	(59,0; 100)	(65,3; 98,6)	(29,2; 100)

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

Vírus citomegalogal		Continente	Distrito							
			Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	188	16	6	26	3	3	12	6	12
	% Positivos	66,5	81,3	66,7	80,8	33,3	100,0	50,0	66,7	75,0
	IC 95%	(59,3; 73,2)	(54,4; 96,0)	(22,3; 95,7)	(60,6; 93,4)	(0,8; 90,6)	(29,2; 100)	(21,1; 78,9)	(22,3; 95,7)	(42,8; 94,5)
5-9 anos	N	258	25	4	28	2	6	11	3	14
	% Positivos	65,1	80,0	75,0	75,0	100,0	83,3	54,5	33,3	64,3
	IC 95%	(59,0; 70,9)	(59,3; 93,2)	(19,4; 99,4)	(55,1; 89,3)	(15,8; 100)	(35,9; 99,6)	(23,4; 83,3)	(0,8; 90,6)	(35,1; 87,2)
10-14 anos	N	276	26	4	28	5	6	15	6	8
	% Positivos	64,9	65,4	100,0	92,9	40,0	33,3	66,7	50,0	75,0
	IC 95%	(58,9; 70,5)	(44,3; 82,8)	(39,8; 100)	(76,5; 99,1)	(5,3; 85,3)	(4,3; 77,7)	(38,4; 88,2)	(11,8; 88,2)	(34,9; 96,8)
15-19 anos	N	216	19	5	26	6	7	11	6	11
	% Positivos	71,3	84,2	80,0	76,9	83,3	57,1	54,5	50,0	54,5
	IC 95%	(64,8; 77,2)	(60,4; 96,6)	(28,4; 99,5)	(56,4; 91,0)	(35,9; 99,6)	(18,4; 90,1)	(23,4; 83,3)	(11,8; 88,2)	(23,4; 83,3)
20-24 anos	N	142	13	1	14	1	2	9	4	6
	% Positivos	74,6	69,2	100,0	78,6	100,0	100,0	88,9	75,0	50,0
	IC 95%	(66,7; 81,6)	(38,6; 90,9)	(2,5; 100)	(49,2; 95,3)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	(51,8; 99,7)	(19,4; 99,4)	(11,8; 88,2)
25-29 anos	N	164	14	4	18	3	4	7	3	4
	% Positivos	71,3	71,4	50,0	88,9	100,0	75,0	42,9	66,7	75,0
	IC 95%	(63,8; 78,1)	(41,9; 91,6)	(6,8; 93,2)	(65,3; 98,6)	(29,2; 100)	(19,4; 99,4)	(9,9; 81,6)	(9,4; 99,2)	(19,4; 99,4)
30-34 anos	N	126	5	1	8	3	1	5	1	6
	% Positivos	77,0	60,0	100,0	75,0	100,0	100,0	80,0	100,0	50,0
	IC 95%	(68,6; 84,0)	(14,7; 94,7)	(2,5; 100)	(34,9; 96,8)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(28,4; 99,5)	(2,5; 100)	(11,8; 88,2)
35-39 anos	N	95	5	2	12	1	4	3	1	5
	% Positivos	82,1	80,0	100,0	91,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(72,9; 89,2)	(28,4; 99,5)	(15,8; 100)	(61,5; 99,8)	(2,5; 100)	(39,8; 100)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(47,8; 100)
40-44 anos	N	87	8	1	14	3	1	5	2	2
	% Positivos	83,9	87,5	100,0	85,7	100,0	100,0	80,0	100,0	100,0
	IC 95%	(74,5; 90,9)	(47,3; 99,7)	(2,5; 100)	(57,2; 98,2)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(28,4; 99,5)	(15,8; 100)	(15,8; 100)
45-49 anos	N	77	9	1	19	1	2	2	2	4
	% Positivos	90,9	88,9	100,0	94,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(82,2; 96,3)	(51,8; 99,7)	(2,5; 100)	(74,0; 99,9)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	(15,8; 100)	(15,8; 100)	(39,8; 100)
50-54 anos	N	75	4	2	9	2	3	5	0	2
	% Positivos	93,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0
	IC 95%	(85,1; 97,8)	(39,8; 100)	(15,8; 100)	(66,4; 100)	(15,8; 100)	(29,2; 100)	(47,8; 100)	-	(15,8; 100)
55-59 anos	N	92	7	1	8	0	2	4	3	2
	% Positivos	93,5	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(86,3; 97,6)	(59,0; 100)	(2,5; 100)	(63,1; 100)	-	(15,8; 100)	(39,8; 100)	(29,2; 100)	(15,8; 100)
60-64 anos	N	77	6	0	6	0	1	8	1	2
	% Positivos	90,9	100,0	-	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(82,2; 96,3)	(54,1; 100)	-	(54,1; 100)	-	(2,5; 100)	(63,1; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)
65 e + anos	N	270	20	5	42	5	6	11	6	12
	% Positivos	95,6	100,0	100,0	90,5	100,0	100,0	100,0	100,0	91,7
	IC 95%	(92,4; 97,7)	(83,2; 100)	(47,8; 100)	(77,4; 97,3)	(47,8; 100)	(54,1; 100)	(71,5; 100)	(54,1; 100)	(61,5; 99,8)

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
3 66,7 (9,4; 99,2)	9 66,7 (29,9; 92,5)	37 62,2 (44,8; 77,5)	3 0,0 (0; 70,8)	3 66,7 (9,4; 99,2)	11 72,7 (39,0; 94,0)	13 61,5 (31,6; 86,1)	5 20,0 (0,5; 71,6)	7 71,4 (29; 96,3)	10 80,0 (44,4; 97,5)	3 33,3 (0,8; 90,6)
4 100,0 (39,8; 100)	14 64,3 (35,1; 87,2)	55 56,4 (42,3; 69,7)	5 80,0 (28,4; 99,5)	17 41,2 (18,4; 67,1)	13 69,2 (38,6; 90,9)	24 62,5 (40,6; 81,2)	12 66,7 (34,9; 90,1)	8 75,0 (34,9; 96,8)	13 61,5 (31,6; 86,1)	0 - -
5 80,0 (28,4; 99,5)	18 44,4 (21,5; 69,2)	67 59,7 (47,0; 71,5)	5 80,0 (28,4; 99,5)	15 60,0 (32,3; 83,7)	18 55,6 (30,8; 78,5)	20 60,0 (36,1; 80,9)	11 54,5 (23,4; 83,3)	8 75,0 (34,9; 96,8)	11 90,9 (58,7; 99,8)	0 - -
7 85,7 (42,1; 99,6)	13 76,9 (46,2; 95,0)	28 60,7 (40,6; 78,5)	3 100,0 (29,2; 100)	8 87,5 (47,3; 99,7)	18 77,8 (52,4; 93,6)	21 52,4 (29,8; 74,3)	6 66,7 (22,3; 95,7)	8 87,5 (47,3; 99,7)	13 84,6 (54,6; 98,1)	0 - -
0 - -	7 42,9 (9,9; 81,6)	38 73,7 (56,9; 86,6)	2 100,0 (15,8; 100)	15 86,7 (59,5; 98,3)	4 75,0 (19,4; 99,4)	13 76,9 (46,2; 95,0)	4 0,0 (0; 60,2)	4 100,0 (39,8; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	0 - -
3 100,0 (29,2; 100)	8 62,5 (24,5; 91,5)	39 59,0 (42,1; 74,4)	1 100,0 (2,5; 100)	25 84,0 (63,9; 95,5)	6 66,7 (22,3; 95,7)	11 72,7 (39,0; 94,0)	3 33,3 (0,8; 90,6)	2 100,0 (15,8; 100)	7 71,4 (29,0; 96,3)	2 100,0 (15,8; 100)
2 100,0 (15,8; 100)	5 80,0 (28,4; 99,5)	35 85,7 (69,7; 95,2)	4 100,0 (39,8; 100)	26 65,4 (44,3; 82,8)	6 66,7 (22,3; 95,7)	6 66,7 (22,3; 95,7)	5 80,0 (28,4; 99,5)	3 66,7 (9,4; 99,2)	4 100,0 (39,8; 100)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	21 66,7 (43; 85,4)	0 - -	17 70,6 (44,0; 89,7)	3 66,7 (9,4; 99,2)	8 87,5 (47,3; 99,7)	2 100,0 (15,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	0 - -
2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	17 82,4 (56,6; 96,2)	0 - -	8 75,0 (34,9; 96,8)	5 100,0 (47,8; 100)	7 57,1 (18,4; 90,1)	3 100,0 (29,2; 100)	2 50,0 (1,3; 98,7)	4 75,0 (19,4; 99,4)	0 - -
2 100,0 (15,8; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	14 92,9 (66,1; 99,8)	1 100,0 (2,5; 100)	6 50,0 (11,8; 88,2)	2 100,0 (15,8; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
2 50,0 (1,3; 98,7)	4 75,0 (19,4; 99,4)	20 95,0 (75,1; 99,9)	0 - -	8 87,5 (47,3; 99,7)	3 100,0 (29,2; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	6 100,0 (54,1; 100)	18 88,9 (65,3; 98,6)	1 100,0 (2,5; 100)	14 85,7 (57,2; 98,2)	8 87,5 (47,3; 99,7)	5 100,0 (47,8; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	4 100,0 (39,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	0 - -
2 100,0 (15,8; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	22 81,8 (59,7; 94,8)	2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	5 80,0 (28,4; 99,5)	7 85,7 (42,1; 99,6)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	0 - -
4 100,0 (39,8; 100)	13 100,0 (75,3; 100)	51 92,2 (81,1; 97,8)	4 100,0 (39,8; 100)	32 90,6 (75,0; 98,0)	12 100,0 (73,5; 100)	18 100,0 (81,5; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	13 100,0 (75,3; 100)	1 100,0 (2,5; 100)

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

Vírus da hepatite A		Continente	Distrito							
			Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	121	12	3	18	2	0	4	2	7
	% Positivos	9,9	25,0	0,0	5,6	0,0	-	25,0	0,0	0,0
	IC 95%	(5,2; 16,7)	(5,5; 57,2)	(0; 70,8)	(0,1; 27,3)	(0; 84,2)	-	(0,6; 80,6)	(0; 84,2)	(0; 41,0)
5-9 anos	N	120	11	1	13	0	2	3	1	4
	% Positivos	20,0	18,2	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0
	IC 95%	(13,3; 28,3)	(2,3; 51,8)	(0; 97,5)	(0; 24,7)	-	(0; 84,2)	(0; 70,8)	(0; 97,5)	(0; 60,2)
10-14 anos	N	121	12	1	7	2	4	5	2	7
	% Positivos	9,9	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0
	IC 95%	(5,2; 16,7)	(2,1; 48,4)	(0; 97,5)	(0; 41,0)	(0; 84,2)	(0; 60,2)	(0,5; 71,6)	(0; 84,2)	(0; 41,0)
15-19 anos	N	159	15	3	20	2	4	7	4	5
	% Positivos	22,6	40,0	33,3	40,0	0,0	25,0	28,6	0,0	40,0
	IC 95%	(16,4; 29,9)	(16,3; 67,7)	(0,8; 90,6)	(19,1; 63,9)	(0; 84,2)	(0,6; 80,6)	(3,7; 71,0)	(0; 60,2)	(5,3; 85,3)
20-24 anos	N	152	15	3	16	2	5	6	3	5
	% Positivos	38,8	33,3	33,3	56,3	50,0	80,0	50,0	33,3	20,0
	IC 95%	(31,0; 47,0)	(11,8; 61,6)	(0,8; 90,6)	(29,9; 80,2)	(1,3; 98,7)	(28,4; 99,5)	(11,8; 88,2)	(0,8; 90,6)	(0,5; 71,6)
25-29 anos	N	168	17	4	14	5	4	9	2	4
	% Positivos	53,6	64,7	25,0	78,6	80,0	50,0	33,3	50,0	50,0
	IC 95%	(45,7; 61,3)	(38,3; 85,8)	(0,6; 80,6)	(49,2; 95,3)	(28,4; 99,5)	(6,8; 93,2)	(7,5; 70,1)	(1,3; 98,7)	(6,8; 93,2)
30-34 anos	N	118	8	2	14	3	1	4	2	6
	% Positivos	59,3	37,5	50,0	92,9	33,3	100,0	50,0	0,0	83,3
	IC 95%	(49,9; 68,3)	(8,5; 75,5)	(1,3; 98,7)	(66,1; 99,8)	(0,8; 90,6)	(2,5; 100)	(6,8; 93,2)	(0; 84,2)	(35,9; 99,6)
35-39 anos	N	100	9	2	17	2	6	4	2	3
	% Positivos	79,0	66,7	50,0	100,0	100,0	66,7	75,0	50,0	100,0
	IC 95%	(69,7; 86,5)	(29,9; 92,5)	(1,3; 98,7)	(80,5; 100)	(15,8; 100)	(22,3; 95,7)	(19,4; 99,4)	(1,3; 98,7)	(29,2; 100)
40-44 anos	N	105	12	2	15	3	2	6	2	1
	% Positivos	90,5	100,0	100,0	93,3	100,0	50,0	100,0	50,0	0,0
	IC 95%	(83,2; 95,3)	(73,5; 100)	(15,8; 100)	(68,1; 99,8)	(29,2; 100)	(1,3; 98,7)	(54,1; 100)	(1,3; 98,7)	(0; 97,5)
45-49 anos	N	65	8	3	17	0	3	1	2	4
	% Positivos	90,8	100,0	66,7	100,0	-	100,0	100,0	100,0	75,0
	IC 95%	(81,0; 96,5)	(63,1; 100)	(9,4; 99,2)	(80,5; 100)	-	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	(19,4; 99,4)
50-54 anos	N	68	3	0	12	4	2	3	0	1
	% Positivos	95,6	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0
	IC 95%	(87,6; 99,1)	(29,2; 100)	-	(73,5; 100)	(39,8; 100)	(15,8; 100)	(29,2; 100)	-	(2,5; 100)
55-59 anos	N	64	3	1	7	0	1	4	0	2
	% Positivos	95,3	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	-	50,0
	IC 95%	(86,9; 99,0)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(59,0; 100)	-	(2,5; 100)	(39,8; 100)	-	(1,3; 98,7)
60-64 anos	N	56	5	0	3	0	1	7	0	3
	% Positivos	98,2	100,0	-	100,0	-	100,0	100,0	-	100,0
	IC 95%	(90,4; 100)	(47,8; 100)	-	(29,2; 100)	-	(2,5; 100)	(59,0; 100)	-	(29,2; 100)
65 e + anos	N	248	14	1	36	3	7	12	4	9
	% Positivos	98,8	100,0	100,0	100,0	100,0	71,4	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(96,5; 99,7)	(76,8; 100)	(2,5; 100)	(90,3; 100)	(29,2; 100)	(29,0; 96,3)	(73,5; 100)	(39,8; 100)	(66,4; 100)

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
3 0,0 (0; 70,8)	10 0,0 (0; 30,8)	21 4,8 (0,1; 23,8)	3 0,0 (0; 70,8)	7 14,3 (0,4; 57,9)	5 20,0 (0,5; 71,6)	3 0,0 (0; 70,8)	4 0,0 (0; 60,2)	7 14,3 (0,4; 57,9)	5 40,0 (5,3; 85,3)	5 20,0 (0,5; 71,6)
3 33,3 (0,8; 90,6)	7 0,0 (0; 41,0)	29 37,9 (20,7; 57,7)	0 - -	14 14,3 (1,8; 42,8)	7 57,1 (18,4; 90,1)	6 16,7 (0,4; 64,1)	7 0,0 (0; 41,0)	4 0,0 (0; 60,2)	5 40,0 (5,3; 85,3)	3 33,3 (0,8; 90,6)
1 0,0 (0; 97,5)	4 0,0 (0; 60,2)	22 13,6 (2,9; 34,9)	4 25,0 (0,6; 80,6)	14 21,4 (4,7; 50,8)	8 0,0 (0; 36,9)	12 8,3 (0,2; 38,5)	4 0,0 (0; 60,2)	5 20,0 (0,5; 71,6)	4 0,0 (0; 60,2)	3 0,0 (0; 70,8)
6 33,3 (4,3; 77,7)	8 0,0 (0; 36,9)	27 25,9 (11,1; 46,3)	2 0,0 (0; 84,2)	14 21,4 (4,7; 50,8)	9 11,1 (0,3; 48,2)	15 6,7 (0,2; 31,9)	4 0,0 (0; 60,2)	6 16,7 (0,4; 64,1)	8 12,5 (0,3; 52,7)	0 - -
0 - -	7 28,6 (3,7; 71,0)	35 25,7 (12,5; 43,3)	3 33,3 (0,8; 90,6)	17 41,2 (18,4; 67,1)	8 37,5 (8,5; 75,5)	12 16,7 (2,1; 48,4)	2 100,0 (15,8; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	5 60,0 (14,7; 94,7)	4 50,0 (6,8; 93,2)
2 50,0 (1,3; 98,7)	9 33,3 (7,5; 70,1)	36 47,2 (30,4; 64,5)	3 33,3 (0,8; 90,6)	22 63,6 (40,7; 82,8)	7 28,6 (3,7; 71,0)	10 20,0 (2,5; 55,6)	5 80,0 (28,4; 99,5)	2 100,0 (15,8; 100)	7 57,1 (18,4; 90,1)	6 83,3 (35,9; 99,6)
1 100,0 (2,5; 100)	3 33,3 (0,8; 90,6)	31 45,2 (27,3; 64,0)	5 40,0 (5,3; 85,3)	16 75,0 (47,6; 92,7)	4 25,0 (0,6; 80,6)	8 50,0 (15,7; 84,3)	3 66,7 (9,4; 99,2)	3 100,0 (29,2; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	0 - -
4 75,0 (19,4; 99,4)	1 100,0 (2,5; 100)	20 80,0 (56,3; 94,3)	1 100,0 (2,5; 100)	10 60,0 (26,2; 87,8)	4 75,0 (19,4; 99,4)	6 66,7 (22,3; 95,7)	3 66,7 (9,4; 99,2)	4 100,0 (39,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -
0 - -	6 83,3 (35,9; 99,6)	20 90,0 (68,3; 98,8)	0 - -	6 100,0 (54,1; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	14 78,6 (49,2; 95,3)	2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	6 100,0 (54,1; 100)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	16 81,3 (54,4; 96,0)	1 100,0 (2,5; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	16 81,3 (54,4; 96,0)	0 - -	8 100,0 (63,1; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)
1 100,0 (2,5; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	14 92,9 (66,1; 99,8)	1 100,0 (2,5; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	8 87,5 (47,3; 99,7)	2 100,0 (15,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -
2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	14 100,0 (76,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
3 100,0 (29,2; 100)	14 100,0 (76,8; 100)	49 100,0 (92,7; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	35 97,1 (85,1; 99,9)	15 100,0 (78,2; 100)	17 100,0 (80,5; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	12 100,0 (73,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

Vírus da hepatite B	anti-HBs	Continente		Distrito							
		N	% Positivos	Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	116		10	2	13	1	3	6	3	6
	% Positivos	69,0		80,0	50,0	69,2	100,0	66,7	100,0	33,3	83,3
	IC 95%	(59,7; 77,2)		(44,4; 97,5)	(1,3; 98,7)	(38,6; 90,9)	(2,5; 100)	(9,4; 99,2)	(54,1; 100)	(0,8; 90,6)	(35,9; 99,6)
5-9 anos	N	130		11	2	7	3	2	3	1	4
	% Positivos	37,7		45,5	50,0	28,6	0,0	0,0	0,0	100,0	25,0
	IC 95%	(29,3; 46,6)		(16,7; 76,6)	(1,3; 98,7)	(3,7; 71,0)	(0; 70,8)	(0; 84,2)	(0; 70,8)	(2,5; 100)	(0,6; 80,6)
10-14 anos	N	137		12	1	12	2	2	7	2	9
	% Positivos	79,6		83,3	100,0	66,7	50,0	50,0	71,4	50,0	88,9
	IC 95%	(71,8; 86,0)		(51,6; 97,9)	(2,5; 100)	(34,9; 90,1)	(1,3; 98,7)	(1,3; 98,7)	(29; 96,3)	(1,3; 98,7)	(51,8; 99,7)
15-19 anos	N	143		10	3	17	1	2	8	2	8
	% Positivos	85,3		100,0	66,7	76,5	100,0	100,0	87,5	50,0	50,0
	IC 95%	(78,4; 90,7)		(69,2; 100)	(9,4; 99,2)	(50,1; 93,2)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	(47,3; 99,7)	(1,3; 98,7)	(15,7; 84,3)
20-24 anos	N	67		7	2	6	0	3	1	0	3
	% Positivos	68,7		42,9	50,0	50,0	-	100,0	0,0	-	100,0
	IC 95%	(56,2; 79,4)		(9,9; 81,6)	(1,3; 98,7)	(11,8; 88,2)	-	(29,2; 100)	(0; 97,5)	-	(29,2; 100)
25-29 anos	N	83		6	0	9	1	1	7	1	5
	% Positivos	41,0		50,0	-	44,4	0,0	0,0	14,3	0,0	40,0
	IC 95%	(30,3; 52,3)		(11,8; 88,2)	-	(13,7; 78,8)	(0; 97,5)	(0; 97,5)	(0,4; 57,9)	(0; 97,5)	(5,3; 85,3)
30-34 anos	N	43		4	0	6	1	1	2	0	2
	% Positivos	24,4		25,0	-	33,3	0,0	0,0	50,0	-	50,0
	IC 95%	(11,8; 38,6)		(0,6; 80,6)	-	(4,3; 77,7)	(0; 97,5)	(0; 97,5)	(1,3; 98,7)	-	(1,3; 98,7)
35-39 anos	N	45		5	3	8	1	1	2	1	2
	% Positivos	0,0		0,0	66,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0
	IC 95%	(0; 7,9)		(0; 52,2)	(9,4; 99,2)	(0; 36,9)	(0; 97,5)	(0; 97,5)	(0; 84,2)	(0; 97,5)	(1,3; 98,7)
40-44 anos	N	41		1	2	3	1	1	2	1	0
	% Positivos	19,5		0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	-
	IC 95%	(8,8; 34,9)		(0; 97,5)	(1,3; 98,7)	(0; 70,8)	(0; 97,5)	(0; 97,5)	(1,3; 98,7)	(0; 97,5)	-
45-49 anos	N	39		5	0	10	1	2	0	0	1
	% Positivos	15,4		20,0	-	30,0	0,0	0,0	-	-	0,0
	IC 95%	(5,9; 30,5)		(0,5; 71,6)	-	(6,7; 65,2)	(0; 97,5)	(0; 84,2)	-	-	(0; 97,5)
50-54 anos	N	36		1	2	8	1	1	4	0	0
	% Positivos	19,4		0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	50,0	-	-
	IC 95%	(8,2; 36,0)		(0; 97,5)	(0; 84,2)	(0; 36,9)	(0; 97,5)	(2,5; 100)	(6,8; 93,2)	-	-
55-59 anos	N	37		3	0	4	0	0	2	2	1
	% Positivos	16,2		0,0	-	0,0	-	-	0,0	0,0	0,0
	IC 95%	(6,2; 32,0)		(0; 70,8)	-	(0; 60,2)	-	-	(0; 84,2)	(0; 84,2)	(0; 97,5)
60-64 anos	N	37		3	0	6	0	1	2	1	1
	% Positivos	16,2		0,0	-	16,7	-	0,0	0,0	100,0	0,0
	IC 95%	(6,2; 32,0)		(0; 70,8)	-	(0,4; 64,1)	-	(0; 97,5)	(0; 84,2)	(2,5; 100)	(0; 97,5)
65 e + anos	N	128		8	4	15	2	2	9	0	0
	% Positivos	13,3		0,0	25,0	33,3	50,0	0,0	22,2	-	-
	IC 95%	(7,9; 20,4)		(0; 36,9)	(0,6; 80,6)	(11,8; 61,6)	(1,3; 98,7)	(0; 84,2)	(2,8; 60,0)	-	-

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
3 33,3 (0,8; 90,6)	4 75,0 (19,4; 99,4)	27 77,8 (57,7; 91,4)	3 100,0 (29,2; 100)	11 54,5 (23,4; 83,3)	6 16,7 (0,4; 64,1)	2 100,0 (15,8; 100)	5 60,0 (14,7; 94,7)	3 66,7 (9,4; 99,2)	2 100,0 (15,8; 100)	6 50,0 (11,8; 88,2)
3 33,3 (0,8; 90,6)	9 33,3 (7,5; 70,1)	26 53,8 (33,4; 73,4)	3 33,3 (0,8; 90,6)	20 30,0 (11,9; 54,3)	8 37,5 (8,5; 75,5)	5 40,0 (5,3; 85,3)	6 33,3 (4,3; 77,7)	4 25,0 (0,6; 80,6)	9 55,6 (21,2; 86,3)	4 25,0 (0,6; 80,6)
5 80,0 (28,4; 99,5)	8 87,5 (47,3; 99,7)	27 81,5 (61,9; 93,7)	2 100,0 (15,8; 100)	12 75,0 (42,8; 94,5)	6 83,3 (35,9; 99,6)	12 91,7 (61,5; 99,8)	4 100,0 (39,8; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	6 83,3 (35,9; 99,6)	4 50,0 (6,8; 93,2)
4 50,0 (6,8; 93,2)	9 88,9 (51,8; 99,7)	29 93,1 (77,2; 99,2)	3 100,0 (29,2; 100)	15 93,3 (68,1; 99,8)	7 100,0 (59,0; 100)	12 83,3 (51,6; 97,9)	4 75,0 (19,4; 99,4)	4 100,0 (39,8; 100)	5 80,0 (28,4; 99,5)	0 - -
0 - -	4 100,0 (39,8; 100)	16 87,5 (61,7; 98,4)	0 - -	6 83,3 (35,9; 99,6)	2 100,0 (15,8; 100)	7 42,9 (9,9; 81,6)	1 0,0 (0; 97,5)	1 100,0 (2,5; 100)	5 40,0 (5,3; 85,3)	3 66,7 (9,4; 99,2)
3 0,0 (0; 70,8)	3 33,3 (0,8; 90,6)	10 60,0 (26,2; 87,8)	2 0,0 (0; 84,2)	12 33,3 (9,9; 65,1)	4 75,0 (19,4; 99,4)	8 50,0 (15,7; 84,3)	2 50,0 (1,3; 98,7)	0 - -	6 50,0 (11,8; 88,2)	3 66,7 (9,4; 99,2)
0 - -	0 - -	10 40,0 (12,2; 73,8)	0 - -	5 40,0 (5,3; 85,3)	1 0,0 (0; 97,5)	3 33,3 (0,8; 90,6)	3 33,3 (0,8; 90,6)	1 0,0 (0; 97,5)	4 25,0 (0,6; 80,6)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	7 28,6 (3,7; 71,0)	0 - -	5 60,0 (14,7; 94,7)	1 100,0 (2,5; 100)	4 0,0 (0; 60,2)	2 50,0 (1,3; 98,7)	0 - -	2 0,0 (0; 84,2)	0 - -
1 0,0 (0; 97,5)	5 0,0 (0; 52,2)	9 44,4 (13,7; 78,8)	0 - -	1 0,0 (0; 97,5)	3 33,3 (0,8; 90,6)	6 16,7 (0,4; 64,1)	1 0,0 (0; 97,5)	2 0,0 (0; 84,2)	2 0,0 (0; 84,2)	0 - -
1 0,0 (0; 97,5)	1 0,0 (0; 97,5)	10 20,0 (2,5; 55,6)	0 - -	1 0,0 (0; 97,5)	1 0,0 (0; 97,5)	3 0,0 (0; 70,8)	2 0,0 (0; 84,2)	1 0,0 (0; 97,5)	0 - -	0 - -
1 0,0 (0; 97,5)	3 0,0 (0; 70,8)	8 25,0 (3,2; 65,1)	0 - -	2 50,0 (1,3; 98,7)	1 0,0 (0; 97,5)	2 50,0 (1,3; 98,7)	0 - -	1 0,0 (0; 97,5)	1 0,0 (0; 97,5)	0 - -
1 0,0 (0; 97,5)	3 0,0 (0; 70,8)	6 50,0 (11,8; 88,2)	0 - -	7 28,6 (3,7; 71,0)	2 0,0 (0; 84,2)	3 0,0 (0; 70,8)	1 0,0 (0; 97,5)	2 50,0 (1,3; 98,7)	0 - -	0 - -
1 0,0 (0; 97,5)	2 0,0 (0; 84,2)	10 30,0 (6,7; 65,2)	2 0,0 (0; 84,2)	0 - -	1 0,0 (0; 97,5)	3 0,0 (0; 70,8)	1 0,0 (0; 97,5)	1 100,0 (2,5; 100)	2 0,0 (0; 84,2)	0 - -
4 25,0 (0,6; 80,6)	7 14,3 (0,4; 57,9)	26 7,7 (0,9; 25,1)	2 0,0 (0; 84,2)	20 10,0 (1,2; 31,7)	8 0,0 (0; 36,9)	7 0,0 (0; 41,0)	6 16,7 (0,4; 64,1)	4 0,0 (0; 60,2)	4 25,0 (0,6; 80,6)	0 - -

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

Vírus da hepatite B anti-HBc	Continente		Distrito							
			Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	108	9	2	13	1	2	5	3	6
	% Positivos	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	IC 95%	(0; 3,4)	(0; 33,6)	(0; 84,2)	(0; 24,7)	(0; 97,5)	(0; 84,2)	(0; 52,2)	(0; 70,8)	(0; 45,9)
5-9 anos	N	124	11	2	7	3	2	3	1	3
	% Positivos	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	IC 95%	(0; 4,4)	(0; 28,5)	(0; 84,2)	(0; 41,0)	(0; 70,8)	(0; 84,2)	(0; 70,8)	(0; 97,5)	(0; 70,8)
10-14 anos	N	129	11	1	12	2	2	6	2	9
	% Positivos	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	IC 95%	(0; 4,2)	(0; 28,5)	(0; 97,5)	(0; 26,5)	(0; 84,2)	(0; 84,2)	(0; 45,9)	(0; 84,2)	(0; 33,6)
15-19 anos	N	138	10	3	17	1	1	8	2	8
	% Positivos	2,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	IC 95%	(0,8; 7,3)	(0; 30,8)	(0; 70,8)	(0; 19,5)	(0; 97,5)	(0; 97,5)	(0; 36,9)	(0; 84,2)	(0; 36,9)
20-24 anos	N	68	7	2	6	0	3	1	0	3
	% Positivos	2,9	0,0	0,0	16,7	-	0,0	0,0	-	0,0
	IC 95%	(0,4; 10,2)	(0; 41,0)	(0; 84,2)	(0,4; 64,1)	-	(0; 70,8)	(0; 97,5)	-	(0; 70,8)
25-29 anos	N	83	6	0	9	1	1	7	1	5
	% Positivos	3,6	0,0	-	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0
	IC 95%	(0,8; 10,2)	(0; 45,9)	-	(0; 33,6)	(0; 97,5)	(2,5; 100)	(0; 41,0)	(0; 97,5)	(0; 52,2)
30-34 anos	N	43	4	0	6	1	1	2	0	2
	% Positivos	2,3	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0
	IC 95%	(0,1; 12,3)	(0; 60,2)	-	(0; 45,9)	(0; 97,5)	(0; 97,5)	(0; 84,2)	-	(0; 84,2)
35-39 anos	N	44	5	3	8	1	1	2	1	2
	% Positivos	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	IC 95%	(0; 8,0)	(0; 52,2)	(0; 70,8)	(0; 36,9)	(0; 97,5)	(0; 97,5)	(0; 84,2)	(0; 97,5)	(0; 84,2)
40-44 anos	N	40	1	2	3	1	1	2	1	0
	% Positivos	7,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	-
	IC 95%	(1,6; 20,4)	(0; 97,5)	(0; 84,2)	(0; 70,8)	(0; 97,5)	(0; 97,5)	(1,3; 98,7)	(0; 97,5)	-
45-49 anos	N	39	5	0	10	1	2	0	0	1
	% Positivos	10,3	0,0	-	40,0	0,0	0,0	-	-	0,0
	IC 95%	(2,9; 24,2)	(0; 52,2)	-	(12,2; 73,8)	(0; 97,5)	(0; 84,2)	-	-	(0; 97,5)
50-54 anos	N	36	1	2	8	1	1	4	0	0
	% Positivos	13,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	-	-
	IC 95%	(4,7; 29,5)	(0; 97,5)	(0; 84,2)	(0; 36,9)	(0; 97,5)	(0; 97,5)	(6,8; 93,2)	-	-
55-59 anos	N	37	3	0	4	0	0	2	2	1
	% Positivos	10,8	0,0	-	0,0	-	-	0,0	0,0	0,0
	IC 95%	(3,0; 25,4)	(0; 70,8)	-	(0; 60,2)	-	-	(0; 84,2)	(0; 84,2)	(0; 97,5)
60-64 anos	N	37	3	0	6	0	1	2	1	1
	% Positivos	10,8	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	100,0	0,0
	IC 95%	(3,0; 25,4)	(0; 70,8)	-	(0; 45,9)	-	(0; 97,5)	(0; 84,2)	(2,5; 100)	(0; 97,5)
65 e + anos	N	125	8	4	15	2	2	9	0	0
	% Positivos	15,2	12,5	25,0	26,7	50,0	0,0	0,0	-	-
	IC 95%	(9,4; 22,7)	(0,3; 52,7)	(0,6; 80,6)	(7,8; 55,1)	(1,3; 98,7)	(0; 84,2)	(0; 33,6)	-	-

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
3 0,0 (0; 70,8)	4 0,0 (0; 60,2)	25 0,0 (0; 13,7)	2 0,0 (0; 84,2)	10 0,0 (0; 30,8)	6 0,0 (0; 45,9)	2 0,0 (0; 84,2)	5 0,0 (0; 52,2)	3 0,0 (0; 70,8)	2 0,0 (0; 84,2)	5 0,0 (0; 52,2)
3 0,0 (0; 70,8)	9 0,0 (0; 33,6)	25 0,0 (0; 13,7)	3 0,0 (0; 70,8)	17 0,0 (0; 19,5)	8 12,5 (0,3; 52,7)	5 0,0 (0; 52,2)	6 0,0 (0; 45,9)	4 0,0 (0; 60,2)	9 0,0 (0; 33,6)	3 0,0 (0; 70,8)
5 0,0 (0; 52,2)	8 0,0 (0; 36,9)	26 3,8 (0,1; 19,6)	2 0,0 (0; 84,2)	10 0,0 (0; 30,8)	6 0,0 (0; 45,9)	11 0,0 (0; 28,5)	4 0,0 (0; 60,2)	4 0,0 (0; 60,2)	6 0,0 (0; 45,9)	2 0,0 (0; 84,2)
4 0,0 (0; 60,2)	9 0,0 (0; 33,6)	28 3,6 (0,1; 18,3)	3 0,0 (0; 70,8)	13 7,7 (0,2; 36)	7 28,6 (3,7; 71)	11 0,0 (0; 28,5)	4 0,0 (0; 60,2)	4 0,0 (0; 60,2)	5 0,0 (0; 52,2)	0 - -
0 - -	4 0,0 (0; 60,2)	16 6,3 (0,2; 30,2)	1 0,0 (0; 97,5)	6 0,0 (0; 45,9)	2 0,0 (0; 84,2)	7 0,0 (0; 41,0)	1 0,0 (0; 97,5)	1 0,0 (0; 97,5)	5 0,0 (0; 52,2)	3 0,0 (0; 70,8)
3 0,0 (0; 70,8)	3 0,0 (0; 70,8)	10 10,0 (0,3; 44,5)	2 0,0 (0; 84,2)	12 8,3 (0,2; 38,5)	4 0,0 (0; 60,2)	8 0,0 (0; 36,9)	2 0,0 (0; 84,2)	0 - -	6 0,0 (0; 45,9)	3 0,0 (0; 70,8)
0 - -	0 - -	10 0,0 (0; 30,8)	0 - -	5 0,0 (0; 52,2)	1 0,0 (0; 97,5)	3 0,0 (0; 70,8)	3 0,0 (0; 70,8)	1 0,0 (0; 97,5)	4 25,0 (0,6; 80,6)	0 - -
1 0,0 (0; 97,5)	0 - -	6 0,0 (0; 45,9)	0 - -	5 0,0 (0; 52,2)	1 0,0 (0; 97,5)	4 0,0 (0; 60,2)	2 0,0 (0; 84,2)	0 - -	2 0,0 (0; 84,2)	0 - -
1 0,0 (0; 97,5)	5 0,0 (0; 52,2)	8 12,5 (0,3; 52,7)	0 - -	1 0,0 (0; 97,5)	3 0,0 (0; 70,8)	6 16,7 (0,4; 64,1)	1 0,0 (0; 97,5)	2 0,0 (0; 84,2)	2 0,0 (0; 84,2)	0 - -
1 0,0 (0; 97,5)	1 0,0 (0; 97,5)	10 0,0 (0; 30,8)	0 - -	1 0,0 (0; 97,5)	1 0,0 (0; 97,5)	3 0,0 (0; 70,8)	2 0,0 (0; 84,2)	1 0,0 (0; 97,5)	0 - -	0 - -
1 0,0 (0; 97,5)	3 0,0 (0; 70,8)	8 25,0 (3,2; 65,1)	0 - -	2 0,0 (0; 84,2)	1 0,0 (0; 97,5)	2 50,0 (1,3; 98,7)	0 - -	1 0,0 (0; 97,5)	1 0,0 (0; 97,5)	0 - -
1 0,0 (0; 97,5)	3 0,0 (0; 70,8)	6 50,0 (11,8; 88,2)	0 - -	7 14,3 (0,4; 57,9)	2 0,0 (0; 84,2)	3 0,0 (0; 70,8)	1 0,0 (0; 97,5)	2 0,0 (0; 84,2)	0 - -	0 - -
1 0,0 (0; 97,5)	2 0,0 (0; 84,2)	10 20,0 (2,5; 55,6)	2 0,0 (0; 84,2)	0 - -	1 0,0 (0; 97,5)	3 0,0 (0; 70,8)	1 0,0 (0; 97,5)	1 100,0 (2,5; 100)	2 0,0 (0; 84,2)	0 - -
4 0,0 (0; 60,2)	7 28,6 (3,7; 71)	24 20,8 (7,1; 42,2)	2 0,0 (0; 84,2)	19 10,5 (1,3; 33,1)	8 0,0 (0; 36,9)	7 0,0 (0; 41,0)	6 0,0 (0; 45,9)	4 25,0 (0,6; 80,6)	4 50,0 (6,8; 93,2)	0 - -

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

Vírus da parotidite epidémica		Continente	Distrito							
			Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	271	26	6	40	3	4	11	4	14
	% Positivos	74,5	80,0	83,3	82,5	66,7	100,0	45,5	75,0	92,9
	IC 95%	(68,9; 79,6)	(60,6; 93,4)	(35,9; 99,6)	(67,2; 92,7)	(9,4; 99,2)	(39,8; 100)	(16,7; 76,6)	(19,4; 99,4)	(66,1; 99,8)
5-9 anos	N	314	24	4	28	5	7	6	4	13
	% Positivos	78,7	66,7	100,0	82,1	60,0	100,0	100,0	75,0	84,6
	IC 95%	(73,7; 83,1)	(44,7; 84,4)	(39,8; 100)	(63,1; 93,9)	(14,7; 94,7)	(59,0; 100)	(54,1; 100)	(19,4; 99,4)	(54,6; 98,1)
10-14 anos	N	289	23	6	31	3	6	13	4	12
	% Positivos	83,0	87,0	83,3	90,3	66,7	83,3	69,2	75,0	83,3
	IC 95%	(78,2; 87,2)	(66,4; 97,2)	(35,9; 99,6)	(74,2; 98,0)	(9,4; 99,2)	(35,9; 99,6)	(38,6; 90,9)	(19,4; 99,4)	(51,6; 97,9)
15-19 anos	N	259	23	6	32	3	7	10	6	11
	% Positivos	78,8	82,6	83,3	81,3	100,0	57,1	90,0	100,0	72,7
	IC 95%	(73,3; 83,6)	(61,2; 95,0)	(35,9; 99,6)	(63,6; 92,8)	(29,2; 100)	(18,4; 90,1)	(55,5; 99,7)	(54,1; 100)	(39,0; 94,0)
20-24 anos	N	68	6	0	8	1	2	3	2	3
	% Positivos	83,8	83,3	-	100,0	100,0	50,0	66,7	50,0	66,7
	IC 95%	(72,9; 91,6)	(35,9; 99,6)	-	(63,1; 100)	(2,5; 100)	(1,3; 98,7)	(9,4; 99,2)	(1,3; 98,7)	(9,4; 99,2)
25-29 anos	N	78	11	1	6	2	2	2	1	6
	% Positivos	87,2	100,0	0,0	100,0	100,0	50,0	100,0	0,0	83,3
	IC 95%	(77,7; 93,7)	(71,5; 100)	(0; 97,5)	(54,1; 100)	(15,8; 100)	(1,3; 98,7)	(15,8; 100)	(0; 97,5)	(35,9; 99,6)
30-34 anos	N	55	5	0	8	0	1	0	1	1
	% Positivos	83,6	80,0	-	75,0	-	100,0	-	100,0	100,0
	IC 95%	(71,2; 92,2)	(28,4; 99,5)	-	(34,9; 96,8)	-	(2,5; 100)	-	(2,5; 100)	(2,5; 100)
35-39 anos	N	40	2	0	5	0	3	3	0	3
	% Positivos	87,5	100,0	-	100,0	-	100,0	66,7	-	66,7
	IC 95%	(73,2; 95,8)	(15,8; 100)	-	(47,8; 100)	-	(29,2; 100)	(9,4; 99,2)	-	(9,4; 99,2)
40-44 anos	N	47	6	1	6	1	0	3	2	0
	% Positivos	74,5	83,3	100,0	83,3	100,0	-	66,7	100,0	-
	IC 95%	(59,7; 86,1)	(35,9; 99,6)	(2,5; 100)	(35,9; 99,6)	(2,5; 100)	-	(9,4; 99,2)	(15,8; 100)	-
45-49 anos	N	32	2	0	11	1	1	0	1	1
	% Positivos	87,5	50,0	-	90,9	100,0	100,0	-	100,0	0,0
	IC 95%	(71,0; 96,5)	(1,3; 98,7)	-	(58,7; 99,8)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	-	(2,5; 100)	(0; 97,5)
50-54 anos	N	31	1	1	5	1	0	1	0	0
	% Positivos	93,5	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	-	-
	IC 95%	(78,6; 99,2)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(47,8; 100)	(2,5; 100)	-	(2,5; 100)	-	-
55-59 anos	N	34	2	0	4	0	0	0	2	2
	% Positivos	91,2	50,0	-	100,0	-	-	-	50,0	100,0
	IC 95%	(76,3; 98,1)	(1,3; 98,7)	-	(39,8; 100)	-	-	-	(1,3; 98,7)	(15,8; 100)
60-64 anos	N	37	6	0	2	0	0	1	0	0
	% Positivos	89,2	100,0	-	100,0	-	-	100,0	-	-
	IC 95%	(74,6; 97,0)	(54,1; 100)	-	(15,8; 100)	-	-	(2,5; 100)	-	-
65 e + anos	N	144	8	4	22	1	3	8	1	6
	% Positivos	88,2	87,5	100,0	95,5	100,0	66,7	62,5	100,0	83,3
	IC 95%	(81,8; 93,0)	(47,3; 99,7)	(39,8; 100)	(77,2; 99,9)	(2,5; 100)	(9,4; 99,2)	(24,5; 91,5)	(2,5; 100)	(35,9; 99,6)

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
3	13	47	4	19	19	13	7	13	14	11
100,0	69,2	61,7	50,0	73,7	84,2	76,9	85,7	61,5	71,4	81,8
(29,2; 100)	(38,6; 90,9)	(46,4; 75,5)	(6,8; 93,2)	(48,8; 90,9)	(60,4; 96,6)	(46,2; 95,0)	(42,1; 99,6)	(31,6; 86,1)	(41,9; 91,6)	(48,2; 97,7)
5	19	60	6	46	20	25	9	7	16	10
80,0	89,5	76,7	50,0	69,6	80,0	80,0	100,0	85,7	75,0	90,0
(28,4; 99,5)	(66,9; 98,7)	(64,0; 86,6)	(11,8; 88,2)	(54,2; 82,3)	(56,3; 94,3)	(59,3; 93,2)	(66,4; 100)	(42,1; 99,6)	(47,6; 92,7)	(55,5; 99,7)
5	16	52	6	31	15	24	8	10	13	11
60,0	81,3	84,6	100,0	83,9	80,0	83,3	100,0	50,0	92,3	81,8
(14,7; 94,7)	(54,4; 96,0)	(71,9; 93,1)	(54,1; 100)	(66,3; 94,5)	(51,9; 95,7)	(62,6; 95,3)	(63,1; 100)	(18,7; 81,3)	(64,0; 99,8)	(48,2; 97,7)
7	16	42	3	21	16	22	9	8	16	1
71,4	81,3	81,0	100,0	90,5	68,8	63,6	66,7	50,0	93,8	0,0
(29,0; 96,3)	(54,4; 96,0)	(65,9; 91,4)	(29,2; 100)	(69,6; 98,8)	(41,3; 89,0)	(40,7; 82,8)	(29,9; 92,5)	(15,7; 84,3)	(69,8; 99,8)	(0; 97,5)
0	4	18	0	5	2	5	2	3	1	3
-	100,0	77,8	-	100,0	100,0	80,0	100,0	66,7	100,0	100,0
-	(39,8; 100)	(52,4; 93,6)	-	(47,8; 100)	(15,8; 100)	(28,4; 99,5)	(15,8; 100)	(9,4; 99,2)	(2,5; 100)	(29,2; 100)
3	3	15	2	8	1	4	2	2	4	3
100,0	66,7	86,7	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	66,7
(29,2; 100)	(9,4; 99,2)	(59,5; 98,3)	(15,8; 100)	(63,1; 100)	(2,5; 100)	(39,8; 100)	(0; 84,2)	(15,8; 100)	(39,8; 100)	(9,4; 99,2)
0	1	16	1	7	2	3	4	1	4	0
-	100,0	81,3	100,0	85,7	50,0	100,0	100,0	100,0	75,0	-
-	(2,5; 100)	(54,4; 96,0)	(2,5; 100)	(42,1; 99,6)	(1,3; 98,7)	(29,2; 100)	(39,8; 100)	(2,5; 100)	(19,4; 99,4)	-
1	1	5	1	6	2	1	2	3	2	0
100,0	100,0	100,0	100,0	83,3	100,0	100,0	100,0	66,7	50,0	-
(2,5; 100)	(2,5; 100)	(47,8; 100)	(2,5; 100)	(35,9; 99,6)	(15,8; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	(9,4; 99,2)	(1,3; 98,7)	-
1	3	8	0	4	3	4	3	0	2	0
100,0	66,7	75,0	-	75,0	66,7	75,0	0,0	-	100,0	-
(2,5; 100)	(9,4; 99,2)	(34,9; 96,8)	-	(19,4; 99,4)	(9,4; 99,2)	(19,4; 99,4)	(0; 70,8)	-	(15,8; 100)	-
1	0	6	1	1	1	4	0	0	1	0
100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	75,0	-	-	100,0	-
(2,5; 100)	-	(54,1; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(19,4; 99,4)	-	-	(2,5; 100)	-
0	1	9	0	3	2	3	1	1	2	0
-	100,0	88,9	-	100,0	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	-
-	(2,5; 100)	(51,8; 99,7)	-	(29,2; 100)	(15,8; 100)	(29,2; 100)	(0; 97,5)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	-
1	2	7	0	5	3	3	1	1	1	0
100,0	100,0	100,0	-	80,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-
(2,5; 100)	(15,8; 100)	(59,0; 100)	-	(28,4; 99,5)	(29,2; 100)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	-
1	3	13	1	1	3	2	1	0	3	0
100,0	66,7	92,3	100,0	100,0	66,7	50,0	100,0	-	100,0	-
(2,5; 100)	(9,4; 99,2)	(64,0; 99,8)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(9,4; 99,2)	(1,3; 98,7)	(2,5; 100)	-	(29,2; 100)	-
2	7	26	4	18	11	10	1	6	5	1
100,0	100,0	96,2	75,0	88,9	100,0	70,0	100,0	83,3	60,0	100,0
(15,8; 100)	(59,0; 100)	(80,4; 99,9)	(19,4; 99,4)	(65,3; 98,6)	(71,5; 100)	(34,8; 93,3)	(2,5; 100)	(35,9; 99,6)	(14,7; 94,7)	(2,5; 100)

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

Vírus da poliomielite 1		Continente	Distrito							
			Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	159	14	1	23	0	2	7	2	8
	% Positivos	93,1	100,0	100,0	91,3	-	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(88,0; 96,5)	(76,8; 100)	(2,5; 100)	(72,0; 98,9)	-	(15,8; 100)	(59,0; 100)	(15,8; 100)	(63,1; 100)
5-9 anos	N	135	8	1	13	3	4	2	3	6
	% Positivos	99,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(95,9; 100)	(63,1; 100)	(2,5; 100)	(75,3; 100)	(29,2; 100)	(39,8; 100)	(15,8; 100)	(29,2; 100)	(54,1; 100)
10-14 anos	N	136	10	1	12	1	3	5	0	3
	% Positivos	93,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	80,0	-	33,3
	IC 95%	(87,8; 96,9)	(69,2; 100)	(2,5; 100)	(73,5; 100)	(2,5; 100)	(29,2; 100)	(28,4; 99,5)	-	(0,8; 90,6)
15-19 anos	N	136	6	4	17	4	2	5	1	7
	% Positivos	91,2	100,0	100,0	88,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(85,1; 95,4)	(54,1; 100)	(39,8; 100)	(63,6; 98,5)	(39,8; 100)	(15,8; 100)	(47,8; 100)	(2,5; 100)	(59,0; 100)
20-24 anos	N	60	5	2	5	1	3	3	0	5
	% Positivos	98,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0
	IC 95%	(91,1; 100)	(47,8; 100)	(15,8; 100)	(47,8; 100)	(2,5; 100)	(29,2; 100)	(29,2; 100)	-	(47,8; 100)
25-29 anos	N	92	10	1	10	3	0	4	0	2
	% Positivos	90,2	100,0	100,0	70,0	100,0	-	50,0	-	100,0
	IC 95%	(82,2; 95,4)	(69,2; 100)	(2,5; 100)	(34,8; 93,3)	(29,2; 100)	-	(6,8; 93,2)	-	(15,8; 100)
30-34 anos	N	43	4	1	4	1	1	1	0	0
	% Positivos	86,0	75,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-
	IC 95%	(72,1; 94,7)	(19,4; 99,4)	(2,5; 100)	(39,8; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	-	-
35-39 anos	N	44	1	1	7	0	0	2	0	3
	% Positivos	86,4	100,0	100,0	85,7	-	-	100,0	-	100,0
	IC 95%	(72,6; 94,8)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(42,1; 99,6)	-	-	(15,8; 100)	-	(29,2; 100)
40-44 anos	N	59	8	2	8	0	0	3	1	1
	% Positivos	89,8	87,5	100,0	87,5	-	-	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(79,2; 96,2)	(47,3; 99,7)	(15,8; 100)	(47,3; 99,7)	-	-	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)
45-49 anos	N	36	3	1	11	0	2	1	2	1
	% Positivos	83,3	100,0	100,0	81,8	-	50,0	100,0	50,0	100,0
	IC 95%	(67,2; 93,6)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(48,2; 97,7)	-	(1,3; 98,7)	(2,5; 100)	(1,3; 98,7)	(2,5; 100)
50-54 anos	N	37	2	1	7	0	1	2	0	1
	% Positivos	89,2	100,0	100,0	85,7	-	100,0	100,0	-	100,0
	IC 95%	(74,6; 97,0)	(15,8; 100)	(2,5; 100)	(42,1; 99,6)	-	(2,5; 100)	(15,8; 100)	-	(2,5; 100)
55-59 anos	N	29	4	0	2	0	0	3	0	1
	% Positivos	86,2	100,0	-	100,0	-	-	100,0	-	100,0
	IC 95%	(68,3; 96,1)	(39,8; 100)	-	(15,8; 100)	-	-	(29,2; 100)	-	(2,5; 100)
60-64 anos	N	26	3	0	2	1	1	1	0	1
	% Positivos	96,2	100,0	-	100,0	100,0	0,0	100,0	-	100,0
	IC 95%	(80,4; 99,9)	(29,2; 100)	-	(15,8; 100)	(2,5; 100)	(0; 97,5)	(2,5; 100)	-	(2,5; 100)
65 e + anos	N	141	4	2	14	2	6	5	3	3
	% Positivos	86,5	100,0	50,0	85,7	100,0	83,3	100,0	66,7	100,0
	IC 95%	(79,8; 91,7)	(39,8; 100)	(1,3; 98,7)	(57,2; 98,2)	(15,8; 100)	(35,9; 99,6)	(47,8; 100)	(9,4; 99,2)	(29,2; 100)

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
1 0,0 (0; 97,5)	10 90,0 (55,5; 99,7)	29 93,1 (77,2; 99,2)	3 66,7 (9,4; 99,2)	13 100,0 (75,3; 100)	10 90,0 (55,5; 99,7)	12 91,7 (61,5; 99,8)	6 100,0 (54,1; 100)	5 80,0 (28,4; 99,5)	6 100,0 (54,1; 100)	7 85,7 (42,1; 99,6)
1 100,0 (2,5; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	28 96,4 (81,7; 99,9)	2 100,0 (15,8; 100)	21 100,0 (83,9; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	13 100,0 (75,3; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	6 100,0 (54,1; 100)	4 100,0 (39,8; 100)
3 66,7 (9,4; 99,2)	10 90,0 (55,5; 99,7)	30 96,7 (82,8; 99,9)	5 100,0 (47,8; 100)	14 92,9 (66,1; 99,8)	10 100,0 (69,2; 100)	12 91,7 (61,5; 99,8)	4 75,0 (19,4; 99,4)	5 80,0 (28,4; 99,5)	5 100,0 (47,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)
5 60,0 (14,7; 94,7)	3 100,0 (29,2; 100)	32 93,8 (79,2; 99,2)	2 50,0 (1,3; 98,7)	17 88,2 (63,6; 98,5)	7 100,0 (59,0; 100)	9 77,8 (40,0; 97,2)	4 100,0 (39,8; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	6 100,0 (54,1; 100)	1 100,0 (2,5; 100)
0 - -	0 - -	16 100,0 (79,4; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	7 85,7 (42,1; 99,6)	2 100,0 (15,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)
3 100,0 (29,2; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	18 94,4 (72,7; 99,9)	1 100,0 (2,5; 100)	14 92,9 (66,1; 99,8)	2 100,0 (15,8; 100)	9 100,0 (66,4; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	2 100,0 (15,8; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	4 100,0 (39,8; 100)
2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	8 87,5 (47,3; 99,7)	1 0,0 (0; 97,5)	3 66,7 (9,4; 99,2)	2 100,0 (15,8; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	3 66,7 (9,4; 99,2)	0 - -
2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	15 93,3 (68,1; 99,8)	1 0,0 (0; 97,5)	2 50,0 (1,3; 98,7)	2 100,0 (15,8; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	1 100,0 (2,5; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	12 100,0 (73,5; 100)	0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	6 83,3 (35,9; 99,6)	2 50,0 (1,3; 98,7)	2 100,0 (15,8; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	0 - -
0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	8 87,5 (47,3; 99,7)	0 - -	0 - -	0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	2 50,0 (1,3; 98,7)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)
2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	0 - -	4 75,0 (19,4; 99,4)	1 0,0 (0; 97,5)	4 75,0 (19,4; 99,4)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)
1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	0 - -	4 75,0 (19,4; 99,4)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	2 0,0 (0; 84,2)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -
7 85,7 (42,1; 99,6)	7 85,7 (42,1; 99,6)	27 85,2 (66,3; 95,8)	2 50,0 (1,3; 98,7)	22 95,5 (77,2; 99,9)	7 100,0 (59,0; 100)	12 75,0 (42,8; 94,5)	5 60,0 (14,7; 94,7)	6 100,0 (54,1; 100)	5 80,0 (28,4; 99,5)	2 100,0 (15,8; 100)

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

Vírus da poliomielite 2		Continente	Distrito							
			Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	159	14	1	23	0	2	7	2	8
	% Positivos	98,7	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(95,5; 99,8)	(76,8; 100)	(2,5; 100)	(85,2; 100)	-	(15,8; 100)	(59,0; 100)	(15,8; 100)	(63,1; 100)
5-9 anos	N	135	8	1	13	3	4	2	3	6
	% Positivos	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(97,3; 100)	(63,1; 100)	(2,5; 100)	(75,3; 100)	(29,2; 100)	(39,8; 100)	(15,8; 100)	(29,2; 100)	(54,1; 100)
10-14 anos	N	136	10	1	12	1	3	5	0	3
	% Positivos	95,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	80,0	-	100,0
	IC 95%	(90,6; 98,4)	(69,2; 100)	(2,5; 100)	(73,5; 100)	(2,5; 100)	(29,2; 100)	(28,4; 99,5)	-	(29,2; 100)
15-19 anos	N	136	6	4	17	4	2	5	1	7
	% Positivos	95,6	100,0	100,0	88,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(90,6; 98,4)	(54,1; 100)	(39,8; 100)	(63,6; 98,5)	(39,8; 100)	(15,8; 100)	(47,8; 100)	(2,5; 100)	(59,0; 100)
20-24 anos	N	60	5	2	5	1	3	3	0	5
	% Positivos	98,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	66,7	-	100,0
	IC 95%	(91,1; 100)	(47,8; 100)	(15,8; 100)	(47,8; 100)	(2,5; 100)	(29,2; 100)	(9,4; 99,2)	-	(47,8; 100)
25-29 anos	N	92	10	1	10	3	0	4	0	2
	% Positivos	98,9	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	-	100,0
	IC 95%	(94,1; 100)	(69,2; 100)	(2,5; 100)	(69,2; 100)	(29,2; 100)	-	(39,8; 100)	-	(15,8; 100)
30-34 anos	N	43	4	1	4	1	1	1	0	0
	% Positivos	97,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-
	IC 95%	(87,7; 99,9)	(39,8; 100)	(2,5; 100)	(39,8; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	-	-
35-39 anos	N	44	1	1	7	0	0	2	0	3
	% Positivos	95,5	100,0	100,0	85,7	-	-	100,0	-	100,0
	IC 95%	(84,5; 99,4)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(42,1; 99,6)	-	-	(15,8; 100)	-	(29,2; 100)
40-44 anos	N	59	8	2	8	0	0	3	1	1
	% Positivos	93,2	100,0	100,0	87,5	-	-	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(83,5; 98,1)	(63,1; 100)	(15,8; 100)	(47,3; 99,7)	-	-	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)
45-49 anos	N	36	3	1	11	0	2	1	2	1
	% Positivos	86,1	100,0	100,0	81,8	-	50,0	100,0	50,0	100,0
	IC 95%	(70,5; 95,3)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(48,2; 97,7)	-	(1,3; 98,7)	(2,5; 100)	(1,3; 98,7)	(2,5; 100)
50-54 anos	N	37	2	1	7	0	1	2	0	1
	% Positivos	81,1	100,0	0,0	85,7	-	100,0	50,0	-	0,0
	IC 95%	(64,8; 92,0)	(15,8; 100)	(0; 97,5)	(42,1; 99,6)	-	(2,5; 100)	(1,3; 98,7)	-	(0; 97,5)
55-59 anos	N	29	4	0	2	0	0	3	0	1
	% Positivos	79,3	75,0	-	50,0	-	-	33,3	-	100,0
	IC 95%	(60,3; 92,0)	(19,4; 99,4)	-	(1,3; 98,7)	-	-	(0,8; 90,6)	-	(2,5; 100)
60-64 anos	N	26	3	0	2	1	1	1	0	1
	% Positivos	80,8	100,0	-	100,0	100,0	100,0	0,0	-	100,0
	IC 95%	(60,6; 93,4)	(29,2; 100)	-	(15,8; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(0; 97,5)	-	(2,5; 100)
65 e + anos	N	141	4	2	14	2	6	5	3	3
	% Positivos	85,8	100,0	50,0	78,6	100,0	66,7	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(78,9; 91,1)	(39,8; 100)	(1,3; 98,7)	(49,2; 95,3)	(15,8; 100)	(22,3; 95,7)	(47,8; 100)	(29,2; 100)	(29,2; 100)

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
1 100,0 (2,5; 100)	10 100,0 (69,2; 100)	29 96,6 (82,2; 99,9)	3 100,0 (29,2; 100)	13 100,0 (75,3; 100)	10 100,0 (69,2; 100)	12 91,7 (61,5; 99,8)	6 100,0 (54,1; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	6 100,0 (54,1; 100)	7 100,0 (59,0; 100)
1 100,0 (2,5; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	28 100,0 (87,7; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	21 100,0 (83,9; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	13 100,0 (75,3; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	6 100,0 (54,1; 100)	4 100,0 (39,8; 100)
3 100,0 (29,2; 100)	10 100,0 (69,2; 100)	30 90,0 (73,5; 97,9)	5 100,0 (47,8; 100)	14 85,7 (57,2; 98,2)	10 100,0 (69,2; 100)	12 100,0 (73,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)
5 80,0 (28,4; 99,5)	3 100,0 (29,2; 100)	32 93,8 (79,2; 99,2)	2 100,0 (15,8; 100)	17 100,0 (80,5; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	9 88,9 (51,8; 99,7)	4 100,0 (39,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	6 100,0 (54,1; 100)	1 100,0 (2,5; 100)
0 - -	0 - -	16 100,0 (79,4; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)
3 66,7 (9,4; 99,2)	2 100,0 (15,8; 100)	18 100,0 (81,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	14 100,0 (76,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	9 100,0 (66,4; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	4 100,0 (39,8; 100)
2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	3 100,0 (29,2; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -
2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	15 100,0 (78,2; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	12 100,0 (73,5; 100)	0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	6 83,3 (35,9; 99,6)	2 100,0 (15,8; 100)	2 50,0 (1,3; 98,7)	4 100,0 (39,8; 100)	0 - -
0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	0 - -	0 - -	0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	2 50,0 (1,3; 98,7)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)
2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	5 40,0 (5,3; 85,3)	0 - -	4 100,0 (39,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)
1 0,0 (0; 97,5)	1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	0 - -	4 75,0 (19,4; 99,4)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	7 71,4 (29,0; 96,3)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	2 50,0 (1,3; 98,7)	1 100,0 (2,5; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -
7 85,7 (42,1; 99,6)	7 71,4 (29,0; 96,3)	27 85,2 (66,3; 95,8)	2 100,0 (15,8; 100)	22 86,4 (65,1; 97,1)	7 85,7 (42,1; 99,6)	12 91,7 (61,5; 99,8)	5 80,0 (28,4; 99,5)	6 83,3 (35,9; 99,6)	5 80,0 (28,4; 99,5)	2 100,0 (15,8; 100)

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

Vírus da poliomielite 3		Continente	Distrito							
			Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	159	14	1	23	0	2	7	2	8
	% Positivos	84,9	92,9	100,0	69,6	-	100,0	86,7	100,0	87,5
	IC 95%	(78,4; 90,1)	(66,1; 99,8)	(2,5; 100)	(47,1; 86,8)	-	(15,8; 100)	(42,1; 99,6)	(15,8; 100)	(47,3; 99,7)
5-9 anos	N	135	8	1	13	3	4	2	3	6
	% Positivos	83,7	75,0	0,0	76,9	66,7	100,0	50,0	100,0	66,7
	IC 95%	(76,4; 89,5)	(34,9; 96,8)	(0; 97,5)	(46,2; 95,0)	(9,4; 99,2)	(39,8; 100)	(1,3; 98,7)	(29,2; 100)	(22,3; 95,7)
10-14 anos	N	136	10	1	12	1	3	5	0	3
	% Positivos	68,4	80,0	100,0	50,0	100,0	100,0	60,0	-	100,0
	IC 95%	(59,9; 76,1)	(44,4; 97,5)	(2,5; 100)	(21,1; 78,9)	(2,5; 100)	(29,2; 100)	(14,7; 94,7)	-	(29,2; 100)
15-19 anos	N	136	6	4	17	4	2	5	1	7
	% Positivos	56,6	66,7	50,0	47,1	25,0	100,0	100,0	0,0	85,7
	IC 95%	(47,9; 65,1)	(22,3; 95,7)	(6,8; 93,2)	(23,0; 72,2)	(0,6; 80,6)	(15,8; 100)	(47,8; 100)	(0; 97,5)	(42,1; 99,6)
20-24 anos	N	60	5	2	5	1	3	3	0	5
	% Positivos	73,3	80,0	100,0	60,0	100,0	66,7	66,7	-	80,0
	IC 95%	(60,3; 83,9)	(28,4; 99,5)	(15,8; 100)	(14,7; 94,7)	(2,5; 100)	(9,4; 99,2)	(9,4; 99,2)	-	(28,4; 99,5)
25-29 anos	N	92	10	1	10	3	0	4	0	2
	% Positivos	72,8	70,0	0,0	80,0	66,7	-	50,0	-	100,0
	IC 95%	(62,6; 81,6)	(34,8; 93,3)	(0; 97,5)	(44,4; 97,5)	(9,4; 99,2)	-	(6,8; 93,2)	-	(15,8; 100)
30-34 anos	N	43	4	1	4	1	1	1	0	0
	% Positivos	79,1	75,0	100,0	100,0	0,0	0,0	100,0	-	-
	IC 95%	(64,0; 90,0)	(19,4; 99,4)	(2,5; 100)	(39,8; 100)	(0; 97,5)	(0; 97,5)	(2,5; 100)	-	-
35-39 anos	N	44	1	1	7	0	0	2	0	3
	% Positivos	63,6	100,0	0,0	42,9	-	-	50,0	-	100,0
	IC 95%	(47,8; 77,6)	(2,5; 100)	(0; 97,5)	(9,9; 81,6)	-	-	(1,3; 98,7)	-	(29,2; 100)
40-44 anos	N	59	8	2	8	0	0	3	1	1
	% Positivos	74,6	87,5	50,0	75,0	-	-	0,0	100,0	100,0
	IC 95%	(61,6; 85,0)	(47,3; 99,7)	(1,3; 98,7)	(34,9; 96,8)	-	-	(0; 70,8)	(2,5; 100)	(2,5; 100)
45-49 anos	N	36	3	1	11	0	2	1	2	1
	% Positivos	86,1	100,0	100,0	72,7	-	100,0	0,0	100,0	100,0
	IC 95%	(70,5; 95,3)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(39,0; 94,0)	-	(15,8; 100)	(0; 97,5)	(15,8; 100)	(2,5; 100)
50-54 anos	N	37	2	1	7	0	1	2	0	1
	% Positivos	73,0	50,0	0,0	42,9	-	100,0	100,0	-	0,0
	IC 95%	(55,9; 86,2)	(1,3; 98,7)	(0; 97,5)	(9,9; 81,6)	-	(2,5; 100)	(15,8; 100)	-	(0; 97,5)
55-59 anos	N	29	4	0	2	0	0	3	0	1
	% Positivos	79,3	100,0	-	50,0	-	-	33,3	-	100,0
	IC 95%	(60,3; 92,0)	(39,8; 100)	-	(1,3; 98,7)	-	-	(0,8; 90,6)	-	(2,5; 100)
60-64 anos	N	26	3	0	2	1	1	1	0	1
	% Positivos	84,6	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	-	0,0
	IC 95%	(65,1; 95,6)	(29,2; 100)	-	(15,8; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	-	(0; 97,5)
65 e + anos	N	141	4	2	14	2	6	5	3	3
	% Positivos	80,1	75,0	100,0	85,7	100,0	100,0	80,0	100,0	100,0
	IC 95%	(72,6; 86,4)	(19,4; 99,4)	(15,8; 100)	(57,2; 98,2)	(15,8; 100)	(54,1; 100)	(28,4; 99,5)	(29,2; 100)	(29,2; 100)

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
1 100,0 (2,5; 100)	10 80,0 (44,4; 97,5)	29 86,2 (68,3; 96,1)	3 66,7 (9,4; 99,2)	13 100,0 (75,3; 100)	10 80,0 (44,4; 97,5)	12 91,7 (61,5; 99,8)	6 83,3 (35,9; 99,6)	5 100,0 (47,8; 100)	6 100,0 (54,1; 100)	7 57,1 (18,4; 90,1)
1 100,0 (2,5; 100)	7 85,7 (42,1; 99,6)	28 85,7 (67,3; 96,0)	2 100,0 (15,8; 100)	21 95,2 (76,2; 99,9)	4 75,0 (19,4; 99,4)	13 76,9 (46,2; 95,0)	7 71,4 (29,0; 96,3)	2 100,0 (15,8; 100)	6 100,0 (54,1; 100)	4 100,0 (39,8; 100)
3 66,7 (9,4; 99,2)	10 80,0 (44,4; 97,5)	30 53,3 (34,3; 71,7)	5 60,0 (14,7; 94,7)	14 92,9 (66,1; 99,8)	10 60,0 (26,2; 87,8)	12 75,0 (42,8; 94,5)	4 75,0 (19,4; 99,4)	5 60,0 (14,7; 94,7)	5 60,0 (14,7; 94,7)	3 66,7 (9,4; 99,2)
5 40,0 (5,3; 85,3)	3 66,7 (9,4; 99,2)	32 65,6 (46,8; 81,4)	2 0,0 (0; 84,2)	17 47,1 (23,0; 72,2)	7 85,7 (42,1; 99,6)	9 55,6 (21,2; 86,3)	4 75,0 (19,4; 99,4)	4 0,0 (0; 60,2)	6 33,3 (4,3; 77,7)	1 0,0 (0; 97,5)
0 - -	0 - -	16 56,3 (29,9; 80,2)	1 100,0 (2,5; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	2 50,0 (1,3; 98,7)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	2 50,0 (1,3; 98,7)
3 66,7 (9,4; 99,2)	2 50,0 (1,3; 98,7)	18 61,1 (35,7; 82,7)	1 100,0 (2,5; 100)	14 92,9 (66,1; 99,8)	2 100,0 (15,8; 100)	9 77,8 (40,0; 97,2)	4 50,0 (6,8; 93,2)	2 100,0 (15,8; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	4 75,0 (19,4; 99,4)
2 100,0 (15,8; 100)	2 50,0 (1,3; 98,7)	8 62,5 (24,5; 91,5)	1 100,0 (2,5; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	3 100,0 (29,2; 100)	2 50,0 (1,3; 98,7)	1 100,0 (2,5; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -
2 50,0 (1,3; 98,7)	1 100,0 (2,5; 100)	15 60,0 (32,3; 83,7)	1 0,0 (0; 97,5)	2 100,0 (15,8; 100)	2 50,0 (1,3; 98,7)	4 100,0 (39,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	12 83,3 (51,6; 97,9)	0 - -	2 50,0 (1,3; 98,7)	3 100,0 (29,2; 100)	6 83,3 (35,9; 99,6)	2 50,0 (1,3; 98,7)	2 50,0 (1,3; 98,7)	4 50,0 (6,8; 93,2)	0 - -
0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	8 87,5 (47,3; 99,7)	0 - -	0 - -	0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)
2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	5 80,0 (28,4; 99,5)	0 - -	4 75,0 (19,4; 99,4)	1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	1 100,0 (2,5; 100)
1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	4 50,0 (6,8; 93,2)	0 - -	4 75,0 (19,4; 99,4)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	7 71,4 (29,0; 96,3)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -
7 71,4 (29,0; 96,3)	7 85,7 (42,1; 99,6)	27 81,5 (61,9; 93,7)	2 100,0 (15,8; 100)	22 68,2 (45,1; 86,1)	7 71,4 (29,0; 96,3)	12 75,0 (42,8; 94,5)	5 60,0 (14,7; 94,7)	6 66,7 (22,3; 95,7)	5 100,0 (47,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

Vírus da rubéola		Continente	Distrito							
			Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	270	28	5	34	3	5	13	6	14
	% Positivos	94,8	96,4	100,0	100,0	100,0	100,0	84,6	100,0	100,0
	IC 95%	(91,5; 97,1)	(81,7; 99,9)	(47,8; 100)	(89,7; 100)	(29,2; 100)	(47,8; 100)	(54,6; 98,1)	(54,1; 100)	(76,8; 100)
5-9 anos	N	296	16	6	34	5	7	8	4	12
	% Positivos	95,3	100,0	100,0	94,1	100,0	100,0	100,0	100,0	91,7
	IC 95%	(92,2; 97,4)	(79,4; 100)	(54,1; 100)	(80,3; 99,3)	(47,8; 100)	(59,0; 100)	(63,1; 100)	(39,8; 100)	(61,5; 99,8)
10-14 anos	N	298	22	5	33	4	6	12	4	11
	% Positivos	96,0	95,5	100,0	97,0	100,0	100,0	100,0	75,0	81,8
	IC 95%	(93,1; 97,9)	(77,2; 99,9)	(47,8; 100)	(84,2; 99,9)	(39,8; 100)	(54,1; 100)	(73,5; 100)	(19,4; 99,4)	(48,2; 97,7)
15-19 anos	N	242	16	7	32	5	6	16	5	10
	% Positivos	96,3	100,0	100,0	90,6	80,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(93,1; 98,3)	(79,4; 100)	(59,0; 100)	(75,0; 98,0)	(28,4; 99,5)	(54,1; 100)	(79,4; 100)	(47,8; 100)	(69,2; 100)
20-24 anos	N	28	2	2	1	1	2	1	0	2
	% Positivos	92,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0
	IC 95%	(76,5; 99,1)	(15,8; 100)	(15,8; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	(2,5; 100)	-	(15,8; 100)
25-29 anos	N	44	5	0	6	1	0	3	0	2
	% Positivos	95,5	100,0	-	83,3	100,0	-	100,0	-	100,0
	IC 95%	(84,5; 99,4)	(47,8; 100)	-	(35,9; 99,6)	(2,5; 100)	-	(29,2; 100)	-	(15,8; 100)
30-34 anos	N	21	1	1	2	1	0	1	0	0
	% Positivos	95,2	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	-	-
	IC 95%	(76,2; 99,9)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	(2,5; 100)	-	(2,5; 100)	-	-
35-39 anos	N	22	1	1	3	0	0	1	0	0
	% Positivos	95,5	100,0	100,0	100,0	-	-	100,0	-	-
	IC 95%	(77,2; 99,9)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(29,2; 100)	-	-	(2,5; 100)	-	-
40-44 anos	N	30	5	1	4	0	0	2	0	1
	% Positivos	96,7	100,0	100,0	100,0	-	-	100,0	-	100,0
	IC 95%	(82,8; 99,9)	(47,8; 100)	(2,5; 100)	(39,8; 100)	-	-	(15,8; 100)	-	(2,5; 100)
45-49 anos	N	19	0	1	7	0	1	0	1	1
	% Positivos	100,0	-	100,0	100,0	-	100,0	-	100,0	100,0
	IC 95%	(82,4; 100)	-	(2,5; 100)	(59,0; 100)	-	(2,5; 100)	-	(2,5; 100)	(2,5; 100)
50-54 anos	N	16	2	0	3	0	1	0	0	1
	% Positivos	100,0	100,0	-	100,0	-	100,0	-	-	100,0
	IC 95%	(79,4; 100)	(15,8; 100)	-	(29,2; 100)	-	(2,5; 100)	-	-	(2,5; 100)
55-59 anos	N	13	3	0	1	0	0	1	0	1
	% Positivos	92,3	100,0	-	100,0	-	-	0,0	-	100,0
	IC 95%	(64,0; 99,8)	(29,2; 100)	-	(2,5; 100)	-	-	(0; 97,5)	-	(2,5; 100)
60-64 anos	N	13	2	0	1	0	0	0	0	1
	% Positivos	92,3	100,0	-	100,0	-	-	-	-	100,0
	IC 95%	(64,0; 99,8)	(15,8; 100)	-	(2,5; 100)	-	-	-	-	(2,5; 100)
65 e + anos	N	79	2	1	9	1	2	3	1	2
	% Positivos	94,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	66,7	100,0	100,0
	IC 95%	(87,5; 98,6)	(15,8; 100)	(2,5; 100)	(66,4; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	(9,4; 99,2)	(2,5; 100)	(15,8; 100)

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
3	15	48	5	20	17	14	7	10	13	10
100,0	100,0	87,5	80,0	95,0	100,0	92,9	100,0	80,0	100,0	100,0
(29,2; 100)	(78,2; 100)	(74,8; 95,3)	(28,4; 99,5)	(75,1; 99,9)	(80,5; 100)	(66,1; 99,8)	(59,0; 100)	(44,4; 97,5)	(75,3; 100)	(69,2; 100)
4	16	61	5	43	16	26	9	5	11	8
100,0	93,8	95,1	80,0	100,0	93,8	88,5	88,9	100,0	100,0	87,5
(39,8; 100)	(69,8; 99,8)	(86,3; 99,0)	(28,4; 99,5)	(91,8; 100)	(69,8; 99,8)	(69,8; 97,6)	(51,8; 99,7)	(47,8; 100)	(71,5; 100)	(47,3; 99,7)
6	17	64	7	31	18	24	8	11	9	6
100,0	100,0	95,3	85,7	93,5	94,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
(54,1; 100)	(80,5; 100)	(86,9; 99,0)	(42,1; 99,6)	(78,6; 99,2)	(72,7; 99,9)	(85,8; 100)	(63,1; 100)	(71,5; 100)	(66,4; 100)	(54,1; 100)
6	10	40	4	22	14	20	9	5	14	1
100,0	100,0	92,5	100,0	95,5	100,0	100,0	100,0	100,0	92,9	100,0
(54,1; 100)	(69,2; 100)	(79,6; 98,4)	(39,8; 100)	(77,2; 99,9)	(76,8; 100)	(83,2; 100)	(66,4; 100)	(47,8; 100)	(66,1; 99,8)	(2,5; 100)
0	0	5	0	4	2	1	1	1	1	2
-	-	80,0	-	100,0	50,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
-	-	(28,4; 99,5)	-	(39,8; 100)	(1,3; 98,7)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)
0	1	9	1	3	0	5	1	2	1	4
-	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	0,0	100
-	(2,5; 100)	(66,4; 100)	(2,5; 100)	(29,2; 100)	-	(47,8; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	(0; 97,5)	(39,8; 100)
0	1	4	1	4	0	1	1	1	2	0
-	0,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	-
-	(0; 97,5)	(39,8; 100)	(2,5; 100)	(39,8; 100)	-	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	-
2	0	9	0	1	0	2	1	0	1	0
100,0	-	100,0	-	100,0	-	50,0	100,0	-	100,0	-
(15,8; 100)	-	(66,4; 100)	-	(2,5; 100)	-	(1,3; 98,7)	(2,5; 100)	-	(2,5; 100)	-
0	3	8	0	0	1	2	0	0	3	0
-	66,7	100,0	-	-	100,0	100,0	-	-	100,0	-
-	(9,4; 99,2)	(63,1; 100)	-	-	(2,5; 100)	(15,8; 100)	-	-	(29,2; 100)	-
0	0	3	0	0	0	2	2	0	1	0
-	-	100,0	-	-	-	100,0	100,0	-	100,0	-
-	-	(29,2; 100)	-	-	-	(15,8; 100)	(15,8; 100)	-	(2,5; 100)	-
1	1	1	0	2	0	2	0	0	2	0
100,0	100,0	100,0	-	100,0	-	100,0	-	-	100,0	-
(2,5; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	-	(15,8; 100)	-	(15,8; 100)	-	-	(15,8; 100)	-
1	0	3	0	0	0	0	1	2	0	0
100,0	-	100,0	-	-	-	-	100,0	100,0	-	-
(2,5; 100)	-	(29,2; 100)	-	-	-	-	(2,5; 100)	(15,8; 100)	-	-
0	1	4	0	1	0	0	0	0	3	0
-	100,0	75,0	-	100,0	-	-	-	-	100,0	-
-	(2,5; 100)	(19,4; 99,4)	-	(2,5; 100)	-	-	-	-	(29,2; 100)	-
3	4	15	1	15	3	7	3	3	3	1
100,0	100,0	93,3	100,0	86,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
(29,2; 100)	(39,8; 100)	(68,1; 99,8)	(2,5; 100)	(59,5; 98,3)	(29,2; 100)	(59,0; 100)	(29,2; 100)	(29,2; 100)	(29,2; 100)	(2,5; 100)

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

Vírus do sarampo		Continente	Distrito							
			Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	128	16	2	11	2	2	3	3	3
	% Positivos	91,4	100,0	100,0	100,0	100,0	50,0	66,7	100,0	100,0
	IC 95%	(85,1; 95,6)	(79,4; 100)	(15,8; 100)	(71,5; 100)	(15,8; 100)	(1,3; 98,7)	(9,4; 99,2)	(29,2; 100)	(29,2; 100)
5-9 anos	N	149	11	1	9	4	4	5	3	6
	% Positivos	94,6	100,0	100,0	88,9	100,0	100,0	80,0	100,0	83,3
	IC 95%	(89,7; 97,7)	(71,5; 100)	(2,5; 100)	(51,8; 99,7)	(39,8; 100)	(39,8; 100)	(28,4; 99,5)	(29,2; 100)	(35,9; 99,6)
10-14 anos	N	149	13	2	12	2	3	4	2	7
	% Positivos	96,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(91,4; 98,5)	(75,3; 100)	(15,8; 100)	(73,5; 100)	(15,8; 100)	(29,2; 100)	(39,8; 100)	(15,8; 100)	(59,0; 100)
15-19 anos	N	141	10	3	16	4	2	9	6	5
	% Positivos	97,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	83,3	100,0
	IC 95%	(93,9; 99,6)	(69,2; 100)	(29,2; 100)	(79,4; 100)	(39,8; 100)	(15,8; 100)	(66,4; 100)	(35,9; 99,6)	(47,8; 100)
20-24 anos	N	29	4	1	3	0	1	1	0	0
	% Positivos	86,2	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	-	-
	IC 95%	(68,3; 96,1)	(39,8; 100)	(2,5; 100)	(29,2; 100)	-	(2,5; 100)	(2,5; 100)	-	-
25-29 anos	N	47	3	0	5	2	1	1	0	1
	% Positivos	97,9	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	-	100,0
	IC 95%	(88,7; 99,9)	(29,2; 100)	-	(47,8; 100)	(15,8; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	-	(2,5; 100)
30-34 anos	N	30	3	0	1	2	2	2	1	0
	% Positivos	93,3	100,0	-	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-
	IC 95%	(77,9; 99,2)	(29,2; 100)	-	(0; 97,5)	(15,8; 100)	(15,8; 100)	(15,8; 100)	(2,5; 100)	-
35-39 anos	N	26	1	1	2	0	0	0	0	3
	% Positivos	96,2	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	100,0
	IC 95%	(80,4; 99,9)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	-	-	-	-	(29,2; 100)
40-44 anos	N	21	3	1	2	0	0	0	0	0
	% Positivos	95,2	100,0	100,0	50,0	-	-	-	-	-
	IC 95%	(76,2; 99,9)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(1,3; 98,7)	-	-	-	-	-
45-49 anos	N	15	0	0	5	0	1	0	0	1
	% Positivos	100,0	-	-	100,0	-	100,0	-	-	100,0
	IC 95%	(78,2; 100)	-	-	(47,8; 100)	-	(2,5; 100)	-	-	(2,5; 100)
50-54 anos	N	14	0	0	6	0	0	1	0	0
	% Positivos	92,9	-	-	83,3	-	-	100,0	-	-
	IC 95%	(66,1; 99,8)	-	-	(35,9; 99,6)	-	-	(2,5; 100)	-	-
55-59 anos	N	21	1	0	0	0	0	2	2	0
	% Positivos	100,0	100,0	-	-	-	-	100,0	100,0	-
	IC 95%	(83,9; 100)	(2,5; 100)	-	-	-	-	(15,8; 100)	(15,8; 100)	-
60-64 anos	N	15	1	0	0	1	0	1	0	0
	% Positivos	100,0	100,0	-	-	100,0	-	100,0	-	-
	IC 95%	(78,2; 100)	(2,5; 100)	-	-	(2,5; 100)	-	(2,5; 100)	-	-
65 e + anos	N	66	5	0	8	2	2	3	1	3
	% Positivos	95,5	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(87,3; 99,1)	(47,8; 100)	-	(63,1; 100)	(15,8; 100)	(15,8; 100)	(29,2; 100)	(2,5; 100)	(29,2; 100)

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
2 50,0 (1,3; 98,7)	5 80,0 (28,4; 99,5)	27 92,6 (75,7; 99,1)	1 100,0 (2,5; 100)	10 100,0 (69,2; 100)	10 60,0 (26,2; 87,8)	11 90,9 (58,7; 99,8)	5 100,0 (47,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	7 100,0 (59,0; 100)
4 75,0 (19,4; 99,4)	7 85,7 (42,1; 99,6)	27 100,0 (87,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	19 100,0 (82,4; 100)	7 85,7 (42,1; 99,6)	17 100,0 (80,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	11 100,0 (71,5; 100)	4 50,0 (6,8; 93,2)
4 100,0 (39,8; 100)	6 100,0 (54,1; 100)	36 94,4 (81,3; 99,3)	4 100,0 (39,8; 100)	12 100,0 (73,5; 100)	6 83,3 (35,9; 99,6)	12 91,7 (61,5; 99,8)	6 100,0 (54,1; 100)	5 100,0 (47,8; 100)	7 85,7 (42,1; 99,6)	6 100,0 (54,1; 100)
5 100,0 (47,8; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	26 100,0 (86,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	16 100,0 (79,4; 100)	7 85,7 (42,1; 99,6)	7 100,0 (59,0; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	10 100,0 (69,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)
0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	5 20,0 (0,5; 71,6)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)
1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	13 100,0 (75,3; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	5 80,0 (28,4; 99,5)	1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	6 100,0 (54,1; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -
0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	4 75,0 (19,4; 99,4)	0 - -	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
0 - -	0 - -	6 100,0 (54,1; 100)	0 - -	4 100,0 (39,8; 100)	0 - -	4 100,0 (39,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	0 - -	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	0 - -	0 - -
0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	0 - -	0 - -	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	4 100,0 (39,8; 100)	0 - -	5 100,0 (47,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -	0 - -
0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	15 100,0 (78,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	8 62,5 (24,5; 91,5)	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -

Anexo III

Quadro II — Distribuição dos indivíduos com resultado positivo por grupo etário e distrito de residência

Vírus da varicela-zoster		Continente	Distrito							
			Aveiro	Beja	Braga	Bragança	Castelo Branco	Coimbra	Évora	Faro
2-4 anos	N	140	14	2	13	2	3	5	4	6
	% Positivos	42,9	28,6	50,0	61,5	100,0	0,0	40,0	50,0	50,0
	IC 95%	(34,5; 51,5)	(8,4; 58,1)	(1,3; 98,7)	(31,6; 86,1)	(15,8; 100)	(0; 70,8)	(5,3; 85,3)	(6,8; 93,2)	(11,8; 88,2)
5-9 anos	N	154	9	2	14	4	3	4	1	7
	% Positivos	82,5	66,7	100,0	85,7	100,0	33,3	100,0	100,0	85,7
	IC 95%	(75,5; 88,1)	(29,9; 92,5)	(15,8; 100)	(57,2; 98,2)	(39,8; 100)	(0,8; 90,6)	(39,8; 100)	(2,5; 100)	(42,1; 99,6)
10-14 anos	N	135	9	3	12	2	4	4	3	5
	% Positivos	84,4	77,8	100,0	91,7	100,0	75,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(77,2; 90,1)	(40; 97,2)	(29,2; 100)	(61,5; 99,8)	(15,8; 100)	(19,4; 99,4)	(39,8; 100)	(29,2; 100)	(47,8; 100)
15-19 anos	N	155	8	2	22	0	4	8	1	7
	% Positivos	94,2	100,0	100,0	86,4	-	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(89,3; 97,3)	(63,1; 100)	(15,8; 100)	(65,1; 97,1)	-	(39,8; 100)	(63,1; 100)	(2,5; 100)	(59,0; 100)
20-24 anos	N	54	8	2	3	0	2	2	1	1
	% Positivos	94,4	100,0	100,0	100,0	-	100,0	50,0	100,0	100,0
	IC 95%	(84,6; 98,8)	(63,1; 100)	(15,8; 100)	(29,2; 100)	-	(15,8; 100)	(1,3; 98,7)	(2,5; 100)	(2,5; 100)
25-29 anos	N	76	6	2	5	0	1	3	0	1
	% Positivos	96,1	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	-	100,0
	IC 95%	(88,9; 99,2)	(54,1; 100)	(15,8; 100)	(47,8; 100)	-	(2,5; 100)	(29,2; 100)	-	(2,5; 100)
30-34 anos	N	57	2	0	7	0	1	3	0	3
	% Positivos	96,5	100,0	-	85,7	-	100,0	100,0	-	100,0
	IC 95%	(87,9; 99,6)	(15,8; 100)	-	(42,1; 99,6)	-	(2,5; 100)	(29,2; 100)	-	(29,2; 100)
35-39 anos	N	35	4	1	5	0	1	1	0	2
	% Positivos	94,3	75,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	-	100,0
	IC 95%	(80,8; 99,3)	(19,4; 99,4)	(2,5; 100)	(47,8; 100)	-	(2,5; 100)	(2,5; 100)	-	(15,8; 100)
40-44 anos	N	42	3	0	6	2	0	2	1	1
	% Positivos	97,6	100,0	-	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(87,4; 99,9)	(29,2; 100)	-	(54,1; 100)	(15,8; 100)	-	(15,8; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)
45-49 anos	N	37	6	2	11	0	1	0	0	2
	% Positivos	97,3	100,0	100,0	90,9	-	100,0	-	-	100,0
	IC 95%	(85,8; 99,9)	(54,1; 100)	(15,8; 100)	(58,7; 99,8)	-	(2,5; 100)	-	-	(15,8; 100)
50-54 anos	N	32	2	1	5	1	1	2	0	0
	% Positivos	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-
	IC 95%	(89,1; 100)	(15,8; 100)	(2,5; 100)	(47,8; 100)	(2,5; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)	-	-
55-59 anos	N	43	5	0	3	0	1	2	2	0
	% Positivos	97,7	100,0	-	100,0	-	100,0	100,0	100,0	-
	IC 95%	(87,7; 99,9)	(47,8; 100)	-	(29,2; 100)	-	(2,5; 100)	(15,8; 100)	(15,8; 100)	-
60-64 anos	N	44	5	0	2	0	0	4	1	2
	% Positivos	95,5	80,0	-	50,0	-	-	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(84,5; 99,4)	(28,4; 99,5)	-	(1,3; 98,7)	-	-	(39,8; 100)	(2,5; 100)	(15,8; 100)
65 e + anos	N	153	9	4	22	2	3	9	3	6
	% Positivos	99,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	IC 95%	(96,4; 100)	(66,4; 100)	(39,8; 100)	(84,6; 100)	(15,8; 100)	(29,2; 100)	(66,4; 100)	(29,2; 100)	(54,1; 100)

Distrito										Desconhecido
Guarda	Leiria	Lisboa	Portalegre	Porto	Santarém	Setúbal	Viana do Castelo	Vila Real	Viseu	
4 50,0 (6,8; 93,2)	6 33,3 (4,3; 77,7)	26 50,0 (29,9; 70,1)	3 33,3 (0,8; 90,6)	12 50,0 (21,1; 78,9)	8 50,0 (15,7; 84,3)	14 100,0 (76,8; 100)	3 33,3 (0,8; 90,6)	3 33,3 (0,8; 90,6)	4 25,0 (0,6; 80,6)	8 75,0 (34,9; 96,8)
3 100,0 (29,2; 100)	7 85,7 (42,1; 99,6)	24 83,3 (62,6; 95,3)	5 80,0 (28,4; 99,5)	23 82,6 (61,2; 95,0)	6 100,0 (54,1; 100)	15 86,7 (59,5; 98,3)	7 85,7 (42,1; 99,6)	5 60,0 (14,7; 94,7)	7 57,1 (18,4; 90,1)	8 87,5 (47,3; 99,7)
2 100,0 (15,8; 100)	5 80,0 (28,4; 99,5)	29 89,7 (72,6; 97,8)	3 100,0 (29,2; 100)	15 60,0 (32,3; 83,7)	2 50,0 (1,3; 98,7)	14 78,6 (49,2; 95,3)	4 100,0 (39,8; 100)	6 100,0 (54,1; 100)	9 88,9 (51,8; 99,7)	4 50,0 (6,8; 93,2)
4 100,0 (39,8; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	33 100,0 (89,4; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	22 90,9 (70,8; 98,9)	7 85,7 (42,1; 99,6)	12 91,7 (61,5; 99,8)	5 100,0 (47,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	8 75,0 (34,9; 96,8)	1 100,0 (2,5; 100)
0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	14 85,7 (57,2; 98,2)	1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)
2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	15 100,0 (78,2; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	10 80,0 (44,4; 97,5)	5 100,0 (47,8; 100)	10 90,0 (55,5; 99,7)	3 100,0 (29,2; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	5 100,0 (47,8; 100)
3 100,0 (29,2; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	9 100,0 (66,4; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	10 100,0 (69,2; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	3 66,7 (9,4; 99,2)	4 100,0 (39,8; 100)	0 - -
0 - -	0 - -	11 90,9 (58,7; 99,8)	0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
2 100,0 (15,8; 100)	1 0,0 (0; 97,5)	7 100,0 (59,0; 100)	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	7 100,0 (59,0; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	0 - -
1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	8 100,0 (63,1; 100)	0 - -	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)
1 100,0 (2,5; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	9 100,0 (66,4; 100)	0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -	0 - -	0 - -	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -
0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	0 - -	10 90,0 (55,5; 99,7)	2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -	2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -
2 100,0 (15,8; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	12 100,0 (73,5; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	0 - -	3 100,0 (29,2; 100)	2 100,0 (15,8; 100)	1 100,0 (2,5; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	0 - -
0 - -	8 100,0 (63,1; 100)	29 96,6 (82,2; 99,9)	1 100,0 (2,5; 100)	20 100,0 (83,2; 100)	8 100,0 (63,1; 100)	10 100,0 (69,2; 100)	3 100,0 (29,2; 100)	4 100,0 (39,8; 100)	9 100,0 (66,4; 100)	3 100,0 (29,2; 100)

V — ANEXO IV

Lista de Quadros e Figuras



Lista de Quadros e Figuras

Quadros Figuras	Títulos	Pág.
Introdução		
Quadro I	Cronologia e história da vacinação em Portugal	29
Quadro II	Programa Nacional de Vacinação – Esquema Recomendado	30
Quadro III	Comparação do número de casos e de mortes por poliomielite, difteria, tosse convulsa e tétano no último decénio anterior ao início do PNV e no último decénio do século XX.	33
Figura 1	Número de casos notificados de poliomielite (Portugal, 1950 - 2000)	33
Metodologia		
Quadro I	Microrganismos estudados no 2º Inquérito Serológico Nacional – Portugal Continental 2001-2002	43
Quadro II	Distribuição da amostra planeada (ntotal=3304) por distrito e grupo etário	45
Quadro III	Comparação entre a amostra planeada e estudada, por distrito de residência	49
Quadro IV	Distribuição dos indivíduos das amostras planeada e estudada, por grupo etário	49
Quadro V	Comparação entre a amostra planeada e estudada, por sexo	50
Quadro VI	Comparação entre a amostra planeada e estudada, por microrganismo	50
Resultados		
<i>Clostridium tetani</i> (tétano)		
Quadro I	Distribuição da amostra por sexo	60
Quadro II	Distribuição da amostra por grupo etário	61
Quadro III	Distribuição da amostra por distrito de residência	61
Quadro IV	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) ou negativo (concentração de anticorpos IgG $<$ 0,1 UI/mL) para a toxina do tétano	62
Quadro IV a)	Distribuição dos indivíduos por concentração de anticorpos IgG para a toxina do tétano	62
Quadro V	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina do tétano, por sexo	62
Quadro VI	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina do tétano, por grupo etário	63
Figura 1	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina do tétano, por grupo etário	63
Quadro VI a)	Distribuição dos indivíduos por concentração de anticorpos IgG para a toxina do tétano e por grupo etário	64
Quadro VII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina do tétano, no sexo masculino, por grupo etário	64
Quadro VIII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina do tétano, no sexo feminino, por grupo etário	65
Figura 2	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina do tétano, por sexo e por grupo etário	65
Quadro IX	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina do tétano, por distrito de residência	66
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (difteria)		
Quadro I	Distribuição da amostra por sexo	70
Quadro II	Distribuição da amostra por grupo etário	71

Quadros Figuras	Títulos	Pág.
Quadro III	Distribuição da amostra por distrito de residência	71
Quadro IV	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo ou negativo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL ou concentração de anticorpos IgG < 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria	72
Quadro IV a)	Distribuição dos indivíduos por concentração de anticorpos IgG para a toxina da difteria	72
Quadro V	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria, por sexo	72
Quadro VI	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria, por grupo etário	73
Figura 1	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria, por grupo etário	73
Quadro VI a)	Distribuição dos indivíduos por concentração de anticorpos IgG para a toxina da difteria, por grupo etário	74
Figura 1 a)	Distribuição dos indivíduos por concentração de anticorpos IgG para a toxina da difteria, por grupo etário	74
Quadro VII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria, no sexo masculino, por grupo etário	75
Quadro VIII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria, no sexo feminino, por grupo etário	75
Figura 2	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria, por grupo etário e por sexo	76
Quadro IX	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria, por distrito de residência	77
Figura 3	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para a toxina da difteria, por coorte de nascimento	77
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)		
Quadro I	Distribuição da amostra por sexo	82
Quadro II	Distribuição da amostra por grupo etário	82
Quadro III	Distribuição da amostra por distrito de residência	83
Quadro IV	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) ou negativo (concentração de anticorpos IgG < 1:128) para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	83
Quadro V	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, por sexo	84
Quadro VI	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, por grupo etário	84
Figura 1	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, por grupo etário	84
Quadro VII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, no sexo masculino, por grupo etário	85
Quadro VIII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, no sexo feminino, por grupo etário	85
Figura 2	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, por sexo e grupo etário	86
Quadro IX	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 1:128) para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, por distrito de residência	86
Figura 3	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG \geq 0,1 UI/mL) para <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, por coorte de nascimento	87

Anexo IV

Quadros Figuras	Títulos	Pág.
Parvovírus B19 (eritema infeccioso)		
Quadro I	Distribuição da amostra por sexo	93
Quadro II	Distribuição da amostra por grupo etário	93
Quadro III	Distribuição da amostra por distrito de residência	94
Quadro IV	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (> que o <i>cut-off</i>) e negativo (≤ que o <i>cut-off</i>) para o Parvovírus B19	94
Quadro V	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovírus B19, por sexo	95
Quadro VI	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovírus B19, por grupo etário	95
Figura 1	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovírus B19, por grupo etário	96
Quadro VII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovírus B19, no sexo masculino, por grupo etário	96
Quadro VIII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovírus B19, no sexo feminino, por grupo etário	97
Figura 2	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovírus B19, por grupo etário e por sexo	97
Quadro IX	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o Parvovírus B19, por distrito de residência	98
Vírus citomegalo (infecções por vírus citomegalo)		
Quadro I	Distribuição da amostra por sexo	104
Quadro II	Distribuição da amostra por grupo etário	104
Quadro III	Distribuição da amostra por distrito de residência	105
Quadro IV	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (≥ 1/10) e com resultado negativo (< 1/10) para o VCM	105
Quadro V	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, por sexo	106
Quadro VI	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, por grupo etário	106
Figura 1	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, por grupo etário	106
Quadro VI a)	Distribuição dos indivíduos de 2,3 e 4 anos de idade com resultado positivo para o VCM	107
Quadro VII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, no sexo masculino, por grupo etário	107
Quadro VIII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, no sexo feminino, por grupo etário	107
Figura 2	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, por grupo etário e sexo	108
Quadro IX	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o VCM, por distrito de residência	108
Vírus da hepatite A (hepatite A)		
Quadro I	Distribuição da amostra por sexo	114
Quadro II	Distribuição da amostra por grupo etário	115
Quadro III	Distribuição da amostra por distrito de residência	115
Quadro IV	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo, indeterminado ou negativo para o anticorpo total do VHA	116
Quadro V	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, por sexo	116
Quadro VI	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, por grupo etário	117
Figura 1	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, por grupo etário	117
Quadro VII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, no sexo masculino, por grupo etário	118
Quadro VIII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, no sexo feminino, por grupo etário	118

Quadros Figuras	Títulos	Pág.
Figura 2	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, por grupo etário e sexo	119
Quadro IX	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o anticorpo total do VHA, por distrito de residência	119
Vírus da hepatite B (hepatite B)		
Ag HBs		
Quadro I	Distribuição da amostra por sexo	127
Quadro II	Distribuição da amostra por grupo etário	128
Quadro III	Distribuição da amostra por distrito de residência	128
Anti-HBs		
Quadro IV	Distribuição da amostra por sexo	129
Quadro V	Distribuição da amostra por grupo etário	129
Quadro VI	Distribuição da amostra por distrito de residência	130
Quadro VII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo ou negativo para os anticorpos HBs	130
Quadro VIII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, por sexo	131
Quadro IX	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, por grupo etário	131
Figura 1	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, por grupo etário	131
Quadro X	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, no sexo masculino, por grupo etário	132
Quadro XI	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, no sexo feminino, por grupo etário	132
Figura 2	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, por grupo etário e sexo	133
Quadro XII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, por distrito de residência	133
Quadro XIII	Distribuição percentual da concentração de anti-HBs na população estudada	134
Quadro XIV	Distribuição percentual da concentração de anti-HBs, por grupo etário	134
Figura 3	Distribuição percentual da concentração de anti-HBs, por grupo etário	134
Figura 4	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBs, por coorte de nascimento	135
Anti-HBc		
Quadro XV	Distribuição da amostra por sexo	135
Quadro XVI	Distribuição da amostra por grupo etário	136
Quadro XVII	Distribuição da amostra por distrito de residência	136
Quadro XVIII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo ou negativo para anti-HBc	137
Quadro XIX	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, por sexo	137
Quadro XX	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, por grupo etário	137
Figura 5	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, por grupo etário	138
Quadro XXI	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, no sexo masculino, por grupo etário	138
Quadro XXII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, no sexo feminino, por grupo etário	139
Figura 6	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, por grupo etário e sexo	139
Quadro XXIII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, por distrito de residência	140
Figura 7	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para anti-HBc, por coorte de nascimento	140

Anexo IV

Quadros Figuras	Títulos	Pág.
Quadro XXIV	Perfis serológicos dos principais marcadores do vírus da hepatite B na população estudada	141
Vírus da parotidite epidémica (parotidite epidémica)		
Quadro I	Distribuição da amostra por sexo	149
Quadro II	Distribuição da amostra por grupo etário	150
Quadro III	Distribuição da amostra por distrito de residência	150
Quadro IV	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva e negativa de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica	151
Quadro V	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, por sexo	151
Quadro VI	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário	152
Figura 1	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário	152
Quadro VII	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, no sexo masculino, por grupo etário	153
Quadro VIII	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, no sexo feminino, por grupo etário	153
Figura 2	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, por grupo etário e sexo	154
Quadro IX	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, por distrito de residência	155
Figura 3	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG para o vírus da parotidite epidémica, por coortes de nascimento	155
Vírus da poliomielite (poliomielite)		
Quadro I	Distribuição da amostra por sexo	162
Quadro II	Distribuição da amostra por grupo etário	163
Quadro III	Distribuição da amostra por distrito de residência	163
Quadro IV	Distribuição de indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/8$) e negativos ($cut-off < 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3	164
Quadro IV a)	Distribuição de indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/4$) e negativos ($cut-off < 1/4$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3	164
Figura 1	Distribuição da frequência do título de anticorpos neutralizantes para o vírus da poliomielite do tipo 1, 2 e 3 a $cut-off$ de $1/8$	165
Quadro IV b)	Distribuição de indivíduos com títulos negativos de anticorpos neutralizantes ($cut-off < 1/8$) para o vírus da poliomielite 1 e 2, 1 e 3, 2 e 3 e 1, 2 e 3	166
Quadro V	Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por sexo	166
Quadro VI	Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por grupo etário	167
Quadro VI a)	Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/4$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por grupo etário	168
Figura 2	Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por grupo etário	168
Figura 2 a)	Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/4$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por grupo etário	169
Quadro VII	Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes ($cut-off \geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, no sexo masculino, por grupo etário	169

Quadros Figuras	Títulos	Pág.
Quadro VIII	Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes (<i>cut-off</i> $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, no sexo feminino, por grupo etário	170
Figura 3	Distribuição dos indivíduos com título positivo de anticorpos neutralizantes (<i>cut-off</i> $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, por grupo etário e sexo	170
Figura 3 a)	Distribuição dos indivíduos com título positivo de anticorpos neutralizantes (<i>cut-off</i> $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 2, por grupo etário e sexo	171
Figura 3 b)	Distribuição dos indivíduos com título positivo de anticorpos neutralizantes (<i>cut-off</i> $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 3, por grupo etário e sexo	171
Quadro IX	Distribuição dos indivíduos com títulos positivos de anticorpos neutralizantes (<i>cut-off</i> $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por distrito de residência	172
Figura 4	Distribuição dos indivíduos com título positivo de anticorpos neutralizantes (<i>cut-off</i> $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 1, por coortes de nascimento	173
Figura 4 a)	Distribuição dos indivíduos com título positivo de anticorpos neutralizantes (<i>cut-off</i> $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 2, por coortes de nascimento	173
Figura 4 b)	Distribuição dos indivíduos com título positivo de anticorpos neutralizantes (<i>cut-off</i> $\geq 1/8$) para o vírus da poliomielite tipo 3, por coortes de nascimento	173
Figura 5	Distribuição do valor médio dos títulos de anticorpos (UI/mL) para o vírus da poliomielite tipo 1, 2 e 3, por grupo etário (<i>cut-off</i> $\geq 1/8$)	174
Figura 5 a)	Distribuição do título de anticorpos (UI/mL) para o vírus da poliomielite tipo 3, por grupo etário (<i>cut-off</i> $\geq 1/8$)	174
Vírus da rubéola (rubéola)		
Quadro I	Distribuição da amostra por sexo	181
Quadro II	Distribuição da amostra por grupo etário	181
Quadro III	Distribuição da amostra por distrito de residência	182
Quadro IV	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) e negativo (concentração de anticorpos IgG < 10 UI/mL) para o vírus da rubéola	182
Quadro IV a)	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (IgG ≥ 10 UI/mL) e negativo (IgG < 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por classes de concentração de anticorpos IgG	183
Quadro V	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10) para o vírus da rubéola	183
Quadro VI	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário	184
Figura 1	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário	184
Quadro VI a)	Distribuição dos indivíduos com resultado negativo (IgG < 10 UI/mL) e positivo (IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário e classes de concentração de anticorpos IgG	185
Quadro VII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, no sexo masculino, por grupo etário	185
Quadro VII a)	Distribuição dos indivíduos com resultado negativo (IgG < 10 UI/mL) e positivo (IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, no sexo masculino, por grupo etário e classes de concentração de anticorpos IgG	186
Quadro VIII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, no sexo feminino, por grupo etário	186
Quadro VIII a)	Distribuição dos indivíduos com resultado negativo (IgG < 10 UI/mL) e positivo (IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, no sexo feminino, por grupo etário e classes de concentração de anticorpos IgG	187
Figura 2	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por grupo etário e sexo	187

Anexo IV

Quadros Figuras	Títulos	Pág.
Quadro IX	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos IgG ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por distrito de residência.	188
Figura 3	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por coortes de nascimento	189
Figura 4	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo (concentração de anticorpos ≥ 10 UI/mL) para o vírus da rubéola, por coortes de nascimento e sexo	189
Vírus do sarampo (sarampo)		
Quadro I	Distribuição da amostra por sexo	194
Quadro II	Distribuição da amostra por grupo etário	194
Quadro III	Distribuição da amostra por distrito de residência	195
Quadro IV	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) e negativa (valor < 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo	195
Quadro V	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por sexo	196
Quadro VI	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por grupo etário	196
Figura 1	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por grupo etário	197
Quadro VII	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, no sexo masculino, por grupo etário	197
Quadro VIII	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, no sexo feminino, por grupo etário	198
Figura 2	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por grupo etário e sexo	198
Quadro IX	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por distrito de residência	199
Figura 3	Distribuição dos indivíduos com concentração positiva de anticorpos IgG (valor ≥ 200 mUI/mL) para o vírus do sarampo, por coortes de nascimento	199
Vírus varicela-zoster (varicela)		
Quadro I	Distribuição da amostra por sexo	207
Quadro II	Distribuição da amostra por grupo etário	208
Quadro III	Distribuição da amostra por distrito de residência	208
Quadro IV	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo ($\geq 0,9$) e negativo ($< 0,6$) para o vírus varicela-zoster	209
Quadro V	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, por sexo	209
Quadro VI	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, por grupo etário	210
Figura 1	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, por grupo etário	210
Quadro VII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, no sexo masculino, por grupo etário	211
Quadro VIII	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, no sexo feminino, por grupo etário	211
Figura 2	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, por grupo etário e sexo	212
Quadro IX	Distribuição dos indivíduos com resultado positivo para o vírus varicela-zoster, por distrito de residência	212

