

## Efetividade da vacina antigripal entre 2009 e 2015 em Portugal

Patrícia Conde<sup>1,2</sup>, Ausenda Machado<sup>2</sup>, Pedro Pechirra<sup>1</sup>, Ana Paula Rodrigues<sup>2</sup>, Paula Cristóvão<sup>1</sup>, Inês Costa<sup>1</sup>, Raquel Guiomar<sup>1</sup>, Baltazar Nunes<sup>2</sup>

baltazar.nunes@insa.min-saude.pt

(1) Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe e Outros Vírus Respiratórios. Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

(2) Departamento de Epidemiologia, INSA.

### Introdução

É conhecido que as epidemias de gripe são responsáveis por excessos de mortalidade e internamentos hospitalares (1-3). Aos indivíduos com resposta imunitária deficitária/diminuída a uma infeção, em particular os doentes crónicos e os idosos, está associado um risco acrescido de desenvolver complicações quando infetados pelo vírus da gripe (4). Desde 2008, os Departamentos de Epidemiologia e de Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) têm participado no projeto Europeu multicêntrico IMOVE (IMOVE - *Monitoring influenza vaccine effectiveness during influenza seasons and pandemics in the European Union*) (5), através do projeto EuroEVA (Efetividade da Vacina Antrigripal na Europa – componente portuguesa), que pretende estimar a efetividade da vacina antigripal sazonal e pandémica durante e após a época de gripe. O conhecimento da efetividade da vacina antigripal (EV) é essencial para avaliar o efeito da vacina na mitigação da doença. As modificações contínuas do vírus influenza tornam necessária a reformulação da composição da vacina antigripal sazonal em todas as épocas e, conseqüentemente, as estimativas de EV de anos anteriores não podem ser consideradas em anos subsequentes, sendo, por isso, necessário estimar a efetividade para cada vacina sazonal. Entre 2009 e 2015, a cobertura da vacina sazonal, na população portuguesa em geral, variou entre 16,3% na época 2012/2013 e 19,5% na época 2009/2010 (6-9). A cobertura vacinal da vacina pandémica, também administrada em 2009/2010, foi de 3,3% (6).

### Objetivo

Este trabalho tem como objetivo apresentar as estimativas da EV da vacina sazonal trivalente observadas em Portugal, em indivíduos de todas as idades, no período entre 2009 e 2015.

### Materiais e métodos

Foi utilizado um delineamento caso-controlo, onde os casos de síndrome gripal (SG), com resultado laboratorial positivo para o vírus influenza são comparados com os casos de SG com resultado laboratorial negativo para gripe (controlos).

Os indivíduos com sinais e sintomas de SG (critério UE) (10) foram selecionados em consulta com o médico de família (MF). De 2009 até à época de gripe de 2011/2012 foram incluídos no estudo todos os casos SG com 65 ou mais anos. Desde 2012/2013 passaram a ser incluídos todos os casos de SG com 60 ou mais anos. Durante todo o período em estudo, semanalmente foram selecionados apenas 2 casos de utentes com outras idades (cada MF tem um dia da semana para recrutar casos, selecionando no dia estabelecido os 2 primeiros casos SG que recorrem à sua consulta).

A informação demográfica, características clínicas do SG, estado vacinal e potenciais fatores de confundimento (história tabágica, presença de doenças crónicas, estado funcional, nível educacional, número de consultas de MF nos últimos 12 meses) foi obtida através de um questionário desenhado para o efeito.

Foram considerados como vacinados os casos SG que receberam uma dose da vacina trivalente, pelo menos 14 dias antes do início dos sintomas (11).

A efetividade da vacina (EV) foi estimada através da fórmula  $EV=1-OR$ , sendo OR o *odd ratio* de estar vacinado no grupo caso vs grupo controlo, ajustado para potenciais variáveis de confundimento através de modelos de regressão logística não condicional. Os fatores de confundimento foram analisados e incluídos no modelo sempre que o OR bruto foi alterado em pelo menos 10% após ajustamento pelo método de Mantel Haenszel.

## Resultados

Entre 2009 e 2015, o período de vigilância da gripe decorreu em cada época, entre a semana 40 (outubro) de um ano e a semana 20 (maio) do ano seguinte (quadro 1).

No período em estudo, os vírus influenza em circulação foram semelhantes às estirpes incluídas na vacina antigripal trivalente, exceto nas épocas 2011/2012, 2012/2013 e 2014/2015, em que circularam vírus que se diferenciaram das estirpes vacinais (quadro 1).

Quadro 1: Períodos epidémicos, estirpes do vírus da gripe em circulação e estirpes vacinais para o período em estudo (2009-2015).

Época gripal	Máxima atividade gripal (semana)	Período epidémico (semanas)	Vírus da gripe detetados (tipo/subtipo)	% deteção	Caraterização genética das estirpes em circulação	Estirpes vacinais (vacina trivalente)
2009/2010	47/2009	44/2009-50/2009	A(H3)			A/Brisbane /10/2007
			A(H1) sazonal			A/Brisbane/59/2007
			B	7,0	B (linhagem não determinada)	B/Brisbane/60/2008
			A(H1)pdm09	93,0	A/California/7/2009	A/California/7/2009 <sup>a</sup>
2010/2011	52/2010	50/2010-5/2011	A(H3)	1,1	A/Perth/16/2009	A/Perth/16/2009
			A(H1)pdm09	55,7	A/California/7/2009	A/California/7/2009
			B	42,7	B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	B/Brisbane/60/2008 (Victoria)
2011/2012	10/2012	4/2012-12/2012	A(H3)	97,7	A/Perth/16/2009	A/Perth/16/2009
			A(H1)pdm09			A/California/7/2009
			B	2,3	B/Bangladesh/3333/2007 e B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	B/Brisbane/60/2008 (Victoria)
2012/2013	10/2013	4/2013-11/2013	A(H3)	6,4	A/Victoria/361/2011	A/Victoria/361/2011
			A(H1)pdm09	42,3	A/California/7/2009	A/California/7/2009
			B	51,3	B/Massachusetts/02/2012 e B/Wisconsin/1/2010 (Yamagata)	B/Wisconsin/1/2010 (Yamagata)
2013/2014	4/2014	2/2014-8/2014	A(H3)	38,8	A/Texas/50/2012	A/Texas/50/2012
			A(H1)pdm09	59,7	A/California/7/2009	A/California/7/2009
			B	1,3	B/Massachusetts/02/2012 (Yamagata)	B/Massachusetts/02/2012 (Yamagata)
2014/2015	1/2015	1/2015-8/2015	A(H3)	29,8	A/Hong Kong/5738/2014	A/Texas/50/2012
			A(H1)pdm09	4,2	A/California/7/2009	A/California/7/2009
			B	66,0	B/Phuket/3073/2013 (Yamagata)	B/Massachusetts/02/2012 (Yamagata)

a= estirpe incluída na vacina pandémica 2009 monovalente. A cor amarela assinala as estirpes em circulação que diferem da estirpe vacinal na referida época de vigilância.

Tabela 1:  Efetividade da vacina antigripal bruta e ajustada para o período em estudo (2009-2015) (12-17).

Época gripal	n	EV população total (bruta)	IC95%	EV população total (ajustada)	IC95%
2009/2010	188	33% <sup>a</sup>	(-59,0 - 72,0)	29% <sup>a-b</sup>	(-254,0 - 86,0)
2010/2011	253	79,4%	(43,4 - 93,5)	58,2% <sup>c</sup>	(-60,7 - 89,1)
2011/2012	273	59,2%	(21,1 - 79,4)	48,8% <sup>d</sup>	(0,0 - 73,8)
2012/2013	392	78,8%	(51,6 - 91,7)	68,8% <sup>e</sup>	(23,9 - 87,2)
2013/2014	143	67,9%	(10,3 - 88,8)	50,2% <sup>f</sup>	(-59,5 - 84,5)
2014/2015	249	72,2%	(43,1 - 86,7)	63,4% <sup>g</sup>	(16,2 - 84,0)

A EV foi ajustada para diferentes fatores e para cada época gripal. a= dados relativos apenas à vacina trivalente, não inclui a EV da vacina pandémica monovalente de 2009/2010. b= grupo etário, toma vacina sazonal na época 2008/2009, doença crónica, visitas ao MF, nº coabitantes, pertencer à lista do MF, mês de início de sintomas. c= grupo etário, toma vacina pandémica e sazonal na época 2009/2010, doença crónica, grupo-alvo da vacina, mês de início de sintomas. d= nº de coabitantes e mês de início de sintomas. e= grupo etário, doença crónica, nº coabitantes e mês início sintomas. f= grupo etário, nº coabitantes e mês início sintomas. g= grupo etário, doença crónica e mês de início dos sintomas.

O número de doentes de SG notificados no âmbito do projeto Euro-EVA entre 2009 e 2015 e a EV bruta e ajustada para os potenciais fatores de confundimento estão apresentados na [tabela 1](#).

Os valores da efetividade da vacina antigripal trivalente considerados baixos/moderados, inferiores ou iguais a 50% ([tabela 1](#)), com ajustamento aos fatores de confundimento, foram registados em 3 épocas. Em 2009/2010 o valor da efetividade da vacina antigripal foi de 29% (IC95%: -254,0% a 86,0%), em 2011/2012 foi de 48,8% (IC95%: 0,0% a 73,8%) e em 2013/2014 foi de 50,2% (IC95%: -59,5% a 84,5%).

Nas restantes três épocas em estudo, os valores da efetividade vacinal ajustada foram mais elevados: 58,2% (IC95%: -60,7% a 89,1%) em 2010/2011, 68,8% (IC95%: 23,9% a 87,2%) em 2012/2013, 63,4% (IC95%: 16,2% a 84,0%) na época 2014/2015 ([tabela 1](#)). Apenas nas 2 últimas épocas referidas, os valores da efetividade vacinal apresentaram significado estatístico ([tabela 1](#)).

Em relação à vacina monovalente para o vírus da gripe A(H1) pandémico, administrada nas épocas 2009/2010 e 2010/2011, não foi possível obter estimativas da EV, porque não terem sido detetados casos de SG confirmados laboratorialmente e vacinados para o vírus pandémico na época 2009/2010 e ao número reduzido de vacinados selecionados na época 2010/2011.

### **Discussão e conclusão**

De uma forma geral, os valores de efetividade da vacina antigripal encontrados neste trabalho são concordantes com os resultados obtidos por outros estudos ([18-19](#)).

Nas épocas gripais entre 2009 e 2015, a efetividade da vacina antigripal apresentou valores baixos a moderados (entre 29% e 69%), sendo que as épocas com valores de EV mais elevados foram aquelas em que os vírus do tipo B predominaram ou tiveram uma representação expressiva entre os diferentes (sub)tipos de vírus em circulação.

Na época 2009/2010 verificou-se uma baixa efetividade da vacina antigripal devido à circulação de um novo vírus da gripe do subtipo A(H1), não estando este vírus incluído na vacina da referida época.

Na maioria das épocas, a dimensão da amostra (que variou entre 143 e 392 casos de SG), foi um fator limitante não permitindo a obtenção de estimativas mais precisas, nem o cálculo de estimativas por subtipo dos vírus da gripe em circulação. Neste sentido, a equipa EuroEva tem desenvolvido esforços no sentido de aumentar o número de médicos participantes e a dimensão da amostra, indivíduos com síndrome gripal.

Um outro fator de relevo a considerar, à semelhança do que tem sido referido por outros estudos (20), passa pela necessidade da inclusão mais efetiva dos dados de caracterização antigénica e genética nos estudos de efetividade da vacina antigripal para melhor se compreender a baixa efetividade vacinal observada em algumas das épocas gripais.

### Agradecimentos

Aos médicos participantes no estudo EuroEVA. À Doutora Cristina Furtado pela revisão científica do artigo.

### Referências bibliográficas:

- (1) Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=195750>
- (2) McBean AM, Hebert PL. New estimates of influenza-related pneumonia and influenza hospitalizations among the elderly. *Int J Infect Dis*. 2004;8(4):227-35. [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971204000542](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971204000542)
- (3) Nunes B, Viboud C, Machado A, et al. Excess mortality associated with influenza epidemics in Portugal, 1980 to 2004. *PLoS One*. 2011;6(6):e20661. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020661>
- (4) Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012 Nov 23;87(47):461-76. <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf>
- (5) Machado A, Rodrigues AP, Nunes B, et al. Protocol for case-control studies to measure seasonal influenza vaccine effectiveness in the European Union and European Economic Area Member States – Portuguese study site version season 2014-2015. Lisbon: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2014
- (6) Branco MJ, Paixão E, Nunes B. Vacinação antigripal da população portuguesa, em 2009-2010: cobertura e algumas características do acto vacinal. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2010. <http://hdl.handle.net/10400.18/226>
- (7) Branco MJ, Nunes B. Vacinação antigripal da população portuguesa, em 2010-2011: cobertura e algumas características do acto vacinal. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2011. [www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/RelatorioVacinaoAntiGripal\\_2010-2011.pdf](http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/RelatorioVacinaoAntiGripal_2010-2011.pdf)
- (8) Nunes B, Branco MJ. Vacinação antigripal da população portuguesa, em 2011-2012: cobertura e características do acto vacinal. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2012. <http://hdl.handle.net/10400.18/1010>
- (9) Sousa-Uva M, Nunes B, Roquette R, et al. Vacinação antigripal da população portuguesa na época 2013-2014: estudo na amostra ECOS. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2013. <http://hdl.handle.net/10400.18/2327>
- (10) Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe [Em linha]. [consult. 3/12/2015] [www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/Epidemiologia/Paginas/ActividadeGripal.aspx](http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/Epidemiologia/Paginas/ActividadeGripal.aspx)
- (11) European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza case definitions [Em linha]. [consult. 3/12/2015] [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/influenza/surveillance/Pages/influenza\\_case\\_definitions.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/influenza/surveillance/Pages/influenza_case_definitions.aspx)
- (12) Nunes B, Guiomar R, Machado A, et al. Case control study for measuring influenza vaccine effectiveness in Portugal: final report season 2009-10. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2010. <http://hdl.handle.net/10400.18/687>
- (13) Nunes B, Machado A, Pechirra P, et al. Efectividade da vacina antigripal na época 2010-2011 em Portugal: resultados do projeto EuroEVA. *Rev Port Med Geral Fam*. 2012;28(4):271-84. [www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf](http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf)
- (14) Kissling E, Valenciano M; I-MOVE case-control studies team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe among target groups for vaccination: results from the I-MOVE multicentre case-control study, 2011/12. *Euro Surveill*. 2012;17(15):pii=20146. [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20146](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20146)
- (15) Machado A, Conde P, Pechirra P, et al. Efetividade da vacina antigripal sazonal na época 2012/13: resultados do projeto EuroEVA 2012/13. *Boletim Epidemiológico Observações*. 2014;3(7):22-24. <http://hdl.handle.net/10400.18/1961>
- (16) Machado A, Guiomar R, Gómez V, et al. Efetividade da vacina antigripal sazonal na época 2013/2014: resultados do projeto EuroEVA. *Boletim Epidemiológico Observações*. 2014;3(10):15-18. <http://hdl.handle.net/10400.18/2377>
- (17) Machado A, Rodrigues AP, Guiomar R, et al. Influenza vaccine effectiveness in Portugal: season 2014/2015 report. Lisbon: National Health Institute Doutor Ricardo Jorge, 2015. <http://hdl.handle.net/10400.18/3176>
- (18) Darvishian M, Bijlsma MJ, Hak E, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(12):1228-39.
- (19) Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):36-44. Epub 2011 Oct 25.
- (20) Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, et al. Integrated Sentinel Surveillance Linking Genetic, Antigenic, and Epidemiologic Monitoring of Influenza Vaccine-Virus Relatedness and Effectiveness During the 2013-2014 Influenza Season. *J Infect Dis*. 2015;212(5):726-39.