DGS desde 1899 Direção-Geral da Saúde

ORIENTAÇÃO

da Direção-Geral da Saúde

Francisco Henrique Moura George

Digitally signed by Francisco Henrique Moura George
DN: c=PT, o=Ministério da Saúde, ou=Direcção-Geral da Saúde, cn=Francisco Henrique Moura George
Date: 2013.12.05 10:08:30 Z

NÚMERO: 015/2013

DATA: 04/12/2013

ASSUNTO:	Terapêutica e quimioprofilaxia da gripe sazonal, época gripal 2013/2014
PALAVRAS-CHAVE:	Gripe sazonal, terapêutica, quimioprofilaxia
PARA:	Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS:	Ana Leça (analeca@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, emite-se a Orientação seguinte:

I. Recomendações para terapêutica com oseltamivir

1. Princípios gerais

a. A terapêutica antiviral é uma decisão clínica individualizada, tendo em atenção a disponibilidade de uma vacina eficaz e as características clínicas de cada caso;

b. As principais indicações para a terapêutica com oseltamivir são descritas no Quadro 1. Inserem-se numa estratégia de risco: prevenção/minimização da evolução para doença grave e prevenção/minimização da transmissão da infeção a pessoas de risco;

c. Recomenda-se iniciar terapêutica o mais precocemente possível, de preferência, nas primeiras 48 horas após o aparecimento dos sintomas;

d. Em doentes inicialmente não medicados, perante sinais e sintomas de gravidade/agravamento clínico, deve iniciar-se a terapêutica antiviral, independentemente do tempo de evolução da doença;

e. Em época de atividade gripal o início do tratamento antiviral não deve depender da confirmação laboratorial;

f. A história de vacinação contra a gripe sazonal na época 2013/2014 não é motivo para protelar a terapêutica, quando clinicamente aconselhável;

g. Os casos confirmados de gripe em pessoas vacinadas são considerados falência vacinal, devendo ser notificados ao INFARMED[1];

h. Esta Orientação será, se necessário, atualizada e revista em função da vigilância e evolução epidemiológica da gripe.

[1] Ficha disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa - Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: +351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.pt | www.dgs.pt

2. Recomendações para terapêutica com oseltamivir

Quadro 1 – Recomendações para terapêutica com oseltamivir

Critério	Terapêutica com oseltamivir	Observações
1. CRITÉRIOS DE GRAVIDADE CLÍNICA OU DOENÇA PROGRESSIVA [2]	**Recomendada**	- Eventual aumento da dose e da duração do tratamento - Independentemente de terem sido vacinados contra a gripe sazonal na época em curso - Independentemente do tempo de evolução da doença e de pertencer ou não a grupos de risco
2. PERTENCENTE A GRUPOS DE RISCO ▪ **Idade ≥ 65 anos** ▪ **Portadores de doença crónica (principalmente se grave e/ou descompensada)** Pulmonar (incluindo asma com necessidade de terapêutica diária mantida com corticoides inalados); cardiovascular (excluindo hipertensão arterial isolada); renal; hepática; hematológica (incluindo drepanocitose); neurológica e neuromuscular; metabólica (nomeadamente diabetes *mellitus*); oncológica ▪ **Imunodeprimidos** Incluindo imunossupressão induzida por medicamentos ou infeção por VIH ▪ **Obesidade mórbida** ≤10 anos - IMC ≥25; >10 anos < 18 anos - IMC ≥35; ≥ 18 anos - IMC >40 Nota -risco acrescido a partir de IMC >30 ▪ **Terapêutica de longa duração com salicilatos** e **Idade ≤18 anos** (risco sínd. Reye) ▪ **Grávidas, puérperas** (até 15 dias pós-parto) e **interrupção da gravidez** (em qualquer idade gestacional e até 15 dias pós-interrupção)	**Recomendada**	- Independentemente de terem sido vacinados contra a gripe sazonal na época em curso - Independentemente do tempo de evolução da doença - Pode manter-se durante o aleitamento materno
3. DOENTES INTERNADOS, qualquer que seja o motivo de internamento, que desenvolvem gripe à data ou no decurso do internamento	**Recomendada**	– Independentemente de terem sido vacinados contra a gripe sazonal na época em curso – Independentemente da clínica e de pertencerem ou não a grupos de risco
4. PROFISSIONAIS DE SAÚDE com gripe em contacto com doentes ou pertencentes a grupos de risco (risco de transmissão da doença)	**Recomendada**	- Independentemente de terem sido vacinados contra a gripe sazonal na época em curso

[2] Ver página 5

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa - Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: +351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.pt | www.dgs.pt

Considerando que a terapêutica antiviral é também uma decisão clínica individualizada, o médico poderá ponderar a prescrição de oseltamivir a doentes não incluídos nas recomendações do Quadro 1.

Nestas situações aconselha-se (Quadro 2):

Quadro 2 – Decisão terapêutica em base individual

Critério	Terapêutica com oseltamivir	Observações
1. **SEM CRITÉRIOS DE GRAVIDADE CLÍNICA OU DOENÇA PROGRESSIVA** 2. **NÃO PERTENCENTE A GRUPO DE RISCO** 3. **NÃO INTERNADO**	**Sem indicação formal** (decisão clínica individualizada)	Se não iniciar antiviral: - Terapêutica sintomática - Auto-vigilância Se agravamento: - Iniciar oseltamivir

3. Particularidades da idade pediátrica

Na idade pediátrica, os sintomas de gripe podem ser comuns a uma grande variedade de situações, pelo que, perante quadros clínicos de gravidade clínica ou agravamento progressivo, se recomenda a investigação laboratorial da infeção pelo vírus da gripe.

As recomendações do Quadro 1 aplicam-se também à idade pediátrica e, neste contexto, o início do tratamento antiviral não deve depender da confirmação laboratorial.

A terapêutica com oseltamivir em crianças de idade inferior a 12 meses foi recomendada, excecionalmente, na pandemia de 2009/2010, tendo sido utilizada em muitos países, incluindo Portugal.

No atual Resumo das Características do Medicamento (RCM)[3] revisto pela *European Medicines Agency* (EMA) em 04.03.2013, é referido que "é indicado para o tratamento de lactentes com idade inferior a 1 ano durante um surto de pandemia da gripe", não havendo referência à situação de gripe sazonal. No entanto, também é referido que " o médico assistente deve ter em consideração a patogenicidade da estirpe em circulação e o quadro subjacente do doente para assegurar que existe um benefício potencial para a criança", sendo aconselhadas as doses para este grupo etário.

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou, em dezembro de 2012, a utilização de oseltamivir para tratamento e profilaxia em crianças a partir da segunda semana de vida.[4]

[3] http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000402/WC500033106.pdf
[4] http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333205.htm

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa - Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: +351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.pt | www.dgs.pt

II. Terapêutica com oseltamivir

1. Informações gerais

O fosfato de oseltamivir existe na formulação de cápsulas de 75mg (Tamiflu®), que podem ser adquiridas pelos hospitais ou nas farmácias de oficina mediante prescrição médica. As cápsulas podem ser manipuladas para a obtenção de suspensão para administração por via oral ou sonda naso-gástrica (ver página 9).

A única contraindicação descrita no RCM é a hipersensibilidade à substância ativa e aos excipientes. Nos efeitos indesejáveis estão descritos náuseas, vómitos e cefaleias. Estes efeitos são menos frequentes quando o medicamento é administrado em simultâneo com alimentos.

Deve haver cuidado adicional na prescrição de oseltamivir a pessoas que tomam medicamentos com pequena margem terapêutica e com a mesma via de excreção que o oseltamivir (filtração glomerular e secreção tubular), nomeadamente, clorpropamida, metotrexato e fenilbutazona.

Esquemas terapêuticos

Quadro 3 - Esquemas terapêuticos de acordo com a idade e a função renal

Idade	Peso	Dose	Função renal
ADULTOS	_____	75 mg de 12/12 h (5 dias)	Depuração da creatinina em adultos: - >60 ml/min: sem alteração de dose - 30-59 ml/min: 75 mg/dia - >10–29ml/min: 30 mg /dia - ≤10 ml/min: não recomendado -Doente em diálise: Hemodiálise – 30 mg, 1 hora após a sessão, 3 tomas durante 1 semana (após ingestão de alimentos) Diálise peritoneal - 30 mg toma única após a troca de solução de diálise
CRIANÇAS DE IDADE ≥12 MESES	> 40 kg	75 mg de 12/12 h (5 dias)	Não existem dados clínicos em crianças com insuficiência renal que permitam fazer quaisquer recomendações de dose; no entanto parece sensato aplicar a regra utilizada para os adultos, ajustando a dose em função do peso[5] Nos pré-termos (e até às 40 semanas de idade corrigida) alguns autores recomendam 1mg/Kg de 12 em 12 h
	24 – 40 Kg	60 mg de 12/12 h (5 dias)	
	15 – 23 Kg	45 mg de 12/12 h (5 dias)	
	10 - 14 kg	30 mg de 12/12 h (5 dias)	
CRIANÇAS DE IDADE <12 MESES	0 - 1 mês*	2 mg/Kg de 12/12 horas (5 dias)	
	>1-3 meses	2,5 mg/Kg de 12/12 horas (5 dias)	
	>3-12 meses	3 mg/Kg de 12/12 horas (5 dias)	

*Não existem dados disponíveis em lactentes com idade inferior a 1 mês (RCM)

[5] Determinação da taxa de filtração glomerular (TFG) em crianças (Fórmula de Schwartz):
TFG (ml/min./1.73 m^2) = K x altura (cm) /Creatinina plasmática (mg/dl) , sendo K:
RN baixo peso até aos 2 anos = 0,33; RN termo até aos 2 anos = 0,45; > 2 anos = 0,55; Sexo masculino na puberdade =0,70

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa - Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: +351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.pt | www.dgs.pt

2. Doença grave e progressiva

Em meio hospitalar, nos doentes gravemente doentes ou com doença progressiva, incluindo grávidas e crianças ≥6 meses, é recomendado:

- Aumentar a dose a administrar de 12 em 12 horas**:**
  Adultos: até 150 mg/dose
  Crianças: até 6 mg/kg peso por dose, sem ultrapassar 150 mg/dose
  Apesar de não ser a dose convencional aprovada não se registaram, até à data, manifestações adversas relacionadas com a administração na posologia acima referida.
- Aumentar a duração do tratamento para 10 dias.

Os doentes são elegíveis para este esquema terapêutico quando se aplicam os critérios seguintes:

- Dispneia em repouso ou para pequenos esforços;
- Frequência respiratória consistentemente ≥30 cpm;
- Saturação periférica de O_2 ≤92% (ar ambiente) na ausência de outra causa;
- Suspeita clínica de pneumonia (enquanto aguarda radiografia do tórax) ou pneumonia;
- Hemoptise;
- Aparecimento de alteração do estado de consciência (e.g., confusão, desorientação temporo-espacial, estupor, coma);
- Instabilidade hemodinâmica (TA sistólica <90 mmHg ou diminuição superior a 30 mmHg em relação ao valor basal ou diastólica ≤60 mmHg, exceto se corresponder ao valor basal);
- Vómitos persistentes e/ou diarreia grave.

O internamento em Unidades de Cuidados Intensivos deverá ser efetuada de acordo com os critérios habituais da prática clínica, sendo recomendada na presença de qualquer um dos seguintes critérios:

- PaO_2 <60 mmHg com FiO_2 máximo;
- Hipercápnia progressiva;
- Acidose grave (pH <7,26);
- Choque séptico;
- Pneumonia com pontuação CURB-65 ≥4;
- Pneumonia viral primária;
- Outra falência orgânica além da respiratória.

Nos lactentes e as crianças mais jovens o quadro clínico é menos típico, podendo apresentar apenas febre e prostração. Neste grupo etário, para além dos referidos, são também sintomas de gravidade clínica:

- Cianose;
- Apneia ou taquipneia;
- Desidratação;
- Irritabilidade extrema.

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa - Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: +351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.pt | www.dgs.pt

III. Terapêutica com zanamivir endovenoso (uso compassivo)

A utilização da formulação endovenosa de zanamivir (solução aquosa) tem sido efetuada em regime de utilização compassiva, em situações clínicas muito restritas e precisas. Atendendo à demora do processo, numa situação de reconhecida gravidade clínica em que o início da terapêutica é um fator prognóstico decisivo, considerou-se importante a constituição de uma reserva nacional de um pequeno número doses com disponibilidade imediata.

Assim, a pedido da DGS, o INFARMED emitiu uma AUE, que permitiu à empresa produtora (GSK) a importação de um pequeno número de tratamentos, que constitui a reserva estratégica nacional de zanamivir endovenoso, que ficará armazenada na Farmácia do Hospital de Santa Maria (Centro Hospitalar Lisboa Norte).

O procedimento para a sua aquisição encontra-se descrito na Orientação da Direção-Geral da Saúde (ver Orientação da DGS Nº 016/2013: Procedimento para aquisição da formulação endovenosa de zanamivir, disponível em www.dgs.pt).

Os doentes são elegíveis para o tratamento quando se aplicam todos os critérios seguintes:

- Internado com doença grave
- Confirmação laboratorial de infeção pelo vírus da gripe
- Impossibilidade de utilização de outra terapêutica antiviral aprovada, quando a via oral não estiver disponível ou se o zanamivir e.v. for considerada a terapêutica mais apropriada
- Idade ≥ 6 meses.

IV. Quimioprofilaxia pós-exposição com oseltamivir

1. Princípios gerais

a) A vacinação é a principal medida de prevenção da gripe sazonal. A quimioprofilaxia não deve ser considerada um substituto da vacinação. A quimioprofilaxia diminui mas não elimina o risco de gripe e, após a sua paragem, a suscetibilidade à gripe mantém-se.

b) Não há indicação para quimioprofilaxia em crianças e adultos saudáveis com base em potenciais exposições na comunidade.

c) Atendendo às atuais características da atividade gripal, a quimioprofilaxia pós-exposição só deve ser ponderada em situações de exceção, a avaliar caso a caso: pelo médico assistente em doentes pertencentes a grupos de risco (Quadro 1) ou pela autoridade de saúde nas situações de surto em instituições.

d) Não há indicação para quimioprofilaxia pré-exposição, para quimioprofilaxia de longa duração, nem para esquemas profiláticos repetidos;

e) Se uma pessoa em regime de quimioprofilaxia desenvolver síndroma gripal, deve iniciar terapêutica e, neste caso, os dias de quimioprofilaxia já efetuados não são contabilizados;

f) A quimioprofilaxia deve ser suspensa se houver exclusão laboratorial de gripe no caso índice.

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa - Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: +351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.pt | www.dgs.pt

2. Esquemas de quimioprofilaxia com oseltamivir – Quadro 4

Quadro 4 - Esquemas de quimioprofilaxia de acordo com a idade e a função renal

	Peso	Dose	Função renal
ADULTOS	_____	75 mg de 24/24 h (10 dias)	Depuração da creatinina em adultos: - >60 ml/min: sem alteração de dose - 30-59 ml/min: 30mg/dia - >10 - 29 ml/min: 30 mg em dias alternados - ≤10 ml/min: não recomendado - Doente em diálise: Hemodiálise – 30 mg, 1 hora após a sessão, em sessões alternadas de diálise, perfazendo 10 dias Diálise peritoneal - 30 mg após a troca de solução de diálise, repete uma semana depois, podendo continuar na mesma dose semanal enquanto necessário
CRIANÇAS DE IDADE ≥12 MESES	> 40 kg	75 mg de 24/24 h (10 dias)	Não existem dados clínicos em crianças com insuficiência renal que permitam fazer quaisquer recomendações de dose; no entanto parece sensato aplicar a regra utilizada para os adultos, ajustando a dose em função do peso (Nota de rodapé da página 4) Nos pré-termos (e até às 40 semanas de idade corrigida) alguns autores recomendam 1mg/Kg de 12 em 12 h
	24 – 40 Kg	60 mg de 24/24 h (10 dias)	
	15 – 23 Kg	45 mg de 24/24 h (10 dias)	
	10 - 14 kg	30 mg de 24/24 h (10 dias)	
CRIANÇAS DE IDADE <12 MESES	0 - 1 mês*	2 mg/Kg de 24/24 h (10 dias)	
	>1-3 meses	2,5 mg/Kg de 24/24 h (10 dias)	
	>3-12 meses	3 mg/Kg de 24/24 h (10 dias)	

*Não existem dados disponíveis em lactentes com idade inferior a 1 mês (RCM)

V. Manipulação das cápsulas de oseltamivir

As cápsulas de 75 mg podem ser manipuladas para a preparação de suspensão para administrar por via oral ou por sonda naso-gástrica.

1. Dose de 75mg – manipulado para administração por via oral

Para adultos, adolescentes ou crianças com mais de 40 Kg, com indicação para tomas de 75mg de Tamiflu®, que sejam incapazes de deglutir as cápsulas, recomenda-se o seguinte procedimento: abrir a cápsula e verter o seu conteúdo numa pequena quantidade (uma colher de chá) de um produto alimentar doce adequado, para mascarar o sabor amargo, tal como: mel, açúcar mascavado ou açúcar de mesa dissolvido em água, leite condensado, puré de maçã ou iogurte. A mistura deve ser administrada imediatamente após a sua preparação e tomada na totalidade.

2. Dose inferior a 75mg – manipulado para administração por via oral

Para crianças que necessitam de dose inferior a 75 mg, recomenda-se o seguinte procedimento:

- Abrir cuidadosamente a cápsula vertendo o seu conteúdo num pequeno recipiente;
- Adicionar, com o auxílio de uma seringa graduada, 5ml de água. Agitar cerca de dois minutos;

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa - Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: +351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.pt | www.dgs.pt

- Retirar para a seringa a quantidade exata da mistura, correspondente à dose adequada ao peso do doente (Quadro 5);
- Num segundo recipiente adicionar à mistura uma pequena quantidade (uma colher de chá no máximo) de um produto alimentar doce adequado, para mascarar o sabor amargo. O mel só deve ser usado em crianças de idade superior a dois anos. Misturar bem;
- Administrar a totalidade do conteúdo deste segundo recipiente imediatamente após a sua preparação. Se permanecer alguma mistura no recipiente deitar uma pequena quantidade de água e voltar a administrar.

Quadro 5. Volume de suspensão de Tamiflu® e água, para cada dose, para crianças de peso <40Kg

Peso	Dose	Volume para cada dose
Menos de 10 kg	Consultar Quadro 3 e Quadro 4.	Exemplo: Lactente com 6 kg (3m/Kg/dose) Regra de 3 simples: 75 mg →5ml 18mg →X **X = 18mg x 5ml / 75mg = 1,2 ml** (se dose <1ml utilizar seringa de insulina)
≥10 Kg e < 15 Kg	30 mg	2 ml
≥15 Kg e < 23 Kg	45 mg	3 ml
≥23 Kg e < 40 Kg	60 mg	4 ml

3. Manipulado para administração por sonda naso-gástrica

Abrir as cápsulas necessárias (e.g. 2 cápsulas para 150 mg) e diluir em 10 a 20 ml de soro. Administrar a diluição pela sonda naso-gástrica, seguido de instilação de soro para lavagem da sonda.

NOTAS ADICIONAIS - PRESENÇA DE COINFEÇÕES

- A presença de coinfeção viral ou bacteriana deve ser considerada, e a decisão de iniciar terapêutica antiviral não deve excluir a necessidade de outras investigações ou tratamentos, se clinicamente justificados.
- Para além da pneumonia causada diretamente pela replicação do vírus nas vias aéreas inferiores, há atualmente evidência que a pneumonia por coinfeção bacteriana (especialmente *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, alguns dos quais meticilino-resistentes) pode contribuir para a evolução para uma forma grave e progressiva da doença.
- Sendo estas coinfeções mais frequentes do que inicialmente reconhecido, a terapêutica antimicrobiana empírica e precoce da pneumonia adquirida na comunidade deve ser ponderada em função da clínica apresentada por cada doente.
- Em época de gripe sazonal, especial atenção deve ser dada aos doentes provenientes de regiões onde doenças endémicas podem ter formas de apresentação clínica semelhantes à gripe, nomeadamente dengue e malária. Nestas situações, os exames tendentes ao esclarecimento diagnóstico não deverão ser adiados, mesmo que tenha sido iniciada terapêutica com oseltamivir.

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa - Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: +351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.pt | www.dgs.pt

Bibliografia

- HPA guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza. Dec 2011 Version 3 Rev Oct 2012
- Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians (Current for the 2012-2013 Influenza Season). CDC Dec 2012
- American Academy of Pediatrics. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2013-2014 Pediatr 2013;132:4
- Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to the use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza CDC updated Oct 2013
- FDA expands Tamiflu's use to treat children younger than 1 year. FDA Press announcement Dec 2012
- Resumo das características do medicamento Tamiflu® 75mg cápsulas 2007 EMA (European Medicines Agency) rev março 2013
- AMMI Canada Guidelines. The use of antiviral drugs for influenza: Guidance for practitioners 2012/2013. Can J Infect Dis Med Microbiol 2012; (23)4:e79
- Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Jan 2011; 60:1
- HPA Critical care management of adults with influenza with particular reference to H1N1 2009 version 3 Jan 2011
- IDSA (Infectious Diseases Society of America) Guidelines for Seasonal Influenza in Adults and Children. Clin Inf Dis 2009; 48:1003–32
- Update on Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection in Humans. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. N Engl J Med 358-3, January 17, 2008. www.nejm.org

Esta Orientação está disponível no portal da DGS: http://www.dgs.pt

Coordenação
Ana Leça (DGS), Isabel Castelão (DGS), Graça Freitas (DGS)

Colaboração:

Filipe Froes, Pneumologista, Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.; Consultor da DGS

José Gonçalo Marques, Pediatra, Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.

Kamal Mansinho, Infecciologista, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.

Paula Valente, médica de Saúde Pública; ARS Alentejo; colaboradora/Consultora da DGS

Teresa Tomé, Pediatra, neonatologista, Maternidade Alfredo da Costa, Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E.

Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa - Portugal | Tel: +351 21 843 05 00 | Fax: +351 21 843 05 30 | E-mail: geral@dgs.pt | www.dgs.pt