



**DGS** desde  
1899  
Direção-Geral da Saúde

# RELATÓRIO TÉCNICO

Vigilância da Gripe em Unidades  
de Cuidados Intensivos na época  
2015-2016 em Portugal





## ÍNDICE

<b>RESUMO .....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>5</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>7</b>
Género e idade dos doentes .....	8
Tipo de vírus influenza identificado .....	8
Presença de doença crónica subjacente .....	8
Estado vacinal dos doentes .....	9
Terapêutica antiviral e outras medidas terapêuticas de suporte .....	9
Tipo de amostra biológica recolhida para diagnóstico .....	9
Tempo decorrido entre a data de admissão na UCI e a confirmação laboratorial de gripe.....	9
Duração da hospitalização na UCI.....	10
Óbitos e taxa de letalidade.....	10
<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSSÃO E CONCLUSÕES .....</b>	<b>12</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>14</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>15</b>

## **VIGILÂNCIA DA GRIPE EM UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NA ÉPOCA 2015-2016 EM PORTUGAL**

### **RESUMO**

Na época 2015-2016 participaram na vigilância dos casos confirmados de gripe admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) 32 UCI, sendo 3 pediátricas, pertencentes a 18 hospitais, num total de cerca de 300 camas. Durante a época foram reportados 197 casos de gripe. A proporção de admissões por gripe em UCI oscilou durante várias semanas sem registo de picos muito elevados, tendo atingido o valor máximo de 8,1% na semana 8 de 2016. Verificou-se predominância do vírus influenza A(H1N1)pdm09 em 90% dos casos e a circulação simultânea de influenza B, em 3% dos doentes. O grupo menos atingido (20%) foi o dos mais idosos (65e+ anos), o que está de acordo com o vírus dominante. Cerca de 70% dos doentes tinha doença crónica subjacente, o que poderá ter contribuído para agravar a gripe. A patologia mais frequente foi a obesidade (37%), seguindo-se-lhe a doença cardiovascular (31%) e a diabetes (21%). Apenas 8% dos doentes estava vacinada contra a gripe sazonal, na sua totalidade portadores de doença crónica. Foi prescrita terapêutica com oseltamivir a cerca de 96% dos doentes. Mais de 80% dos doentes necessitou de ventilação mecânica invasiva e cerca de 19% teve suporte de oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO). A Reserva Estratégica Nacional de zanamivir e.v. foi ativada para 11 doentes, em situações de extrema gravidade. O diagnóstico de gripe foi confirmado no próprio dia da admissão na UCI, em cerca de 44% dos casos, menos do que na época anterior (70%). A taxa de letalidade foi estimada em 29,3%, um pouco mais elevada do que na época anterior (23,7%). Cerca de 80% desses óbitos ocorreram em indivíduos com doença crónica subjacente, o que poderá ter agravado o quadro e contribuído para o óbito.

Este sistema de vigilância da gripe sazonal em UCI poderá ser aperfeiçoado nas próximas épocas, reduzindo a subnotificação e melhorando o preenchimento dos campos necessários ao estudo da doença.

## INTRODUÇÃO

Após a pandemia de gripe de 2009, onze países, Estados-Membro da União Europeia, implementaram sistemas para a monitorização dos casos graves de doença respiratória aguda<sup>i</sup>. Em Portugal, na época 2011-2012, foi lançado um estudo piloto para vigiar os casos graves de gripe admitidos em Unidades de Cuidados. Nas épocas seguintes, a metodologia testada foi aplicada a mais UCI. Os resultados obtidos têm sido analisados e descritos anualmente.

## OBJETIVOS

- Estimar a proporção de casos de gripe admitidos em UCI por semana, na época 2015-2016;
- Caracterizar os casos de gripe por sexo, idade, presença de doença crónica subjacente, estado vacinal dos doentes, tipo e subtipo de vírus identificado, medidas terapêuticas aplicadas e ocorrência de óbito.

## MATERIAL E MÉTODOS

Um sistema sentinela<sup>ii</sup>, baseado nas UCI de hospitais portugueses, foi implementado para vigiar semanalmente a intensidade e tendência da atividade gripal, utilizando os procedimentos de rotina das UCI participantes. Este sistema de vigilância resultou numa parceria entre a Direção-Geral da Saúde (DGS) e o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) na área da vigilância da gripe e a sua coordenação ficou a cargo da Unidade de Apoio à Autoridade de Saúde Nacional e Emergências de Saúde Pública da DGS (UESP).

A seleção da amostra de UCI foi de conveniência e a respetiva participação é voluntária. O nº de hospitais participantes (incluindo uma ULS) tem aumentado de ano para ano, tendo sido de 25 na época 2015-2016, num total de 32 UCI, a que corresponderam 332 camas. Nesta amostra estiveram incluídos os maiores hospitais das 5 regiões de saúde do território do continente e ainda os 2 maiores das 2 regiões autónomas (RA Madeira e RA Açores).

DEFINIÇÃO DE CASO: doentes admitidos em Unidade de Cuidados Intensivos dos hospitais participantes, com gripe confirmada laboratorialmente.

A cada UCI foi pedida a confirmação laboratorial do diagnóstico de gripe (procedimento de rotina) e a identificação do tipo e subtipo de vírus influenza envolvidos. Os hospitais cujos laboratórios não tinham capacidade para identificar e subtipar os vírus influenza enviaram as amostras biológicas para o Laboratório Nacional de Referência (INSA).

Em cada hospital foi designado um ponto focal, responsável pelo envio dos dados semanais para o coordenador do sistema, na DGS. Cada UCI reportou semanalmente, para a UESP, via *e-mail*, o número de doentes admitidos por gripe, confirmada em laboratório, bem como o número total de doentes admitidos por todas as causas.

Um conjunto de questões, num ficheiro *excel*, sobre cada caso reportado foi respondido pelo médico: variáveis demográficas, estado vacinal do doente, presença de doença crónica subjacente e sua definição como fator de risco\*<sup>1</sup>, obesidade (Índice de Massa Corporal  $\geq 30$ ) ou gravidez, terapêutica antiviral prescrita ou outras medidas de suporte terapêutico, óbito ou alta e informação laboratorial.

Todas as segundas-feiras foi enviado um *e-mail* aos pontos focais lembrando a necessidade de notificarem os casos. Para evitar duplicações, foram cruzadas algumas variáveis (data de nascimento, sexo, data de admissão em UCI e data da alta ou óbito).

A transferência de doentes duma UCI para outra com acesso a ECMO foi reportada.

A proporção de casos de gripe admitidos em ICU foi estimada através do seguinte cálculo:

*Número de doentes com gripe confirmada laboratorialmente na semana A/número total de doentes admitidos por qualquer causa na semana Ax100.*

A duração do internamento em UCI foi estimada com base na data da admissão e da alta/óbito. No caso de ter havido transferência do doente para outras UCI, a duração total do internamento foi obtida somando os vários períodos de internamento reportados.

---

1

\*Classificação utilizada durante a pandemia 2009 sobre fatores de risco para doença grave no decurso de infeção por gripe: doença pulmonar crónica (asma, DPOC, fibrose quística); doença renal crónica; doença cardíaca crónica (exclui hipertensão); doença hepática crónica; doença hematólogica crónica (hemoglobinopatias, excluindo neoplasmas); doença crónica neurológica/neuromuscular; doença metabólica crónica (diabetes); neoplasias (sólidas e tumores hematológicos); imunossupressão (doença congénita associada a infeção por HIV e transplantação de órgãos, post quimioterapia, post corticoterapia; terapêutica crónica com salicilatos. Circular Informativa nº 33/DSPCD de 08/09/2009 disponível em <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/circular-informativa-n-33dsocd-de-08092009.aspx>.

## RESULTADOS

Foram reportados, por 18 hospitais (incluindo uma ULS), 197 casos de gripe.

Os valores estimados da taxa de admissão sofreram pequenas oscilações entre as semanas 53 e 12, não tendo sido registadas subidas ou descidas acentuadas desses valores. De facto, entre as semanas 53 de 2015 e 12 de 2016, a taxa oscilou entre 5,8% e 4,7%, tendo o valor máximo sido registado na semana 8 de 2016 (8,1%) (Quadro 1 e Fig. 1).

Quadro 1 - Número de casos de gripe, de hospitais que os reportaram e % de doentes com gripe, admitidos em UCI, por semana, em 2015-2016

Semana	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Nº de casos de gripe	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0	4	15	8	11	10	18	22	19	10	21	11	12	6	10	3	5	3	2	0	0	2	1
Nº de hospitais que reportaram	19	17	19	12	19	19	21	19	16	17	18	14	20	21	22	24	25	23	21	23	22	20	18	17	21	18	18	17	17	20	15	17	19	19
Nº de UCI	25	22	24	16	24	23	26	23	21	22	23	19	24	26	27	28	30	28	26	26	27	27	23	22	26	22	23	23	22	25	19	22	24	23
Nº de admissões na UCI	279	238	251	162	257	254	271	264	230	238	222	204	240	257	301	314	365	352	311	298	284	259	225	236	284	213	202	215	208	228	149	242	216	237
Taxa de admissão por gripe em UCI (%)	0	0	0	0	0	0,4	0	0	0	0,4	0,9	0	1,7	5,8	2,7	3,5	2,7	5,1	7,1	6,4	3,5	8,1	4,9	5,1	2,1	4,7	1,5	2,3	1,4	0,9	0	0	0,9	0,4

O valor máximo registado nesta época (8,1%) foi semelhante ao da anterior (7,8%), mas cerca de 40% mais baixo do que o da época 2013-2014 (13,5%) (Fig. 1).

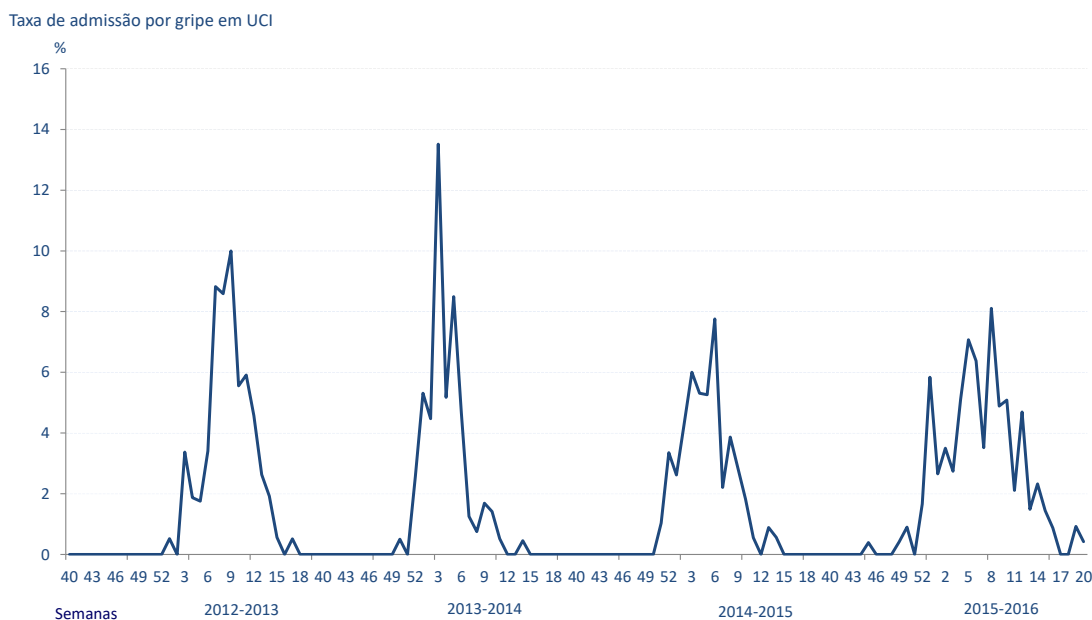


Figura 1 - Evolução da proporção semanal de casos de gripe admitidos em UCI nas épocas de gripe 2012-2013, 2013-2014, 2014-2015 e 2015-2016

### Género e idade dos doentes

A proporção de mulheres (40,6%, correspondendo a 80 casos) foi inferior à dos homens (59,4%, correspondendo a 117 casos).

A maior parte dos doentes (67%) tinha idade compreendida entre 45 e 64 anos (98 casos).

A distribuição pelos vários grupos etários encontra-se no Quadro 2.

Quadro 2 - Distribuição dos casos por grupo etário

Grupo Etário	Número de casos	%
<15	11	5,6
15-44	34	17,3
45-64	98	49,7
15-64	132	67
65e+	54	27,4

### Tipo de vírus influenza identificado

Foi identificado o vírus influenza A em 190 casos (96,9%), dos quais 177 (93,2%) eram A(H1N1)pdm09. O vírus influenza B foi identificado em 6 casos (3,0%). Não foram subtipadas 13 (6,8%) amostras.

### Presença de doença crónica subjacente

Verificou-se que 136 doentes (69,4%) tinham doença crónica subjacente (Quadro 3).

Quadro 3 - Presença de doença crónica subjacente, por ordem decrescente de frequência

Doença/situação*	Nº de casos	%
Obesidade	72 (n=195)	36,9
Cardiovascular	61 (n=196)	31,1
Diabetes	41 (n=197)	20,8
Respiratória	40 (n=194)	20,6
Imunológica	29 (n=197)	14,7
Renal	22 (n=197)	11,2
Hematológica	19 (n=197)	9,1
Hepática	10 (n=196)	5,1
Neuromuscular	6 (n=197)	3
Gravidez	0	0

\* 1 ou mais são possíveis



### **Estado vacinal dos doentes**

Verificou-se que apenas 8 doentes (7,8%) estavam vacinados contra a gripe sazonal (N=102); todos tinham doença crónica.

### **Terapêutica antiviral e outras medidas terapêuticas de suporte**

O oseltamivir foi prescrito a 190 (96,4%) doentes. No quadro 4 pode ver-se a distribuição das várias terapêuticas.

Quadro 4 - Terapêuticas prescritas aos doentes, por ordem decrescente de frequência

<b>Terapêutica</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>%</b>
Oseltamivir	190 (n=197)	96,4
Ventilação mecânica invasiva	158 (n=196)	80,6
Ventilação mecânica não invasiva	58 (n=196)	29,6
ECMO	35 (n=189)	18,5
Terapêutica de substituição renal	27 (n=188)	14,4

A reserva de zanamivir foi ativada para 11 doentes.

### **Tipo de amostra biológica recolhida para diagnóstico**

A zaragatoa faríngea foi utilizada para o diagnóstico de 153 casos (79,7%) e o aspirado endotraqueal ou lavado brônquico ou alveolar para 85 casos (45%). Nalguns casos foram ambos realizados.

### **Tempo decorrido entre a data de admissão na UCI e a confirmação laboratorial de gripe**

Até ao final do 1º dia foram confirmados 69 diagnósticos (44,2%). Verificou-se que 115 doentes (73,7%) tiveram o diagnóstico de gripe confirmado até ao final do 2º dia após a admissão na UCI (Quadro 5).

Quadro 5 - Tempo decorrido entre a data de admissão na UCI e a confirmação laboratorial de gripe

<b>Dias</b>	<b>Número de doentes (n=156)</b>	<b>%</b>
1	69	44,2
2	46	29,5
3	19	12,2
+ de 2	22	14,1

### **Duração da hospitalização na UCI**

Verificou-se que 42 (42%) doentes estiveram hospitalizados na UCI 15 ou mais dias; 32 doentes (32%) estiveram menos de 8 dias e 26 (26%) entre 8 e 14 dias (n=100).

### **Óbitos e taxa de letalidade**

Durante a estadia na UCI faleceram 34 doentes (n=116), estimando-se a taxa de letalidade em 29,3%. Daqueles, 26 (76,5%) tinham doença crónica subjacente e apenas 1 estava vacinado contra a gripe (Quadro 6).

Quadro 6 - Distribuição dos óbitos reportados por grupo etário

<b>Grupo etário</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
00-14	1	2,9
15-44	3	8,8
45-64	19	55,9
65e+	11	32,4

## LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O objetivo deste sistema de vigilância é monitorizar os casos graves de gripe admitidos em UCI. São excluídos outros casos, também de gripe, como os internados noutras unidades ou em enfermarias. Assim, estes resultados não refletem as hospitalizações por gripe em Portugal, consideradas numa forma geral, nem tampouco a totalidade dos casos de gripe mais graves. Acreditamos, no entanto, que podem ser interpretados como indicadores grosseiros da gravidade da gripe.

A amostra de UCI que participa neste sistema foi selecionada por conveniência, pelo que a sua representatividade não está garantida. No entanto, nela estão incluídas as UCI dos principais e maiores hospitais portugueses. Não é conhecido o número exato de camas existentes por UCI nem tampouco o de UCI dos hospitais portugueses. Estimou-se que número total de camas vigiadas por este sistema é de cerca de 330, considerando-se que algumas poderão ser consideradas de cuidados intensivos ou intermédios, dependendo da necessidade. Saliente-se que este número varia ao longo das épocas, uma vez que nem todas as ICU reportam todas as semanas. Assim, para garantir maior rigor na estimativa da proporção de casos admitidos com gripe, em cada semana, nas UCI, o denominador utilizado resultou do somatório do número de camas das UCI que, de facto, responderam, reportando zero ou mais casos.

Uma vez que apenas os casos confirmados laboratorialmente foram reportados, os resultados obtidos poderão estar enviesados. De facto, a suspeita de gripe pode ser mais forte em doentes jovens, com quadros graves, do que nos mais idosos; e também depende dos tipos de vírus circulantes em cada época, que podem afetar de forma diferente os mais jovens quando comparados com os mais idosos. Seria importante comparar estes casos com os que não se confirmaram para gripe, mas para isso seria necessário recolher dados adicionais, o que ainda não foi feito.

Os dados recolhidos permitem estimar a taxa de letalidade da gripe durante a hospitalização na UCI. No entanto, esta taxa poderá estar a ser subestimada por várias razões: 1) alguns óbitos, ocorridos depois da notificação do caso, poderão não ter sido notificados; 2) também os óbitos que ocorreram depois da alta da UCI (numa enfermaria, por exemplo) não foram contabilizados, apesar de poderem ter sido consequência tardia da gripe.

Considerando as limitações referidas e o número reduzido de casos reportados, os resultados deverão ser interpretados com cautela.

## **DISCUSSÃO E CONCLUSÕES**

Na época de gripe 2015-2016, nas UCI, verificou-se a circulação dominante do vírus A(H1N1)pdm09 (cerca de 90% dos casos). O Influenza B também circulou, mas apenas em 3% dos casos. Desconhece-se o subtipo do vírus identificado em cerca de 6,8% das amostras positivas para influenza A. Esta informação é importante, pelo que dever-se-á aperfeiçoar o sistema de vigilância de forma a garantir, no futuro, o seu conhecimento e envio.

Cerca de metade dos doentes tinha entre 45-64 anos de idade, seguindo-se-lhe o grupo 15-44 (17,3%). Os mais idosos (65e+anos) foram apenas 20% dos casos, o que não será de estranhar, considerando que o influenza A(H1N1)pdm09 circulou como vírus dominante.

A doença crónica subjacente mais frequente foi a obesidade (37%) seguindo-se-lhe a doença cardiovascular (31%) e a diabetes (21%). Comparativamente com a pandemia, em que circulou também o A(H1N1)pdm09, a obesidade, em 2015-2016, foi cerca de 4 vezes mais frequente (9,8%); também a doença cardiovascular e a diabetes foram mais frequentes do que durante a pandemia (respetivamente 21% e 18 %) <sup>3</sup>.

Apenas 8% dos doentes tinha feito a vacina contra a gripe sazonal, apesar de mais de 70% ter doença crónica subjacente e de haver recomendações da DGS nesse sentido<sup>4</sup>. No entanto, todos os vacinados tinham doença crónica. Estima-se que a vacina contra a gripe previna anualmente milhares de gripes e de hospitalizações<sup>5,6</sup>.

Foi prescrito oseltamivir<sup>7</sup> a cerca de 96% dos doentes, como seria expectável, de acordo com as orientações existentes<sup>8</sup>. Este valor foi superior ao da época anterior (70%).

Mais de 80% dos doentes foi submetida a ventilação mecânica invasiva e cerca de 19% teve suporte de ECMO. Em Portugal, durante a pandemia de 2009, quase todos os doentes falecidos, supostamente os casos mais graves, foram previamente submetidos a ventilação mecânica invasiva, mas apenas 2,4% teve suporte de ECMO<sup>3</sup>. Este aumento apreciável da utilização de ECMO nesta época poderá estar relacionado não só com o aumento do número de casos mais graves reportados, mas também com a maior disponibilidade da técnica, em mais hospitais. No entanto, a proporção de doentes que teve suporte de ECMO poderá estar

sobreavaliada, uma vez que podemos presumir que todos os casos de ECMO a nível nacional foram reportados, apesar de não terem sido reportados todos os casos de gripe admitidos em UCI. De facto, todos os hospitais com ECMO fazem parte do sistema de vigilância, mas nem todos os hospitais com UCI participaram na vigilância. Também por esta razão as estimativas apresentadas deverão ser cuidadosamente interpretadas.

A reserva de zanamivir foi ativada para 11 doentes, em situações de extrema gravidade.

A taxa de letalidade foi estimada em 29,3%, mais elevada do que na época anterior (23,7%). Cerca de 80% desses óbitos ocorreram em indivíduos com doença crónica subjacente conhecida que poderá ter agravado o quadro e contribuído para o óbito. Verificou-se que apenas 1 doente, dos que morreram, estava vacinado contra a gripe. Historicamente sabe-se que a morbidade e letalidade do A(H3N2) tem sido maior nos indivíduos com 65e+anos<sup>9</sup>, enquanto o A(H1N1)pdm09 atinge, habitualmente, grupos etários mais jovens, como foi o caso nesta época. Assim, será importante procurar as razões que explicam porque é que em 2015-2016 a letalidade foi maior do que na época anterior, considerando o tipo de vírus dominante e os grupos etários mais atingidos.

Salienta-se a ausência de dados históricos publicados sobre letalidade em UCI, para comparação. Note-se que esta estimativa se refere a óbitos ocorridos apenas durante a hospitalização na UCI e que poderão ter ocorrido mais óbitos após a alta da UCI para outros serviços/enfermarias.

Este sistema de vigilância da gripe sazonal em UCI poderá ser aperfeiçoado nas próximas épocas, reduzindo a subnotificação e melhorando o preenchimento dos campos necessários ao estudo da doença.

## **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem às equipas de especialistas que participaram nesta vigilância, nomeadamente, do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge e dos seguintes hospitais:

- British Hospital;
- Centro Hospitalar Alto Ave (H. Guimarães);
- Centro Hospitalar Cova da Beira (H. da Covilhã);
- Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (H. São Francisco Xavier e H. Egas Moniz);
- Centro Hospitalar de S. João E.P.E.;
- Centro Hospitalar do Algarve (H. do Barlavento Algarvio);
- Centro Hospitalar do Médio Tejo (Hospital de Abrantes);
- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;
- Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E. (H. S. José, H. Curry Cabral, H. Capuchos, H.D. Estefânia e H. Sta. Marta);
- Centro Hospitalar Lisboa Norte E.P.E. (H. Santa Maria e H. Pulido Valente);
- Centro Hospitalar Tondela Viseu (H. S. Teotónio);
- Hospital Beatriz Ângelo;
- Hospital Cuf Descobertas;
- Hospital de Cascais Dr. José de Almeida;
- Hospital Distrital de Castelo Branco;
- Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada;
- Hospital do Litoral Alentejano;
- Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca;
- Hospital de Vila Franca de Xira.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> ECDC. Relatório epidemiológico anual 2011. (consultado 2015 ago 24). Disponível em: [http://ecdc.europa.eu/pt/publications/Publications/1111\\_SUR\\_Annual\\_Epidemiological\\_Report\\_on\\_Communicable\\_Diseases\\_in\\_Europe.pdf](http://ecdc.europa.eu/pt/publications/Publications/1111_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf)
- <sup>2</sup> Miquel Porta. Dictionary of epidemiology. Oxford University Press 2008. Fifth edition. (consultado 2015 ago 24). Disponível em: [http://www.amazon.com/A-Dictionary-Epidemiology-Miquel-Porta/dp/0195314506#reader\\_0195314506](http://www.amazon.com/A-Dictionary-Epidemiology-Miquel-Porta/dp/0195314506#reader_0195314506)
- <sup>3</sup> Froes F, Diniz A, Falcão I, Nunes B, Catarino J. Óbitos por gripe pandémica A (H1N1) 2009 em Portugal. Período de Abril de 2009 a Março de 2010. Rev Port Med Int 2010; 17(4). (consultado 2014 ago 13). Disponível em: [http://www.spci.pt/Revista/Vol\\_17\\_4/Revista\\_SPCI\\_7\\_Dez\\_Artigo\\_PT.pdf](http://www.spci.pt/Revista/Vol_17_4/Revista_SPCI_7_Dez_Artigo_PT.pdf)
- <sup>4</sup> Orientação nº 016/2014 de 24/09/2014. Vacinação contra a gripe com a vacina trivalente para a época 2014/2015 (consultado 2015 ago 24). Disponível em <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas.aspx?cachecontrol=1440583583131>
- <sup>5</sup> Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. JAMA 2013;310:1711-20. (consultado 2015 ago 24). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=1758749>
- <sup>6</sup> Neuzil KM. Influenza vaccination in 2013-2014; achieving 100% participation. JAMA 2013;310:1681-2. (consultado 2015 ago 24). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1758725>
- <sup>7</sup> Dutkowsky R. Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low- and high-risk patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 65: Pp. ii11-ii24. (consultado 2015 ago 24). Disponível em: [http://jac.oxfordjournals.org/content/65/suppl\\_2/ii11.full](http://jac.oxfordjournals.org/content/65/suppl_2/ii11.full)
- <sup>8</sup> Orientação nº 007/2015 de 26/01/2015. Terapêutica e quimioprofilaxia da gripe sazonal, época gripal 2014/2015 (consultado 2015 ago 24). Disponível em: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas.aspx?cachecontrol=1440603079547>
- <sup>9</sup> Baltazar Nunes et al. Excess Mortality Associated with Influenza Epidemics in Portugal, 1980 to 2004. (consultado 2015 ago 24). Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020661>



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