



DGS desde
1899
Direção-Geral da Saúde

RELATÓRIO TÉCNICO

Vigilância da Gripe em Unidades
de Cuidados Intensivos na época
2016-2017 em Portugal



ÍNDICE

Resumo	4
Introdução	5
Objetivos	5
Material e Métodos	5
Resultados	7
Tipo de vírus influenza identificado	8
Género e idade dos doentes.....	8
Presença de doença crónica subjacente.....	9
Estado vacinal dos doentes.....	9
Terapêutica antiviral e medidas de suporte.....	9
Tipo de amostra biológica colhida para diagnóstico	10
Tempo decorrido entre a data de admissão em UCI e a confirmação laboratorial de gripe ...	10
Duração da hospitalização em UCI	10
Óbitos e taxa de letalidade.....	10
Evolução de alguns Indicadores	11
Limitações do Estudo	12
Discussão	13
Agradecimentos	15
Referências Bibliográficas	17

VIGILÂNCIA DA GRIPE EM UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NA ÉPOCA 2016-2017 EM PORTUGAL

RESUMO

Na época 2016-2017 participaram na vigilância da gripe em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) 29 UCI pertencentes a 24 hospitais. Durante a época foram reportados 127 casos de gripe. A proporção de admissões por gripe em UCI aumentou abruptamente a partir da semana 47, atingiu o máximo na semana 52 (11.6%), seguindo-se um decréscimo até à linha de base, na semana 9.

O vírus influenza A foi identificado em todos os casos. Dos 50% de amostras subtipadas, 98% foram identificadas como A(H3N2). Verificou-se que 75% dos doentes tinha 65 ou mais anos e 90% doença crónica subjacente, sendo a patologia cardiovascular mais frequente (63%), seguida da respiratória (53%) e diabetes (35%). Um terço dos doentes estava vacinado contra a gripe sazonal, valor superior ao estimado em épocas anteriores.

Foi prescrita terapêutica com oseltamivir a cerca de 90% dos doentes, 75% necessitou de ventilação mecânica invasiva e 3% teve suporte de oxigenação por membrana extracorporeal. O diagnóstico de gripe foi confirmado no próprio dia da admissão em UCI, em 60 % dos casos, valor superior ao da época anterior (44%). Em cerca de metade dos doentes, a duração da hospitalização foi inferior a 5 dias.

A taxa de letalidade foi estimada em 29%, valor semelhante ao da época anterior, mas a incidência no grupo com 65 e mais anos quase triplicou nesta época (91%).

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 aguda¹. Em Portugal, na época gripal 2011-2012, foi lançado um estudo piloto para vigiar os casos graves de gripe admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Nas épocas seguintes, a metodologia testada foi aplicada a mais UCI. Os resultados obtidos têm sido analisados e descritos anualmente, no final de cada época.

OBJETIVOS

- Estimar a proporção de casos de gripe admitidos em UCI por semana, na época 2016-2017;
- 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 sentinela², baseado nas UCI de hospitais portugueses, foi implementado para vigiar semanalmente a intensidade e tendência da atividade gripal, utilizando os procedimentos de rotina das unidades participantes. Este sistema de vigilância resultou duma parceria entre a Direção-Geral da Saúde (DGS) e o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) na área da vigilância da gripe, tendo a coordenação ficado a cargo Centro de Emergências em Saúde Pública (CESP) da DGS.

A seleção da amostra de UCI foi de conveniência com participação voluntária. O número de hospitais participantes (incluindo uma Unidade Local de Saúde) tem aumentado de ano para ano, tendo sido de 29 na época 2016-2017, num total de 33 UCI, a que corresponderam 352 camas. Nesta amostra foram incluídos hospitais centrais e distritais das 5 regiões de saúde do território continental e ainda da região autónoma dos Açores.

DEFINIÇÃO DE CASO: doentes admitidos em UCI dos hospitais participantes, com diagnóstico de gripe confirmado laboratorialmente.

Em cada hospital foi designado um ponto focal, responsável pelo envio dos dados semanais para o coordenador do sistema, na DGS. Todas as segundas-feiras foi enviado um *e-mail* aos pontos focais lembrando a necessidade de notificarem os casos.

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 sem capacidade para identificar e subtipar os vírus enviaram as amostras biológicas para o Laboratório Nacional de Referência (INSA).

Cada UCI reportou semanalmente, para o CESP, 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*¹, obesidade (Índice de Massa Corporal ≥ 30) ou gravidez, terapêutica antiviral prescrita ou outras medidas de suporte terapêutico, óbito ou alta e informação laboratorial. A transferência de doentes duma UCI para outra com acesso a oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO) foi também reportada.

Para evitar duplicações, foram cruzadas algumas variáveis (data de nascimento, sexo, data de admissão em UCI e data da alta ou óbito).

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 A x 100.

A duração do internamento em UCI foi estimada com base na data da admissão e da alta/óbito, sem considerar a hora. 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 de 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 hematológica 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 nº33/DSPCD, de 8 de setembro de 2009. Disponível em: <http://www.dgs.pt/directrices-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/circular-informativa-n-33dspcd-de-08092009.aspx>

O período de tempo decorrido entre a data de admissão em UCI e a data da confirmação laboratorial foi estimado em dias.

Neste relatório faz-se ainda, pela primeira vez, a descrição da evolução de alguns indicadores ao longo das épocas estudadas.

RESULTADOS

Nesta época foram reportados 127 casos de gripe por 29 UCI em 24 hospitais.

Os valores estimados da taxa de admissão aumentaram abruptamente a partir da semana 47, tendo atingido o valor máximo na semana 52 de 2016 (11,6%). A partir daí verificou-se um decréscimo acentuado até à linha de base, na semana 9 de 2017 (Quadro 1 e Fig. 1).

Quadro 1 - Nº de casos de gripe, de hospitais que os reportaram e % de doentes com gripe, admitidos em UCI, por semana, em 2016-2017

Semana	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nº de casos de gripe	0	0	0	0	0	1	0	0	3	11	9	11	19	30	18	11	6	1	4	1	1	1	0	0
Nº de hospitais	12	4	14	13	13	14	16	16	17	20	20	19	21	19	19	17	19	19	16	17	21	17	17	18
Nº de UCI	14	19	20	20	20	21	20	20	22	24	24	24	25	23	23	21	24	23	19	21	25	20	20	23
Nº de admissões na UCI	174	204	175	257	212	237	235	252	254	278	253	248	258	258	229	246	248	241	241	231	305	228	175	234
Taxa de admissão por gripe em UCI	0	0	0	0	0,0	0,4	0,0	0,0	1,2	4,0	3,6	4,4	7,4	11,6	7,9	4,5	2,4	0,4	1,7	0,4	0,3	0,4	0	0

O valor máximo registado nesta época (11,6%) foi superior ao registado nas duas épocas anteriores (8,1% e 7,8%, respetivamente em 2015-2016 e 2014-2015), mas mais baixo do que o da época 2013-2014 (13,5%) (Fig. 1).

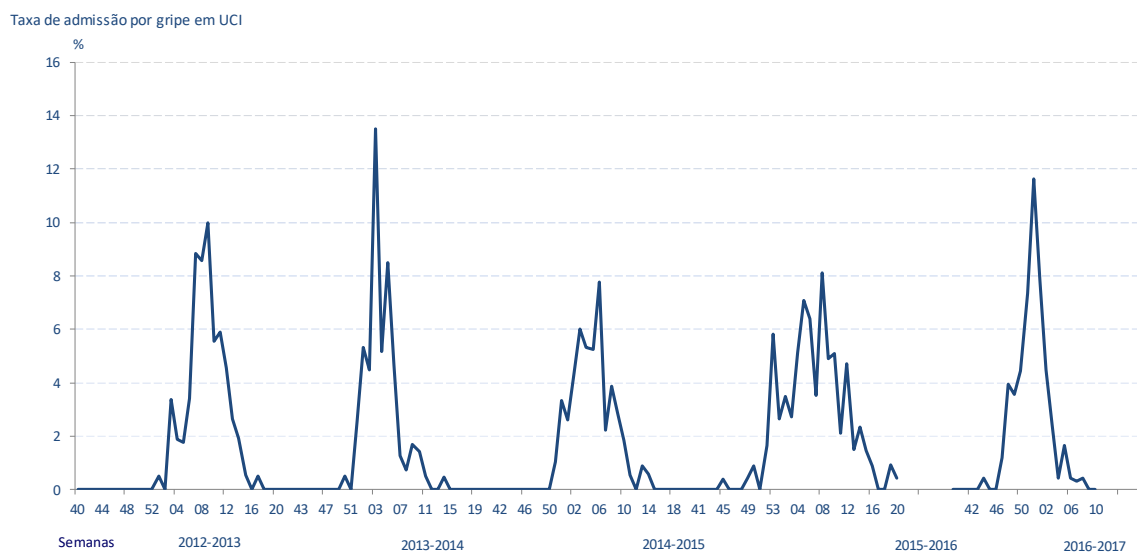


Figura 1 - Evolução da proporção semanal de casos de gripe admitidos em UCI nas épocas de gripe 2012-2013, 2013-2014, 2014-2015, 2015-2016 e 2016-2017

Tipo de vírus influenza identificado

Foi identificado o influenza A em todos os casos (n=114), não tendo sido subtipados 57 amostras (50%). Das subtipadas, 56 (98.2%) eram A(H3N2) e 1 A(H1N1) (1.8%).

Género e idade dos doentes

A proporção de mulheres e homens foi semelhante, tendo sido de 49,2% nas mulheres (58 casos, n=118).

A maior parte dos doentes (74,5%; N=88) tinha idade superior a 65 anos. A distribuição pelos vários grupos etários encontra-se no Quadro 2.

Quadro 2 - Distribuição dos casos por grupo etário na época 2016-2017

Grupo Etário	Nº de casos (n=118)	%
<15	3	2,5
15-64	26	22
65-74	42	35,6
75-84	38	32,2
85e+	9	7,6

Presença de doença crónica subjacente

Verificou-se que 104 doentes (89,7%; n=116) tinham doença crónica subjacente (Quadro 3), tendo a doença cardiovascular sido reportada em 62.6% dos doentes, a respiratória em 52.7% e a diabetes em 34.5%.

Quadro 3 - Presença de doença crónica subjacente, por ordem decrescente de frequência, na época 2016-2017

Doença/situação*	Nº de casos	%
Cardiovascular	72 (n=115)	62,6
Respiratória	58 (n=110)	52,7
Diabetes	39 (n=113)	34,5
Obesidade	31 (n=116)	26,7
Renal	27 (n=114)	23,7
Imunológica	16 (n=114)	14
Hematológica	9 (n=114)	7,9
Hepática	7 (n=114)	6,1
Neuromuscular	4 (n=114)	3,5
Gravidez	0 (n=117)	0

* 1 ou mais são possíveis

Estado vacinal dos doentes

Verificou-se que 29 doentes (33,3%; n=87) estavam vacinados contra a gripe sazonal, 28 (96,6%) dos quais com doença crónica e 26 (89,7%) com idade superior a 65 anos.

Terapêutica antiviral e medidas de suporte

O oseltamivir foi prescrito a 106 (89,8%; n=118) doentes. No quadro 4 pode observar-se a distribuição das várias terapêuticas.

Quadro 4 - Terapêuticas prescritas aos doentes, por ordem decrescente de frequência, na época 2016-2017

Terapêutica	Nº de casos	%
Oseltamivir	106 (n=118)	89,8
Ventilação mecânica invasiva	88 (n=118)	74,6
Ventilação mecânica não invasiva	39 (n=118)	33,1
ECMO	4 (n=116)	3,4
Terapêutica de substituição renal	15 (n=115)	13

Tipo de amostra biológica colhida para diagnóstico

A zaragatoa faríngea foi utilizada para o diagnóstico de 106 casos (89,8%; n=118) e o aspirado endotraqueal ou lavado brônquico ou alveolar para 28 casos (23,7%; n=118). Nalguns casos foram ambos realizados.

Tempo decorrido entre a data de admissão em UCI e a confirmação laboratorial de gripe

No próprio dia foram confirmados quase 60% dos casos. Durante o dia seguinte à admissão foram confirmados mais 30% dos diagnósticos. Apenas 11.6% dos casos foram confirmados 2 ou mais dias após a admissão (Quadro 5).

Quadro 5 - Tempo decorrido entre a data de admissão em UCI e a confirmação laboratorial de gripe, na época 2016-2017

Tempo em dias	Nº de doentes (n=95)	%
0	56	58,9
1	28	29,5
2	5	5,3
+ de 2	6	6,3

Duração da hospitalização em UCI

Verificou-se que 40 doentes (49%; n=82) estiveram hospitalizados em UCI menos de 5 dias, sendo que a moda foi de 3 dias e a mediana 5. O tempo máximo de hospitalização foi 28 dias.

Óbitos e taxa de letalidade

Durante a estadia na UCI faleceram 23 doentes (n=80), estimando-se a taxa de letalidade em 28.8%. Daqueles, 20 (87%) tinham doença crónica subjacente e 10 (43.5%) estavam vacinados contra a gripe (Quadro 6).

Quadro 6 - Distribuição dos óbitos reportados por grupo etário, na época 2016-2017 (n=23)

Grupo etário	Nº de óbitos	%
15-64	2	8,7
65-74	11	47,8
75-84	9	39,1
85 e +	1	4,3

Evolução de alguns Indicadores

Comparando os resultados das épocas 2012-2013 até 2016-2017, o grupo etário dos 65 e mais anos foi o mais atingido nas épocas 2014-2015 (55.9%) e 2016-2017 (75.4%). Verificou-se que o A(H3N2) circulou nestas épocas (2014-2015, 29.4%; 2016-2017, 98.2%).

Quadro 7 – Distribuição dos grupos etários e vírus prevalente por época

	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017
<45 anos	18.9%	25%	17.2%	22.3%	5.1%
45-64	51.6%	50%	25.69%	49.7%	19.5%
65 e + anos	29.5%	25%	55.9%	27.4%	75,4%
amostras subtipadas (%)	80%	92.5%	36.6%	90.3%	50%
			A(H1N1) 52.9%		
Vírus prevalente	A(H1N1) 96.1%	A(H1N1) 89.9%	A(H3N2) 29.4%	A(H1N1) 100%	A(H3N2) 98.2%
			B Yamagata 17.6%		

Relativamente à taxa de vacinação antigripal dos doentes com diagnóstico de gripe, destaca-se que os valores mais elevados foram atingidos nas épocas 2016-2017 (33.3%) e 2014-2015 (15%).

Quadro 8 – Evolução da taxa de vacinação antigripal dos doentes com gripe por época

	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017
Vacinado	6.2%	3.8%	15%	7.8%	33.3%

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 assegurada. No entanto, nela se incluem as UCI de hospitais centrais e distritais do território continental e da região autónoma dos Açores, maioritariamente públicos. Não é conhecido o número total de UCI dos hospitais portugueses nem o número exato de camas existentes em cada UCI. Ainda assim, estimou-se que o número total de camas abrangidas nesta amostra é de 352 em 33 UCI, tendo em conta que algumas poderão ser utilizadas em cuidados intensivos ou intermédios, dependendo da necessidade. Salienta-se que este número varia ao longo das épocas, uma vez que nem todas as UCI reportam todas as semanas. Assim, para garantir maior rigor na estimativa da proporção de casos admitidos com gripe, em cada semana, 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 influenciada pelo grupo etário dos indivíduos e pelo tipo de vírus circulante em cada época, podendo afetar de forma diferente os mais jovens quando comparados com os mais idosos. Também a suspeita de gripe poderá ser mais forte em doentes jovens, com quadros graves, do que nos mais idosos, nos quais a sintomatologia poderá ser menos evidente. Seria importante comparar estes casos com os não confirmados, para o que se entende necessária a recolha de dados adicionais, que ainda não foi possível.

Conforme mencionado na metodologia, as variáveis “duração da hospitalização em UCI” e “tempo decorrido entre a data de admissão em UCI e a confirmação laboratorial de gripe” foram estimadas em dias, o que poderá levar à sobrestimação da duração real do internamento ou do tempo de confirmação laboratorial, uma vez que a diferença de apenas

alguns minutos poderá traduzir-se no acréscimo de um dia. A inclusão de uma nova variável para ultrapassar esta diferença tem sido adiada, considerando o aumento de trabalho que implicaria para os médicos participantes.

A proporção de doentes submetidos a ECMO poderá estar sobrestimada, uma vez que se presume que todos os casos de ECMO a nível nacional foram reportados (uma vez que os hospitais com este equipamento estão incluídos na vigilância), ainda que não sejam reportados todos os casos de gripe admitidos em UCI a nível nacional.

Os dados recolhidos permitem estimar a taxa de letalidade da gripe durante a hospitalização em UCI. No entanto, esta taxa poderá estar subestimada por duas 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. A recolha de dados para ultrapassar esta limitação não foi, ainda, exequível.

Tendo em conta as limitações referidas e o número reduzido de casos reportados, salienta-se uma vez mais que estes resultados deverão ser interpretados com cautela.

DISCUSSÃO

Na época de gripe 2016-2017, o vírus dominante foi do tipo A. Foram subtipadas 50% das amostras, tendo sido identificado o subtipo H3N2 em 98%.

A maior parte dos doentes (75%) tinha idade superior a 65 anos, o que está de acordo com a elevada taxa de prevalência do vírus circulante nesta época. Não será então de estranhar que a proporção de doentes com doença crónica subjacente seja de 90%, destacando-se a patologia cardiovascular (63%) como mais frequente.

A proporção de vacinados contra a gripe sazonal foi de um terço dos doentes, superior aos valores observados em épocas anteriores. Sabe-se que a quase totalidade dos doentes vacinados tinha doença crónica (97%). No entanto, dos 104 indivíduos com doença crónica subjacente, apenas 28 foram vacinados (27%), apesar de haver recomendações da DGS nesse sentido³. Estima-se que a vacina contra a gripe previna anualmente milhares de gripes e de hospitalizações^{4, 5}. No entanto, a efetividade da vacina nesta época foi baixa (18.9%; IC95% - 57.2% a 58.2%)⁶, acompanhando a estimativa europeia⁷, o que poderá explicar, em

parte, a elevada proporção de doentes com gripe, vacinados, quando comparada com épocas anteriores. Verificou-se, ainda, que 10 dos doentes falecidos (44%) estavam vacinados contra a gripe.

Foi prescrito oseltamivir⁸ a 90% dos doentes, valor inferior ao da época anterior (96%). Reforça-se a importância do cumprimento das orientações existentes³.

Verificou-se que 75% dos doentes foram submetidos a ventilação mecânica invasiva e apenas 3% teve suporte de ECMO (valor mais baixo reportado desde 2012-2013). Apesar de já ter sido referido como limitação do estudo que a taxa de utilização de ECMO poderá estar sobrestimada (dado que é realizada nos hospitais participantes), este valor poderá ter sido influenciado pela ausência de dados sobre os casos admitidos num hospital central, onde a técnica está disponível. Também por esta razão as estimativas apresentadas deverão ser cuidadosamente interpretadas.

Até ao final do dia seguinte à admissão em UCI foram confirmados 88% dos casos, dos quais quase 60% no próprio dia da admissão, valor superior ao da época anterior (44%).

A taxa de letalidade para todas as idades foi estimada em 29%, valor semelhante ao da época anterior. Verificou-se que o grupo etário mais afetado foi o dos 65 e mais anos (91%), comparativamente com 2015-2016 (32%). Historicamente, sabe-se que a morbilidade e letalidade do A(H3N2) é maior nos indivíduos com 65 e mais anos⁹, como se registou em 2016-2017, podendo a doença crónica subjacente (87%), mais frequente neste grupo, ter contribuído para o agravamento do quadro clínico e óbito. Na época anterior, o A(H1N1)pdm09 atingiu, como habitualmente, grupos etários mais jovens (56% dos óbitos ocorreram os 45 e 64 anos).

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

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 na vigilância da gripe durante época 2016-2017, nomeadamente, do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge e aos Pontos Focais das UCI:

- Anabela Bártolo - Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães;
- Anuschka Langner - Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada;
- Armindo Dias Ramos - Hospital de Cascais – Dr. José de Almeida;
- Carla Margarida Castanheira - Hospital Dr. Manoel Constâncio Abrantes;
- Carlos André Palos - Hospital Beatriz Ângelo;
- Eduardo Melo - Hospital de São Teotónio;
- Filipe Froes - Hospital Pulido Valente;
- Francisco Matos - Centro Hospitalar Lisboa Central;
- Henrique Sabino - British Hospital;
- Isabel Serra Dall´Ara - Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca;
- Joana Silvestre - Hospital dos Lusíadas.
- João Gonçalves Pereira - Hospital de Vila Franca de Xira;
- Jorge Nunes - Hospital dos Lusíadas;
- José Luís Luzio - Hospitais da Universidade de Coimbra;
- José Pereira - Hospital de São João;
- Lídia Maria Garcia Fernandes - Hospital de Santa Maria;
- Maria Dulce Pinto Pascoalinho - Hospital do Litoral Alentejano;
- Maria Zélia Cruz Costa e Silva - Hospital de Santa Maria;
- Marisa Vieira - Hospital de Santa Maria;
- Nulita Lourenço - Hospital Amato Lusitano;
- Nuno Catorze - Hospital Amato Lusitano;

- Paulo Freitas - Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca;
- Paulo Gomes - Hospital CUF Descobertas;
- Pedro Póvoa - Hospital de São Francisco Xavier;
- Raquel Nazareth - Hospital Beatriz Ângelo;
- Vítor Branco - Hospital Pêro da Covilhã;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ ECDC. Relatório epidemiológico anual 2011. (consultado 2017 ago 21). Disponível em: http://ecdc.europa.eu/pt/publications/Publications/1111_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf
- ² Porta, M. Dictionary of Epidemiology. 2008. Fifth edition. New York: Oxford University Press
- ³ Orientação nº 004/2016 de 23/09/2016. Vacinação contra a gripe. Época 2016/2017. (consultado 2017 ago 21). Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0042016-de-23092016.aspx>
- ⁴ 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 2017 ago 21). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=1758749>
- ⁵ Neuzil KM. Influenza vaccination in 2013-2014; achieving 100% participation. JAMA 2013;310:1681-2. (consultado 2017 ago 21). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1758725>
- ⁶ Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Influenza Vaccine Effectiveness in Portugal. Season 2016-17 Report. Lisboa; 2017.
- ⁷ Kissling E, Rondy M, I-MOVE/I-MOVE+ study team. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe. Euro Surveill. 2017;22(7):pii=30464. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.7.30464> (consultado 2017 ago 21). Disponível em: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22718>
- ⁸ Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low- and high-risk patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 65: Pp. ii11-ii24. (consultado 2017 ago 21). Disponível em: http://jac.oxfordjournals.org/content/65/suppl_2/ii11.full
- ⁹ Nunes, B. et al. Excess Mortality Associated with Influenza Epidemics in Portugal, 1980 to 2004. (consultado 2017 ago 21). 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