

Seminario Malattie da vettore e Zika virus: Prevenzione e Comunicazione

Perugia 21 aprile – Polo Ospedaliero Santa Maria della Misericordia

“La diffusione dello Zika virus in Sud America, la situazione attuale, le strategie di contenimento e la comunicazione”

Claudio Maierovitch – Direttore di Sorveglianza per le malattie trasmissibili del Ministero della Salute del Brasile

I miei saluti, il mio nome è Claudio e sono direttore dell'area di controllo delle malattie trasmissibili del Ministero della Sanità brasiliano; è un piacere essere qui con voi oggi e spero che questa presentazione sia utile per i colleghi.

Alla fine del 2014 in Brasile abbiamo vissuto una situazione particolare che ora vi vado a illustrare. Essa consiste nell'infestazione della zanzara *Aedes aegyptii* e più precisamente nell'identificazione per la prima volta di una infezione che non aveva mai circolato nel continente americano né in praticamente nessun luogo dell'emisfero occidentale, ossia il virus Zika, un virus che in precedenza era stato identificato solo nel continente africano e asiatico.

Vado a illustrarvi nella prima diapositiva lo storico degli avvenimenti che hanno avuto luogo a partire dall'inizio dell'anno passato fino ad oggi, aggiornati ai primi giorni del mese di febbraio 2016. Già sul finire del 2014 in Brasile circolava la notizia che in alcune città della regione Nord Est era in corso una malattia particolare: le persone presentavano macchie sul corpo, esantemi, avevano pizzicore e prurito, alcuni presentavano febbre altri no; sembrava trattarsi di allergia o di intossicazione alimentare.

Inizialmente prendemmo in considerazione molte possibili cause e inviammo delle equipe sul campo, mandando molto materiale in laboratorio e cercando fra vari tipi di virus e fra diversi batteri. Tutti questi esami risultavano sistematicamente negativi e la dimensione del problema continuava ad aumentare a tal punto che si cominciò a parlare di un'epidemia, di una malattia esantematica indeterminata. Procedemmo a investigare su questo problema assieme ai colleghi che lavoravano nello stato di Pernambuco, nello stato del Rio Grande del Nord e in vari stati della regione Nord Est. Arrivando marzo l'aumento di questi casi coincise con il periodo durante il quale aumentava in modo considerevole una malattia endemica del Brasile, il Dengue.

Molti esperti pensarono che questo potesse essere Dengue e che forse il quadro fosse leggermente più lieve poiché già si erano avute molte epidemie e molte persone avevano già contratto il Dengue e potevano avere un qualche tipo di immunità che li proteggesse da una nuova infezione, in modo tale che fosse più blanda. Nel mese di aprile dell'anno passato un ricercatore dell'università brasiliana localizzata nello stato di Bahia, mentre svolgeva una ricerca insieme agli esperti della sanità del Municipio di Salvador, identificò il virus Zika fra i vari virus su cui stava investigando.

Dopodiché, poiché il virus era già in circolazione, passammo tale informazioni ai laboratori brasiliani di riferimento, laboratori che sono sì di ricerca ma che danno anche appoggio a una rete laboratoriale di servizi per la salute, affinché utilizzassero quella stessa sequenza genetica che era stata utilizzata a Bahia col risultato che identificarono il virus Zika in molti casi campioni che erano stati inviati per analisi. Ciò che si sapeva fino ad allora del virus

Zika proveniva da casi dispersi nel continente africano e asiatico e da una unica epidemia che c'era stata nella Polinesia francese più precisamente negli anni 2013 e 2014. Ciò che si sapeva era che si trattava di una malattia leggera, auto limitante che in pochi giorni guariva completamente senza lasciare gravi conseguenze e senza strascichi ma c'erano anche alcuni casi molto isolati di problemi neurologici a seguito di questa malattia in forma acuta, in generale reversibili, chiamati sindrome di Guillain-Barre, una paralisi del corpo che generalmente parte dagli arti inferiori e può salire fino anche a coinvolgere i muscoli respiratori.

Alla fine del primo semestre dell'anno passato cominciammo anche a notare un aumento delle ospedalizzazioni causate dalla sindrome di Guillain-Barre. Iniziammo a investigare sul campo dove già indagavamo in merito alle epidemie del virus Zika e cominciammo a dedicare tempo anche alla ricerca della sindrome di Guillain-Barre. Si conoscono pochi casi di isolamento e identificazione del virus poiché questa sindrome può manifestarsi anche alcuni giorni o alcune settimane dopo, quando il virus non è già più presente. È una sindrome caratterizzata da una reazione del sistema immunologico a parte del sistema nervoso che causa il malfunzionamento del sistema nervoso e paralisi che possono essere gravi. I casi furono numerosi in vari stati della regione Nord Est;

Calcoliamo un ordine di grandezza di circa duecento casi di sindrome di Guillain-Barre relazionata al virus Zika contro una media abituale di millecinquecento casi annuali di ricoverati. Nel sistema pubblico brasiliano l'anno passato si è avuto un numero superiore a millesettecento e questa differenza è attribuita al virus Zika che ha causato un'infezione precedente. Mentre investigavamo su questi casi, iniziammo a ricevere notizie in particolar modo dai colleghi dello stato di Pernambuco, di episodi di casi di bambini con microcefalia; essa è un'alterazione congenita che fa sì che il cervello cresca meno del normale e con esso la testa abbia una dimensione minore. Può avere conseguenze gravi che andremo a vedere dopo. Osservammo quindi che il numero di bambini nati con microcefalia era molto superiore a quello osservato normalmente e iniziammo a investigare anche su questi casi insieme ai colleghi.

Tutti questi avvenimenti furono comunicati all'organizzazione mondiale della sanità così che si potesse avviare una verifica internazionale. Iniziammo poi a domandarci cosa potesse causare la microcefalia e la nascita di bambini con malformazioni congenite. Potete osservare nella diapositiva seguente la relazione fra la microcefalia e lo Zika virus e le diverse circostanze che ci spinsero a pensare a questa associazione.

In primo luogo perché avevamo avuto nello stesso anno una grande epidemia di infezioni dovute allo Zika virus nelle stesse regioni dove i mesi successivi furono identificati i casi di microcefalia, una coincidenza particolare che trovava riscontro anche nell'intervallo di tempo che separava i due eventi così che si potesse pensare che coloro che venivano esposti prima allo Zika virus e che contraevano l'infezione a inizio della gravidanza davano alla luce bambini che acquisivano quella infezione congenita e questi mesi che separano i due eventi sono compatibili con le incidenze dell'infezione congenita che causa malformazioni del sistema nervoso centrale.

Si può altresì osservare una ricorrenza epidemiologica della malattia, vale a dire che la maggior parte dei casi di microcefalia avvenne simultaneamente in varie ragioni dello Stato di Pernambuco, e sebbene grande, ci sono state nascite di bambini con microcefalie contemporaneamente in città distanti dalla capitale e in altre regioni. Questo ci fece

riflettere su che cosa potesse causare una malattia che si espandesse tanto rapidamente e in questo modo. Se si fosse trattato di una malattia trasmissiva da una persona all'altra avremmo notato una trasmissione localizzata in una città e poi in quelle vicine fino a coinvolgere un'area più grande; se si fosse trattato, d'altro canto, di un fattore ambientale, avrebbe avuto inizio vicino all'epicentro della contaminazione ambientale e poi si sarebbe estesa nei dintorni con più intensità nelle zone prossime all'epicentro. Non era questo l'esempio di distribuzione della malattia, pertanto cominciammo a vagliare due possibilità: un qualche tipo di prodotto come un medicinale o un alimento, un prodotto che potesse essere consumato da persone di varie località, o una malattia trasmessa da un vettore che già si trovava in quella città.

I ricercatori sul campo intervistarono molte donne e molte famiglie ma non riuscirono a identificare un prodotto che avesse un consumo comune in queste regioni e che non fosse consumato nelle altre regioni dove non era stato osservato l'aumento di casi di microcefalia. Ciò che si aveva in tutte queste città era la presenza della zanzara *Aedes aegypti*, trasmissore conosciuto del Dengue in Brasile. Oltre a ciò, molte madri dopo il parto raccontarono ai dottori e alle equipe di epidemiologi che all'inizio della gravidanza avevano sofferto di una malattia acuta molto somigliante a quella che conosciamo come infezione da virus Zika, con macchie sulla pelle, occhi rossi, prurito sul corpo, febbre bassa e ciò rafforzò molto l'ipotesi che potesse essere il virus Zika la causa di queste infezioni. Poco tempo dopo, professionisti di uno Stato della regione nord est, lo stato di Paraíba, monitorando le gestanti nel periodo preparto identificarono le restanti sulle quali si poteva constatare tramite esami ultrasonografici informazioni circa i feti con microcefalia e fu possibile estrarre dei campioni di liquido amniotico, ossia il liquido presente dentro all'utero, e testarli e il virus Zika fu identificato in grande quantità nel liquido amniotico di queste due gestanti. Oltre a ciò, cominciammo a fare ricerche anche sui bambini ottenendo campioni nei quali identificammo la presenza di materiale genetico del virus da coloro che erano nati con microcefalia (alcuni di essi morirono subito dopo il parto) e anche dal materiale raccolto dalle donne che avevano perso precocemente i propri feti a causa di aborti e oltre a ciò i professionisti osservarono che gli esami di immagini ultrasonografiche e tomografiche computerizzate così come la risonanza magnetica fatta sui bambini affetti da microcefalia mostravano immagini molto simili a quelle conosciute di altre infezioni congenite, in particolare la sindrome da rosolia congenita, infezione causata dal citomegalovirus durante la gestazione.

In queste immagini il cervello è molto compromesso e non occupa integralmente la parte interna della cassa cranica nella quale compaiono micro-calcificazioni alla base cerebrale e i ventricoli cerebrali aumentano poiché, nei casi più gravi, non c'è praticamente presenza di tessuto corticale della corteccia cerebrale. In questo modo, facendo questo collegamento, stabilimmo una sorveglianza sistematica dei casi di microcefalia che coinvolgeva sia i bambini dopo la gestazione, quanto la perdita precoce del feto causata da aborto spontaneo o forme embrionali con caratteristiche di alterazione del sistema nervoso centrale e iniziammo anche a osservare e seguire le donne in gravidanza che avessero avuto un qualche tipo di malattia durante la gravidanza che potesse far sospettare infezione da virus Zika.

Nella prossima slide si possono osservare alcune immagini di questo tipo di microcefalia così come immagini di altri esami fonografici che evidenziano le calcificazioni. L'altra

immagine mostra come l'esame più semplice sia quello della misura del perimetro cefalico che serve per la cernita dei bambini e vediamo anche l'immagine di un bambino con microcefalia. Alcuni casi furono di fatto davvero molto gravi e occorreva quindi trovare il modo di riscontrare questa microcefalia. Ci furono alcune polemiche circa i criteri per la classificazione di questi casi; inizialmente definimmo che tutti i bambini che nascevano con un perimetro cefalico inferiore ai 33 cm facessero una serie di esami, principalmente esami di immagini affinché fosse confermata o no la microcefalia.

Vedendo che questo criterio era molto sensibile, adottammo una misura di 32 centimetri e poiché si tratta di una situazione nuova, questi criteri sono continuamente sottoposti a revisione, abbiamo fatto una serie di incontri con specialisti di varie aree di epidemiologia, pediatria, neurologia, medicina fetale, di tutte le specialità mediche e di alcuni professionisti che non lavorano solo nell'area medica anche per avere una buona definizione dei casi che possa aiutare il monitoraggio e permettere delle buone analisi.

Passiamo alla prossima slide dove potete vedere una tabella con i casi avvenuti durante il 2015 fino alla quarta settimana dell'anno 2016 e si può osservare un gran numero di casi con sospetto di microcefalia: un totale di 4783 casi fino a questa settimana di cui una parte era già stata inviata per gli esami e abbiamo ottenuto conferma che 404 casi erano realmente affetti da microcefalia, 709 casi non avevano microcefalia. In Brasile c'era una normale presenza di casi di microcefali così come da qualsiasi altra parte del mondo, in numero molto piccolo attribuibile a cause differenti, fra le quali infezioni congenite, problemi genetici o esposizione a droga e alcool durante la gravidanza.

Tali numeri, comparati con quelli che furono registrati a partire dal mese di ottobre 2015, erano nettamente inferiori: in ottobre ci fu un aumento di circa 30 volte l'incidenza mensile fino ad allora conosciuta, cosicché pur considerando l'evento della microcefalia indipendentemente dalle cause, eravamo coscienti del fatto che la causa supplementare che si era delineata e che attribuivamo essere il virus Zika, rispondeva per quasi il 90% dei casi e il fatto che alcuni di questi casi potessero avere origine da altre cause non alterò le analisi epidemiologiche. Nella diapositiva seguente mostriamo alcuni di questi casi sospetti, alcuni dei quali deceduti poiché di fatto molti di essi si presentavano tanto gravi da essere incompatibili con la vita.

Nella prossima slide possiamo vedere la mappa del Brasile e la distribuzione degli Stati dove si era già manifestata l'infezione del virus Zika. In questo caso non parliamo di microcefalia bensì dell'infezione che attualmente occupa gran parte del territorio nazionale poiché il vettore *Aedes aegypti* è presente in praticamente tutti gli Stati fuorché la regione del sud del paese, una regione temperata che vede meno la presenza di queste zanzare e di conseguenza del Dengue. Nella diapositiva seguente possiamo osservare gli stati nei quali sono stati identificati casi di microcefalia e notiamo come esiste una coincidenza con gli stati dove si è manifestata anche l'infezione da virus Zika.

Nella diapositiva successiva osserviamo come negli ultimi mesi il virus Zika si sia diffuso rapidamente nel continente americano; nell'America del Sud, molti paesi hanno già identificato l'infezione da virus Zika, così come l'America centrale e le località caraibiche mentre al contrario nessuno di questi paesi fino ad ora ha identificato casi di microcefalia. Probabilmente in Brasile l'entrata del virus è avvenuta molti mesi prima che si diffondesse per il territorio americano. Nella slide seguente vediamo come sia stato approntato un piano nazionale per affrontare la microcefalia e questa problematica è diventata priorità

per il governo federale con il coinvolgimento diretto del Presidente della Repubblica, di tutti i ministeri, delle forze armate e lo stesso Presidente ha coinvolto tutti i capi di governo che a loro volta hanno chiamato i prefetti delle città dei propri stati in un'enorme mobilitazione che mai prima d'ora si era vista nella storia brasiliana motivata da una epidemia. Per contrastare la zanzara sono stati definiti quindi gli assi di attuazione dove il primo asse principale è la mobilitazione sociale e le azioni atte a combattere la zanzara, unico modo conosciuto per ridurre la trasmissione del virus Zika, il secondo asse relativo alla assistenza alle persone comprese attività di rilevamento e sorveglianza e di sviluppo. Si sa molto poco circa il virus e la sua interazione con l'organismo umano, né si è a conoscenza di dettagli di virologia e immunologia o sulla risposta immunologica del proprio sistema contro questo virus, cosicché non si sa se sia possibile o meno confezionare un vaccino che prevenga da tale infezione.

Nella diapositiva seguente vediamo la costituzione di un sistema di coordinamento all'interno del Brasile con una sala di controllo localizzata nella capitale federale che è Brasilia collegata perennemente in videoconferenza con le stanze di controllo poste in tutte le capitali dello stato brasiliano in cui si organizzano attività di mobilitazione sociale e di lotta contro il vettore verificando se c'è la necessità di aiuti supplementari di insetticidi e larvicidi per uccidere le zanzare o mobilitazione di forze armate che collaborino con i professionisti della sanità nella lotta alle zanzare. Nella prossima diapositiva, vediamo come l'obiettivo di queste azioni, definite dal governo, era di portare in tutte le località brasiliane, l'indice di infestazione a meno dell'1% così che le probabilità di trasmissione del virus Zika, chikungunya o dengue sia molto piccola.

Nella prossima diapositiva vediamo una parte del materiale preparato per chiamare la popolazione e i professionisti della sanità a prendere parte a questa grande impresa. Nella diapositiva successiva vediamo che le azioni di assistenza e di sorveglianza sanitaria sono state organizzate in assi che coinvolgono tanto i bambini con microcefalia come la necessità di sottoporre questi bambini a stimolazione precoce e l'individuazione di eventuali ritardi di possibili disturbi dello sviluppo neurologico, psicologico o motorio. La consapevolezza che ciò esiste è la stessa di altre malattie a trasmissione congenita alle quali ci si riferisce utilizzando l'acronimo STORCH, ossia sifilide, toxoplasmosi, rosolia, citomegalovirus, herpes, aggiungendo a questi virus anche lo Zika. Nella prossima slide vediamo le copertine dei protocolli elaborati dal Ministero della sanità indirizzando i professionisti verso azioni di sorveglianza, individuazione dei casi e di stimolazione precoce affinché il problema del sistema nervoso sia il minore possibile in relazione all'esecuzione delle attività del bambino.

Nella diapositiva successiva vediamo un esempio di iniziativa per lo sviluppo tecnologico. Ci sono molte ricerche relative al controllo del vettore, della zanzara *Aedes aegypti*, ricerche relative ai metodi diagnostici, ricerche basilari anche per studiare l'azione del virus sulle cellule e sul tessuto umano, e ricerche iniziali per lo sviluppo di vaccini pubblici, in particolare la fondazione Oswaldo Cruz, Bio-Manguinhos, l'istituto Evandro Chagas, istituzione di riferimento nell'ambito dell'Arbovirus, altre emergenti come Istituto Butantan dello stato di San Paolo che si stanno associando ad altre istituzioni americane, europee e anche a imprese private nella ricerca del cammino per uno sviluppo rapido di un vaccino che contrasti il virus Zika. Per concludere, ricordo che il problema grande è che si tratta di

una situazione totalmente nuova; mai prima di oggi si era sentito parlare di una epidemia così grande causata da un virus e tanto meno di casi di bambini nati con microcefalia. In Brasile stiamo correndo contro il tempo per poter ridurre la trasmissione della malattia tramite la lotta contro la zanzara e principalmente in modo da ottenere degli strumenti di nuova tecnologia per diagnosticare e curare e prevenire l'infezione del virus Zika cosicché da non avere più in futuro un numero così alto di bambini con microcefalia che cresceranno con una serie di difficoltà a causa delle quali necessiteranno di molto sforzo, molto aiuto dalle proprie famiglia e anche dallo stato brasiliano. Questo è un problema attualmente in espansione nel continente americano ma che rischia di coinvolgere altri continenti con conseguenze molto gravi. Per questo è importante che si faccia uno sforzo a livello mondiale da parte delle istituzioni di ricerca e dai diversi stati in modo che si riduca l'infestazione della zanzara e allo stesso tempo che si cerchino strumenti tecnologici che portino nuove conoscenze e nuovi metodi per contrastare l'infezione e la nascita di bambini con problemi congeniti. Vi ringrazio per il vostro interesse e per la vostra attenzione nei nostri confronti. Sono a disposizione per aggiornare le informazioni quando ciò si rivelerà necessario e offrire collaborazione partendo dall'esperienza accumulata dai nostri servizi e dai nostri laboratori. Grazie tante.

Traduzione a cura della Coop Sintonia a.r.l - Perugia

REPORT – COMUNICAZIONI DA PARTE DI IHR-OPAS/OMS IN MERITO ALLO ZIKA VIRUS, GUILLAIN BARRÉ E MICROCEFALIA

Circa 29 notifiche fa parte dello IHR:

- 12 marzo 2015 – Prime comunicazioni in merito alla sindrome esantematica;
- 2 maggio 2015 – Comunicazioni in merito alla circolazione del virus Zika
- 26 giugno 2015 – Informazioni in merito al Guillain Barré
- 23 ottobre 2015 – Informazioni in merito alla microcefalia
- Dichiarazione dello stato di emergenza della sanità
- 22 gennaio 2016 – Aggiornamenti in merito alla microcefalia

STORICO

NOV-APR
2015

APR 2015
SE 17

MAG 2015

AGO 2015
SE 31

OTT 2015
SE 42

OTT 2015
SE 43

NOV 2015
SE 45

NOV 2015
SE 45

Aprile 2015

Notifica della
sindrome
esantematica
nel nordest del
Brasile

30/04

Individuazi
one del
virus Zika
Camaçari/B
A

Maggio
2015

Primi casi di
**Guillain-
Barré**

Agosto 2015

Primi casi di
microcefalia
(identificati
a posteriori)

22/10 PE
notifica MC
al Ministero
della Sanità

26/10 Inizio
delle indagini

12/11
Dichiarazio
ne di
emergenza
nazionale

17/11 Prime
linee guida per
la microcefalia(
33cm); conferma
di Zika virus nel
liquido
amniotico - PB
Fiocruz

NOV 2015
SE 47

28/11
Identificazione
Zika virus in RN
con MC -
IEC/SVS

DIC 2015
SE 49

09/12
Divulgazione
del protocollo
sulla
microcefalia -
Sorveglianza -
Versione 1 -
alterazione nel
PC per 32 cm

DIC 2015
SE 50

14/12
Divulgazione
del protocollo
sulla
microcefalia -
Assistenza alla
salute

GEN 2016
SE 02

12/01 Guida
nazionale di
stimolazione
precoce nei
neonati con
microcefalia.
Identificazione di
Zika virus in bebè
e feti

GEN 2016
SE 03

20/01 Confermato il
passaggio del virus Zika
attraverso la placenta.
Divulgazione del
protocollo sulla
microcefalia -
Sorveglianza - Versione
1.3

01/02/20
16

Dichiarazione
stato di emergenza
sanità pubblica -
Importanza
internazionale

REPORT – COMUNICAZIONI DA PARTE DI IHR-OPAS/OMS IN MERITO ALLO ZIKA VIRUS, GUILLAIN BARRÉ E MICROCEFALIA

Circa 29 notifiche fa parte dello IHR:

- 12 marzo 2015 – Prime comunicazioni in merito alla sindrome esantematica;
- 2 maggio 2015 – Comunicazioni in merito alla circolazione del virus Zika
- 26 giugno 2015 – Informazioni in merito al Guillain Barré
- 23 ottobre 2015 – Informazioni in merito alla microcefalia
- Dichiarazione dello stato di emergenza della sanità
- 2 febbraio 2016 – Ultimi aggiornamenti in merito alla microcefalia

Possibili relazioni fra la microcefalia e il virus Zika

- Aumento della sindrome esantematica prima dell'arrivo della microcefalia nel Nord Est del Brasile
- Esempio epidemiologico della distribuzione della malattia trasmessa tramite vettore
- Madri di bambini affetti da microcefalia comunicarono presenza di esantemi in gravidanza
- Campioni positivi al virus Zika nel liquido amniotico, tessuti e campioni di sangue
- Esami di immagini con caratteristiche indicative di infezione congenita

Sorveglianza della microcefalia

- Appena nati con microcefalia
- Aborto causato da infezione congenita
- Natomorto con microcefalia e/o malformazione causata da infezione congenita
- Feto con microcefalia e/o compromissione del sistema nervoso centrale causato da infezione congenita

IN MERITO ALLA MICROCEFALIA

- La microcefalia è frequentemente associata al ritardo nello sviluppo psicologico, motorio e neurologico
- La definizione di microcefalia dopo la nascita non è stata campionata. Normalmente il parametro usato è quello della circonferenza del cranio (PC) con due deviazioni per età e sesso. Altri autori utilizzano 3 deviazioni.
- L'incidenza nel ritardo dello sviluppo, relazionata con la PC sotto la media è 11% per 2 deviazioni e 51% per 3 deviazioni.

CASI NOTIFICATI DI MICROCEFALIE O MALFORMAZIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE, BRASILE E REGIONI, FINO A 04/2016

REGIONE	Casi notificati di microcefalie o malformazioni del sistema nervoso centrale dovuti a infezioni congenite al feto, aborti, sia in nati morti che nati vivi			Totale dei casi notificati 2015-2016 (A+B+C)
	(A) In accertamento	(B) Accertato e confermato	(C) Controllati e scartati	
Brasile	3670	404	709	4783
Nordest	2995	401	551	3947
Sudest	370	2	72	444
Nord	118	0	17	135
Centro	186	0	59	245
Sud	1	1	10	12

Piano nazionale di lotta contro la zanzara

- Asse 1: mobilitazione e lotta alla zanzara
- Asse 2: supporto alle persone
- Asse 3: sviluppo tecnologico, educazione e ricerca

Lotta alla zanzara

Obiettivo: ridurre l'indice di infestazione dell'*Aedes Aegypti* a meno dell'1% in tutte le regioni brasiliane per diminuire i casi di malattie trasmesse dalla zanzara.

Metodo: Implementare un sistema di Organizzazione e Controllo per intensificare azioni di mobilitazione e lotta contro la zanzara:

- Apertura della Sala Nazionale di Organizzazione e Controllo
- Apertura della Sala degli Stati e Municipi
- Azioni integrative fra sanità, educazione, assistenza sociale, difesa civile, forze armate, altri organi e società civile.