

_título:

Programa Nacional de Vigilância da Gripe

_subtítulo:

Relatório da época 2017/2018

_edição:
INSA, IP

_autores:

Departamento de Doenças Infecciosas, Departamento de Epidemiologia

Pedro Pechirra, Paula Cristóvão, Inês Costa, Patrícia Conde, Raquel Guiomar

Ana Paula Rodrigues, Susana Silva, Ana Rita Torres, Ausenda Machado

Direção-Geral da Saúde, Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (colaboração)

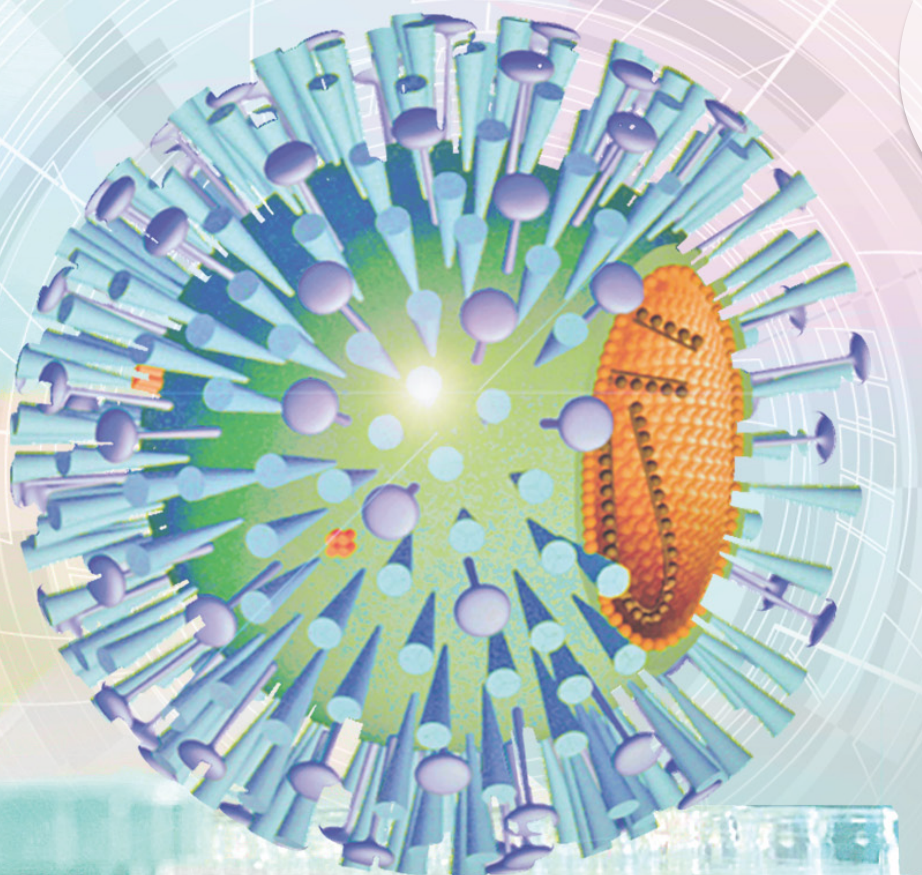
_local / data:

Lisboa

Outubro 2018



Instituto **Nacional de Saúde**
Doutor Ricardo Jorge



Catálogo na publicação:

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP
Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da época 2017/2018 / Departamento de Doenças Infeciosas, Departamento de Epidemiologia ;
colab. Direção-Geral da Saúde, Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor
Ricardo Jorge, IP, 2018. - 95 p. : il.

ISBN (ebook): 978-989-8794-51-2

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2018.

Título: Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da época 2017/2018

Autores: Departamento de Doenças Infeciosas (Pedro Pechirra, Paula Cristóvão, Inês Costa, Patrícia Conde, Raquel Guiomar)
Departamento de Epidemiologia (Ana Paula Rodrigues, Susana Silva, Ana Rita Torres, Ausenda Machado)
Direção-Geral da Saúde, Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (colaboração)

Editor: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, IP)

Coleção: Relatórios científicos e técnicos

Coordenação técnica editorial: Elvira Silvestre

Composição gráfica: Francisco Tellechea

Lisboa, outubro de 2018

Reprodução autorizada desde que a fonte seja citada, exceto para fins comerciais.





Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge, IP

Av. Padre Cruz 1649-016 Lisboa
t: 217 519 200 @: info@insa.min-saude.pt

_título:

Programa Nacional de Vigilância da Gripe

_subtítulo:

Relatório da época 2017/2018

_edição:
INSA, IP

_autores: Departamento de Doenças Infeciosas, Departamento de Epidemiologia

Pedro Pechirra, Paula Cristóvão, Inês Costa, Patrícia Conde, Raquel Guiomar

Ana Paula Rodrigues, Susana Silva, Ana Rita Torres, Ausenda Machado

Direção-Geral da Saúde, Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (colaboração)

_local / data:
Lisboa
Outubro 2018



Índice

Autores	5
Agradecimentos	6
Siglas, acrónimos e abreviaturas	7
Resumo	9
Abstract	13
I - Programa Nacional de Vigilância da Gripe	15
1. Introdução	17
2. Descrição do programa, componentes e redes de vigilância	19
2.1 Período de vigilância	19
2.2 Definição de caso	19
2.3 Componentes do PNVG	20
2.4 Vigilância clínica de síndrome gripal	20
2.5 Vigilância laboratorial dos casos de gripe	21
2.6 Vigilância da gripe em UCI	22
2.7 Monitorização da mortalidade por “todas as causas” – sistema Vigilância Diária da Mortalidade (VDM)	24
2.8 Redes de vigilância	24
II – Resultados da época 2017/2018	29
1. Vigilância clínica de síndrome gripal	31
1.1 Ocorrência dos casos de síndrome gripal	31
1.2 Caracterização dos casos de síndrome gripal	32
1.3 Incidência de síndrome gripal	32
2. Vigilância laboratorial dos casos de gripe	34
2.1 Caracterização virológica	34
2.2 Ocorrência no tempo	35
2.3 Ocorrência no espaço	36
2.4 Caracterização dos casos de gripe	38
2.5 Grávidas e gripe	39
2.6 Doenças crónicas e gripe	40
2.7 Vacinação antigripal e casos de gripe	40
2.8 Terapêutica antiviral	41
2.9 Diagnóstico diferencial de vírus respiratórios	42
2.10 Sinais e sintomas na síndrome gripal	44

3. Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe	46
3.1. Casos reportados	46
3.2. Outros agentes respiratórios detetados	50
3.3. Caracterização dos casos de infeção respiratória em que ocorreu o óbito	52
4. Análise antigénica, genética e da suscetibilidade aos antivirais do vírus da gripe	53
4.1. Caracterização antigénica do vírus da gripe	53
4.2. Caracterização genética do vírus da gripe	54
4.3. Avaliação da suscetibilidade aos antivirais – dados preliminares	57
5. Monitorização da mortalidade por “todas as causas” – sistema Vigilância Diária da Mortalidade (VDM) ..	58
6. Vigilância de gripe em UCI na época 2017/2018 em Portugal	62
III - Discussão e conclusões	69
IV - Comentário final	77
Anexos	81
Anexo 1 - Informação suplementar: definições, aspectos metodológicos específicos, tratamento e análise dos dados	
Anexo 2 - Lista dos participantes no PNVG: Rede Médicos-Sentinela	
Anexo 3 - Lista dos participantes no PNVG: Projeto EuroEVA	
Anexo 4 - Lista dos participantes no PNVG: Rede de Serviços de Urgência	
Anexo 5 - Lista dos participantes no PNVG: Rede de Serviços de Obstetrícia	
Anexo 6 - Lista de membros da Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe	

Autores

O Programa Nacional de Vigilância da Gripe é assegurado por uma equipa multidisciplinar, que integra vários especialistas que colaboram nas diferentes componentes:

Componente clínica

Baltazar Nunes, Ana Paula Rodrigues, Inês Baptista, Ausenda Machado
Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.

Componente laboratorial / Análise antigénica, genética e da suscetibilidade aos antivirais

Pedro Pechirra, Inês Costa, Paula Cristóvão, Patrícia Conde, Raquel Guiomar
Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe e Outros Vírus Respiratórios, Departamento de Doenças Infeciosas, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.

Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe

Raquel Guiomar¹; Pedro Pechirra¹; Paula Cristóvão¹; Inês Costa¹, Patrícia Conde¹; Rita Côrte-Real²; Paula Branquinho²; Madalena Almeida Santos²; João Tiago Guimarães³; David Garcia³; Maria do Rosário Costa³; Fernando Rodrigues⁴; João Pereira-Vaz⁴; Lurdes Correia⁴; Lucília Araújo⁴; Graça Andrade⁵; José Alves⁵; Raquel Sanches⁵; Ludivina Freitas⁵; Neuza Figueira⁵; Luísa Mota Vieira⁶; Rita Cabral Veloso⁶; Jácome Bruges Armas⁷; Ana Rita Pimentel Couto⁷; Margarida Santos⁷; Fernanda Moniz⁷; José Melo Cristino⁸; Carlos Ribeiro⁸; Rosário Barreto⁸; Dinah Carvalho⁸; Luís Martins⁹; Mário Cunha⁹; Sofia Almeida¹⁰; Débora Rodrigues¹⁰; Maria João Peres¹¹; Regina Viseu¹¹; Filipe Inácio¹¹; Paula Mota¹¹; Paulo Lopes¹³; Gabriela Abreu¹³; Fátima Vale¹⁴; Patrícia Fonseca¹⁴; Cristina Toscano¹⁵; Ana Paula Dias¹⁵; Maria Ana Pessanha¹⁵.

¹Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P., Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe e Outros Vírus Respiratórios; ²Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E., Hospital de Curry Cabral; ³Centro Hospitalar de São João, E.P.E.; ⁴Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.; ⁵Hospital Central do Funchal, E.P.E.; ⁶Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, E.P.E.; ⁷Hospital do Santo Espírito de Angra do Heroísmo, E.P.E.; ⁸Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E.P.E.; ⁹Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E.; ¹⁰Centro Hospitalar da Cova da Beira, E.P.E.; ¹¹Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E.; ¹²Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, E.P.E.; ¹³Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.; ¹⁴Unidade de Saúde Local da Guarda; ¹⁵Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, E.P.E.

Vigilância da Mortalidade por “todas as causas”

Ana Paula Rodrigues, Ana Rita Torres, Susana Silva, Baltazar Nunes
Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.

Vigilância da gripe em UCI

Isabel Marinho Falcão, Ana Firme

Centro de Emergências em Saúde Pública, Direção-Geral da Saúde

Pontos focais das Unidades de Saúde participantes na época 2017/2018:

Carla Castanheira ¹, Nuno Catorze ¹, Anuschka Langner ², Francisco Matos ³, Nélia Ginja ³, Armindo Dias Ramos ⁴, Daniela Franco ⁵, Nuno Catorze ⁵, Vítor Branco ⁶, Paulo Gomes ⁷, Pedro Póvoa ⁸, Maria Eduarda Carmo ⁹, Isabel Serra Dall'Ara ¹⁰, Paulo Freitas ¹⁰, Anabela Bártole ¹¹, Carlos André Palos ¹², Raquel Nazareth ¹², Ursula Segura ¹², José Luís Luzio ¹³, Maria Dulce Pinto Pascoalinho ¹⁴, Filipe Froes ¹⁵, António Alvarez ¹⁶, Lídia Fernandes ¹⁶, Marisa Vieira ¹⁶, Pilar Azevedo ¹⁶, Rodrigo Pimentel ¹⁷, João Gonçalves Pereira ¹⁸, Eduardo Melo ¹⁹, Joana Silvestre ²⁰, Jorge Nunes ²⁰, Susana Chaves ²¹.

¹ Hospital Dr. Manoel Constâncio Abrantes, ² Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, ³ Centro Hospitalar Lisboa Central, ⁴ Hospital de Cascais – Dr. José de Almeida, ⁵ Hospital Amato Lusitano, ⁶ Hospital Pêro da Covilhã, ⁷ Hospital CUF Descobertas, ⁸ Hospital de São Francisco Xavier, ⁹ Hospital Egas Moniz, ¹⁰ Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca,

¹¹ Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, ¹² Hospital Beatriz Ângelo, ¹³ Hospitais da Universidade de Coimbra, ¹⁴ Hospital do Litoral Alentejano, ¹⁵ Hospital Pulido Valente, ¹⁶ Hospital de Santa Maria, ¹⁷ Centro Hospitalar de São João, ¹⁸ Hospital Vila Franca de Xira, ¹⁹ Hospital de São Teotónio, ²⁰ Hospital dos Lusíadas, ²¹ Hospital Dr. Nélio Mendonça.

Agradecimentos

Aos Médicos-Sentinela

A todos os médicos de Medicina Geral e Familiar da Rede Médicos-Sentinela que participaram no Programa Nacional de Vigilância da Gripe.

Aos Serviços de Urgência

A todos aqueles que nos Serviços de Urgência foram o “rosto” de equipas mais vastas, pelo seu empenho na notificação de casos.

Aos Serviços de Obstetrícia

A todos aqueles que nos Serviços de Obstetrícia se empenharam na notificação de casos de síndrome gripal em grávidas, contribuindo para o estudo da gripe num importante grupo de risco.

Aos participantes no estudo EuroEVA

A todos os médicos de Medicina Geral e Familiar que participaram no estudo EuroEVA na época 2017/2018.

À Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe

A todos os que, nas instituições que integram a Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, contribuíram para o diagnóstico e vigilância da Gripe em Portugal.

Aos Colaboradores

Ao Doutor Jorge Machado, coordenador do Departamento de Doenças Infecciosas.

Ao Doutor Carlos Dias, coordenador do Departamento de Epidemiologia.

Ao Doutor Baltazar Nunes, coordenador do estudo IMOVE.

À Eng^a Ausenda Machado, coordenadora do estudo EuroEva.

Aos Colegas do DEP que foram elementos-chave para o registo, validação e análise dos dados (Inês Batista, Rita Roquette, Irina Kislaya, Verónica Gomez)

Aos Colegas da Unidade de Bioinformática do Departamento de Doenças Infecciosas (Vítor Borges e João Paulo Gomes) e da Unidade de Tecnologia e Inovação do Departamento de Genética (Joana Mendonça e Luís Vieira) pelo contributo para a sequenciação e análise do genoma do vírus da gripe.

Siglas, acrónimos e abreviaturas

ACES – Agrupamento de Centros de Saúde
AdV – Adenovirus
CH – Centro Hospitalar
CS – Centro de Saúde
DDI – Departamento de Doenças Infecciosas
DEP – Departamento de Epidemiologia
DGS – Direção-Geral da Saúde
ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*
EISN – *European Influenza Surveillance Network*
GISRS – *Global Influenza Surveillance and Response System*
hPIV – Vírus Parainfluenza Humano
hRV – Rhinovirus Humano
IC50 – 50% da concentração inibitória máxima
INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
LNRVG – Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe
MF – Médicos de Família
MS – Médicos-Sentinela
OMS – Organização Mundial da Saúde
PNVG – Programa Nacional de Vigilância da Gripe
PSOE – População sobre observação efectiva
RPLDG – Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe
RSV – Vírus Sincicial Respiratório
RT-PCR – Técnica de Transcrição Reversa associada a Reacção em Cadeia da Polimerase
SG – Síndrome Gripal
SU – Serviço de Urgência
TESSy – *The European Surveillance System*
UCI – Unidades de Cuidados Intensivos
UESP – Unidade de Emergências em Saúde Pública, Direção-Geral da Saúde
ULS – Unidade Local de Saúde
USCP – Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados
USF – Unidade de Saúde Familiar
VDM – Vigilância Diária da Mortalidade



Resumo

A vigilância da gripe em Portugal através do Programa Nacional de Vigilância da Gripe permite monitorizar, descrever a atividade gripal, detetar e identificar os vírus da gripe em circulação. O programa integra as componentes de vigilância clínica e laboratorial. A componente clínica possibilita o cálculo de taxas de incidência permitindo descrever a intensidade e evolução da epidemia no tempo. A componente virológica e laboratorial tem por base o diagnóstico laboratorial do vírus da gripe o que permite identificar e caracterizar os vírus da gripe em circulação em cada inverno.

Durante o inverno 2017/2018, foi observada uma atividade gripal de intensidade baixa a moderada. O período epidémico ocorreu entre a semana 52/2017 (dezembro) e a semana 7/2018 (fevereiro) e o valor mais elevado da taxa de incidência semanal de síndrome gripal ($78,8/10^5$) ocorreu em dezembro, na semana 52/2017.

O vírus da gripe foi detetado em co-circulação com os outros vírus respiratórios. O vírus da gripe do tipo B/Yamagata foi o predominante, tal como o observado nos restantes países europeus. Em Portugal foi identificado em 57,4% dos casos de gripe confirmados laboratorialmente. Foram também detetados em circulação, com menor frequência, os vírus da gripe A(H1)pdm09, A(H3) e B/Victoria.

A caracterização genética demonstrou que os vírus B/Yamagata pertenciam ao clade 3 (representado pela estirpe vacinal B/Phuket/30173/2013) e os vírus B/Victoria pertenciam ao clade 1A (representados pela estirpe vacinal B/Brisbane/60/2008, presente na vacina

trivalente 2017/2018). Cinco dos vírus B/Victoria pertenciam ao novo subgrupo, que se distingue da estirpe vacinal de 2017/2018, apresentando uma deleção dos aminoácidos 162-163 no gene da hemaglutinina. Este novo grupo surgiu em 2015/2016 e atualmente foi já detetado a nível mundial. Os vírus da gripe A(H3) continuam a apresentar uma grande diversidade genética. Na época 2017/2018 os vírus deste subtipo agruparam-se em 2 subgrupos genéticos: 3C.2a1b (A/England/74560298/2017) e 3C.2a2 (A/Norway/4465/2016). Os vírus A(H1)pdm09 pertenciam ao clade 6B.1, semelhantes à estirpe vacinal A/Michigan/45/2015.

A avaliação da resistência aos antivirais inibidores da neuraminidase, revelou uma susceptibilidade normal dos vírus influenza A e B ao oseltamivir e zanamivir, com exceção de um vírus do tipo B/Yamagata que apresentou uma redução da susceptibilidade a ambos os inibidores da neuraminidase. Os vírus da gripe com diminuição da susceptibilidade aos antivirais foram detetados esporadicamente a nível europeu e mundial.

A percentagem mais elevada de casos de gripe foi verificada nos indivíduos com idade inferior a 15 anos, no entanto devido ao número mais reduzido de casos estudados nesta faixa etária esta informação deverá ser analisada com cuidado. A nível hospitalar, a maior percentagem de casos de gripe foi também detetada no grupo das crianças entre os 5 e os 14 anos. Foi nos doentes com idade superior a 65 anos que se verificou a mais elevada taxa de internamento hospitalar e em unidades de cuidados intensivos.

A febre, as cefaleias e a tosse foram os sintomas mais frequentemente associados a casos de gripe confirmados laboratorialmente.

Foram estudados os grupos de risco para a maior gravidade da infeção pelo vírus da gripe: doentes crónicos e as mulheres grávidas. Foi nos doentes com obesidade, diabetes e com doença cardiovascular que se observou a maior proporção de casos de gripe confirmada laboratorialmente, seguindo-se dos indivíduos com doença respiratória crónica e imunodeficiência congénita ou adquirida. A proporção de casos de infeção pelo vírus da gripe foi similar nas mulheres grávidas e nas mulheres do mesmo grupo etário não grávidas.

A vacina como a principal forma de prevenção da gripe é fortemente recomendada para pessoas com idade igual ou superior a 60 anos, doentes crónicos e imunodeprimidos, grávidas e profissionais de saúde. A vacinação foi reportada em 17,1% dos casos notificados, valor idêntico ao observado na época 2016/2017. A deteção do vírus da gripe ocorreu em 33,6% dos casos vacinados e sujeitos a diagnóstico laboratorial. A confirmação de gripe em indivíduos vacinados poderá estar relacionada com uma moderada efetividade da vacina antigripal.

A pesquisa de outros vírus respiratórios nos casos de SG negativos para o vírus da gripe, veio revelar a circulação e o envolvimento de outros agentes virais respiratórios em casos de SG. Os vírus respiratórios foram detetados durante todo o período de vigilância da gripe, entre a semana 38/2017 e a semana 7/2018. O rinovírus e o coronavírus humano foram os mais frequentemente detetados. A deteção de vírus respiratórios atingiu proporções mais elevadas nas crianças até aos 4 anos e entre os 5-14 anos de idade. As infeções por dois ou

mais agentes virais foram detetadas com baixa frequência.

A Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, efetuou o diagnóstico da gripe em 13885 casos de infeção respiratória tendo sido o vírus influenza detetado em 3722 destes casos. Em 55% dos casos de gripe foi detetado o vírus influenza B. Os vírus da gripe A(H3), A(H1)pdm09 e A (não subtipados) foram detetados em 14%, 12% e 19% dos casos de gripe, respetivamente. Em 1909 casos de infeção respiratória foram identificados outros vírus respiratórios sendo o RSV, os picornavírus (hRV, hEV e picornavírus) e os hMPV os mais frequentes e em co-circulação com o vírus da gripe. A grande maioria destes casos foi identificada nas crianças com idade inferior a 4 anos.

Durante a época de gripe 2017/2018 observou-se um excesso de mortalidade por todas as causas entre as semanas 52/2017 e 9/2018 de cerca de 3,714 óbitos (15 % superior em relação ao esperado). Este excesso foi observado em ambos os sexos, a partir dos 65 anos de idade, em especial acima dos 85 anos. As regiões do Norte, Centro e Lisboa e Vale do Tejo foram aquelas em que se observaram excessos de mortalidade mais elevado. Durante toda a época, estimaram-se cerca de 3.700 atribuíveis à epidemia de gripe. Noutros países europeus foi igualmente observado um excesso de mortalidade por todas as causas, possivelmente atribuível à epidemia de gripe e à vaga de frio que se fez sentir na europa durante o mês de fevereiro.

Na época 2017/2018 participaram na vigilância da gripe em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) 33 UCI pertencentes a 24 hospitais. Durante a época foram reportados 220 casos de gripe.

Verificou-se um aumento apreciável da proporção de casos de gripe admitidos em UCI entre as semanas 51 de 2017 e 01 de 2018, em que foi atingido o valor máximo (7,6%). A partir daí o valor decresceu, com algumas flutuações, aproximando-se progressivamente da linha de base até à semana 17 (0%), onde se manteve até ao final da época.

Os vírus tipo A e B circularam em proporções semelhantes, tendo sido subtipadas 32,5% das amostras.

Mais de metade dos doentes (56%) tinha idade superior a 65 anos, 88% dos quais com doença crónica, sendo a patologia cardiovascular reportada em 44%.

A proporção de vacinados contra a gripe sazonal foi de 14% dos doentes, menos de metade do observado na época anterior.

Foi prescrito oseltamivir a 92% dos doentes, 74% necessitaram de ventilação mecânica invasiva e 8% teve suporte de oxigenação por membrana extracorporeal.

O diagnóstico de gripe foi confirmado no próprio dia da admissão em UCI, em 52 % dos casos, sendo já conhecido previamente à admissão, em 21% dos casos.

A duração da hospitalização foi inferior a 9 dias em cerca de metade dos doentes com alta para o domicílio e inferior a 8 dias para cerca de metade dos óbitos.

A taxa de letalidade foi estimada em 26%, valor semelhante ao das três épocas anteriores.

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.

A época de vigilância da gripe 2017/2018 foi em muitas características comparável ao descrito na maioria dos países europeus. A situação em Portugal destacou-se pelo início do período epidémico mais tardio relativamente ao inverno anterior, mas de duração igualmente prolongada. De forma semelhante aos restantes países europeus o vírus da gripe predominante foi do tipo B/Yamagata associado a uma intensidade da epidemia baixa a moderada. Verificou-se um excesso de mortalidade por todas as causas, essencialmente no grupo dos indivíduos mais fragilizados e com idade acima dos 85 anos. O conhecimento das características da epidemia da gripe, do seu desenvolvimento e dos vírus da gripe circulantes são essenciais para a implementação de medidas de prevenção e de controlo da doença em cada inverno.



Abstract

The National Influenza Surveillance Program ensures influenza epidemiological surveillance in Portugal, integrating clinical and laboratory surveillance components. Clinical component enables the calculation of Influenza like illness (ILI) incidence rates, to describe the intensity of influenza epidemic and evolution over time. Virological component is based on laboratory diagnosis of influenza viruses including detection and characterization of influenza in circulation during each winter.

During the 2017/2018 influenza season, the flu activity was considered of low to moderate intensity reaching the maximum value of 78,8 ILI cases per 100 000 inhabitants in week 52/2017. The epidemic period occurred between weeks 52/2017 (December) and 7/2018 (February).

Influenza was detected in co circulation with other respiratory viruses. Influenza B/Yamagata viruses predominate, like the observed in many other European countries. In Portugal B/Yamagata was identified in 57,4% of the laboratory confirmed flu cases. The influenza A (H1)pdm09,A(H3) and B/Victoria were also detected in lower numbers. The influenza B/Yamagata viruses belonged to clade 3, from a different lineage compared to the 2017/2018 recommended vaccine strain. The B/Victoria viruses belonged to clade 1A, although 5 of these viruses were from the new variant group that presented 2 amino acid deletions in positions 162-164 of the hemagglutinin gene. Influenza A(H3) viruses showed an increasing genetic diversity, belonged to 2 distinct genetic groups: 3C.2a1 and the majority belonging to the 3C.2a2, distinct from the vaccine strain. The influenza A(H1)pdm09 were

similar to the vaccine strain A/Michigan/45/2015.

All influenza A and B viruses assessed for antiviral susceptibility showed a normal inhibition for oseltamivir and zanamivir, except one influenza B/Yamagata virus that showed a reduced susceptibility to both neuraminidase inhibitors.

The highest proportion of influenza cases was observed in the age group of children under 15 years, however due to small number of cases notified this data should be looked with caution. At hospital level was also in children, between 4 and 15 years, that were detected a higher percentage of flu cases. Was in the elderly (≥ 65) that was observed the highest hospital admission rate and even in intensive care units.

Fever, headache, cough were the most frequent symptoms associated with influenza laboratory confirmed cases. In the group of patients with obesity, diabetes, and cardiovascular disease, that showed higher percentage of influenza cases. In pregnant women, was observed a similar proportion of influenza cases compared to non-pregnant women of the same age group.

The flu vaccination was reported in 17,1 % of the ILI cases, a similar coverage than in previous season. Among these, 33,6 % was positive for influenza. Confirmation of influenza in vaccinated individuals may be related to moderate influenza vaccine effectiveness in the general population and individuals over 64 years old.

The diagnosis of other respiratory viruses has shown the circulation and involvement of other respiratory virus in ILI cases. Respiratory viruses were detected during entire winter between weeks 38/2017 and 7/2018. The hRV, hCoV were detected frequently in addition to influenza virus. Respiratory viruses were more frequent in children under 4 and between 5-14 years old.

The Portuguese Laboratory Network for Influenza Diagnosis reported 13885 cases of respiratory infection laboratory tested for influenza; from these were confirmed 3722 influenza cases. Influenza B was detected in 55,0% of the flu confirmed cases. The influenza A(H3), A(H1)pdm09 were detected in low numbers 14% and 12% of the cases, respectively. In 1909 cases were detected other respiratory viruses being the RSV the predominant one, followed by the picornavirus (hRV, hEV e picornavirus) and the hMPV. The majority of these viruses were detected in children under 4 years old.

During the 2017/2018 flu season the number of deaths from "all causes" was above the confidence upper limit to 95% from baseline between week 52/2017 and week 9/2018, corresponding to an excess of 3.714 deaths. Excess mortality was observed in both genders, above 65 years old, especially above 85 years. Higher excess mortality rates were observed at Centro, Norte and Lisboa e Vale do Tejo regions. During the whole season 3.700 deaths associated with influenza epidemic were estimated. This was observed during the influenza epidemic period coincident with the period of extreme low temperatures. Excess mortality was also reported by other European countries.

During 2017/2018 were reported 220 influenza confirmed cases in ICU, in higher number between weeks 51/2017 and 01/2018. Influenza A and B was identified in reported cases. More than a half (56%) of the patients had more than 65 years old and 88% had a chronic disease, being the cardiovascular disease, the most frequent reported in 44% of the cases. 14% of the patients were vaccinated for influenza. The mortality rate was 26%, similar to the previous season. The influenza surveillance in ICU could be improved in coming seasons to reduce the sub-notifications and to enhance the completeness of epidemiological data collected for each patient.

The 2017/2018 influenza surveillance season was in many features comparable to the observed in most European countries. The situation in Portugal was characterized by a low to moderate intensity influenza activity and the prevalence of influenza B/Yamagata in co circulation with A(H1)pdm09 and A(H3) viruses. The Portuguese situation was characterized by a later beginning of the season, with a long epidemic period. Was observed an excess mortality rate in the elderly aged 85 and above. Knowledge of the influenza epidemic characteristics, its development and circulating influenza viruses are essential for the prevention and control of the flu in each winter.



Programa Nacional de Vigilância da Gripe



1. Introdução

O vírus da gripe é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, afetando um elevado número de indivíduos em cada ano. Adicionalmente o vírus da gripe infecta também outras espécies animais podendo alguns dos vírus com origem zoonótica originar vírus com potencial pandémico para a população Humana, como foi o caso da pandemia de 2009, originada pelo novo vírus da gripe A(H1N1)pdm09¹.

O vírus da gripe pertence à família *Orthomyxoviridae* que contém 6 diferentes géneros onde se incluem os vírus da gripe: Influenza A, B e C.

A epidemiologia dos vírus da gripe na população Humana está associada a padrões de circulação cíclicos nas regiões temperadas. No hemisfério norte as epidemias geralmente ocorrem entre janeiro e abril, enquanto que no hemisfério sul se verifica a maior atividade do vírus da gripe entre os meses de maio e setembro. À escala mundial a atividade do vírus da gripe é detetável ao longo de todo o ano.

Em Portugal a vigilância epidemiológica da gripe é assegurada pelo Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG), através da integração da informação das componentes clínica e virológica, gerando informação detalhada relativamente à atividade gripal.

O PNVG é coordenado pelo Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe (LNRVG) em estreita colaboração com o Departamento de Epidemiologia (DEP) do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) e a Direção-Geral da Saúde (DGS).

O LNRVG e o DEP do INSA são membros da Rede Europeia de vigilância da Gripe integrando os objetivos do PNVG nas atividades do Programa Europeu de Vigilância da Gripe e Outros Vírus Respiratórios², coordenado pelo ECDC, que cobre as áreas da vigilância da gripe sazonal humana, gripe pandémica e gripe de origem animal, assim como a vigilância de outros vírus respiratórios³.

Vírus da Gripe (Vírus Influenza)

Nomenclatura: família *Orthomyxoviridae*, género Influenza virus A*; Influenza virus B; Influenza virus C; Influenza D.

* Influenza A são classificados em subtipos de acordo com a antigenicidade da HA e NA: 18 HA subtypes (H1–H18) and 11 NA subtypes (N1–N11)¹.

Transmissão: Por aerossóis que se formam na tosse e espirro; superfícies contaminadas.

Período de incubação: 1 a 4 dias

Sintomas de gripe: Início súbito da doença, febre, tosse, mialgias, mal-estar, cefaleias.

¹ Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M. (2013). Fields virology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

² Transmission of influenza viruses from animals to people. Centers for Disease Control and Prevention. USA, 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/transmission.htm>

³ European Centre for Disease Prevention and Control [internet], About the Influenza and other Respiratory Viruses Programme [acedido 22 Julho 2015]. Disponível em: http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/programme_on_influenza/Pages/about_programme.aspx

O PNVG tem como objetivos a recolha, análise e disseminação da informação sobre a atividade gripal, identificando e caracterizando de forma precoce os vírus da gripe em circulação em cada época bem como a identificação de vírus emergentes com potencial pandémico e que constituam um risco para a saúde pública.

O PNVG tem como objetivos específicos:

- Descrição da epidemiologia da gripe;
- Monitorização da intensidade, dispersão geográfica e evolução da epidemia de gripe;
- Identificação dos tipos e subtipos do vírus da gripe em circulação. Caracterização antigénica e genética, avaliação da suscetibilidade aos antivirais e apuramento das semelhanças com as estirpes vacinais recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS);
- Monitorização da seroprevalência de anticorpos para o vírus da gripe na população (seroepidemiologia);
- Monitorização do impacto da doença provocada pelo vírus da gripe e fatores de risco associados.

A integração das componentes de vigilância clínica e laboratorial assume uma elevada importância para o conhecimento da epidemiologia da gripe devido à natureza não específica da doença, uma vez que esta apresenta sinais e sintomas comuns a infeções respiratórias provocadas por outros agentes respiratórios virais. Desta forma é através da reunião da informação clínica e laboratorial que se obtém o verdadeiro retrato da epidemia gripal em cada época.

Constitui um indicador precoce do início de circulação dos vírus da gripe em cada época de vigilância e assegura a especificidade do sistema de vigilância.

A informação da atividade gripal decorrente das atividades do PNVG é disponibilizada semanalmente através do *Boletim de Vigilância da Gripe* (acessível em acesso aberto no *website* do INSA: www.insa.pt). No *website* da DGS (www.dgs.pt) pode igualmente ser consultada a informação semanal atualizada sobre a atividade gripal.

Programa Nacional de Vigilância da Gripe em Portugal

Componente Clínica

Componente Laboratorial (viroológica)

Objetivos:

- Descrever epidemia
- Monitorizar a intensidade, dispersão geográfica e evolução da epidemia
- Caracterizar os vírus da gripe em circulação
- Monitorizar o impacto da doença na população

O PNVG integra as Redes Europeias de Vigilância da Gripe: a rede EISN coordenada pelo ECDC e a rede GISRS coordenada pela OMS. Portugal fornece semanalmente informação epidemiológica e virológica às Redes Europeias de Vigilância da Gripe, de forma a permitir, juntamente com os restantes membros da rede, a descrição da atividade gripal na Europa e a identificação precoce de eventuais surtos de gripe nos países participantes. Esta informação pode ser consultada no endereço: <http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>

Com a elaboração deste relatório pretende-se proceder à descrição e divulgação dos resultados obtidos na época de inverno de 2017/2018, efetuando uma síntese da atividade gripal em Portugal durante esta época.

2. Descrição do programa, componentes e redes de vigilância

2.1. Período de vigilância

A vigilância da síndrome gripal, baseada exclusivamente no diagnóstico clínico, mantém-se ativa ao longo de todo o ano, sendo este aspeto especialmente relevante na eventualidade da ocorrência de um surto fora da época considerada habitual para a atividade gripal (outubro a maio do ano seguinte). A vigilância virológica, e de base laboratorial, está ativa de outubro (semana 40) a maio (semana 20) do ano seguinte, sendo, no entanto, possível efetuar o diagnóstico do vírus da gripe em qualquer altura do ano.

2.2. Definição de caso

A definição de caso foi estabelecida, em Abril de 2008, na Decisão 2008/426/EC da Comissão das Comunidades Europeias com base em recomendações técnicas fornecidas pelo ECDC⁴. Esta definição de caso atualiza a definição introduzida pela Decisão 2002/253/EC da Comissão Europeia, de março de 2002, no contexto da implementação de uma rede de vigilância epidemiológica e de controlo de doenças transmissíveis na Comunidade, definida na Decisão 2119/98/EC do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia, em setembro de 1998.

⁴ European Centre for Disease Prevention and Control [internet], Influenza Case Definitions, [acedido 3 setembro 2018]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=24>

Caso de Síndrome Gripal

Um caso de Síndrome Gripal (SG) é definido:

1. com base em critérios clínicos, como qualquer indivíduo que apresente pelo menos uma das seguintes formas clínicas:

- Início súbito de sintomas

e

- pelo menos 1 de 4 sintomas sistémicos (febre ou febrícula, mal-estar, debilidade ou prostração, cefaleia, mialgias ou dores generalizadas)

e

- pelo menos 1 de 3 sintomas respiratórios (tosse, dor de garganta ou inflamação da mucosa nasofaríngea sem outros sinais respiratórios relevantes, dificuldade respiratória)

OU

2. por decisão clínica, como todo o caso assim diagnosticado pelo médico, com base nas manifestações clínicas, independentemente do tipo e número de sintomas e/ou sinais.

Caso de gripe

Um Caso de Gripe é definido:

- Com base em critérios laboratoriais, como qualquer indivíduo no qual tenha sido detetado o vírus influenza em amostra biológica respiratória por um ou mais dos seguintes métodos:

- Isolamento do vírus da gripe em cultura celular
- Detecção dos ácidos nucleicos do vírus da gripe por RT-PCR

2.3. Componentes do PNVG

O PNVG integra as componentes clínica e virológica para a descrição da atividade gripal em cada inverno. Para avaliar o impacto e severidade da epidemia de gripe estão igualmente associadas ao PNVG as componentes de vigilância da gripe em unidades de cuidados intensivos e a vigilância da mortalidade por todas as causas.

Vigilância Clínica

- Taxas de incidência da síndrome gripal

Vigilância Laboratorial

- Diagnóstico e caracterização do vírus da gripe
- Diagnóstico de outros vírus respiratórios

2.4. Vigilância clínica de síndrome gripal

A componente clínica do PNVG, baseada exclusivamente no diagnóstico clínico, é suportada pela rede “Médicos-Sentinela” e tem um papel especialmente relevante por possibilitar o cálculo de taxas de incidência permitindo descrever a intensidade e evolução da epidemia no tempo. Os Médicos-Sentinela notificam semanalmente ao Departamento de Epidemiologia todos os novos casos de doença que ocorreram nos utentes inscritos nas respetivas listas, o que permite o cálculo das taxas de incidência (ver ponto 1. da secção V: Informação suplementar).

2.5. Vigilância laboratorial dos casos de gripe

A componente virológica tem por base o diagnóstico laboratorial do vírus da gripe (também designado por vírus influenza). Constitui um indicador precoce do início de circulação dos vírus influenza em cada época de vigilância e assegura a especificidade deste sistema. Tem como objetivos a deteção e caracterização dos vírus da gripe em circulação através da análise laboratorial utilizando métodos clássicos de diagnóstico virológico e de biologia molecular. Atualmente é operacionalizada pela Rede MS, pela Rede de Serviços de Urgência (SU), Serviços de Obstetrícia (GG) e pelo projeto EuroEVA (EE) que notificam casos de SG e realizam igualmente a colheita de exsudado da nasofaringe que enviam ao INSA para análise laboratorial. A Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe colabora, desde 2009, de forma ativa para a vigilância da gripe em Portugal através do diagnóstico, notificação de casos e envio de vírus para caracterização fenotípica e genotípica.

– Deteção do vírus da gripe

O diagnóstico laboratorial dos tipos e subtipos do vírus da gripe [A, A(H1)pdm09, A(H3) e B] é realizado pela metodologia de RT-PCR em tem-

po real em multiplex (procedimento DDI URIR-PE801) acreditado pelo Instituto Português de Acreditação (IPAC).

– Caracterização do vírus da gripe

A descrição das características dos vírus da gripe em circulação é baseada em procedimentos laboratoriais que permitem avaliar e monitorizar a evolução do vírus da gripe:

- isolamento viral: em células MDCK e MDCK-Siat1 (*Madin-Darby canine kidney cells*)
- caracterização antigénica: teste de inibição de hemaglutinação (HAI)⁵ utilizando antisoros de referência e/ou vacinais
- caracterização genética: sequenciação do genoma completo através de técnicas de sequenciação de nova geração (NGS); sequenciação da subunidade HA1 do gene da hemaglutinina (método Sanger e NGS).
- monitorização da suscetibilidade aos antivirais: determinação do IC50 – ensaios fenotípicos de inibição enzimática da neuraminidase (NA)⁵ e ensaios genotípicos – sequenciação genómica da NA e RT-PCR para pesquisa da substituição H275Y no vírus influenza A(H1)pdm09^{6,7,8}

⁵ World Health Organization (WHO). Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO Global Influenza Surveillance Network. 2011.

⁶ Okomo-Adhiambo M, Nguyen HT, Abd Elal A, Sleeman K, Fry AM, Gubareva LV (2014). Drug susceptibility surveillance of influenza viruses circulating in the United States in 2011-2012: application of the WHO antiviral working group criteria. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 8(2):258-65.

⁷ Pozo F et al. Guidance for clinical and public health laboratories testing for influenza virus antiviral drug susceptibility in Europe. *Journal of Clinical Virology*. 2013; 57: 5-12.

⁸ Okomo-Adhiambo M, Sleeman K, Lysén C, Nguyen HT, Xu X, Li Y, Klimov AI, Gubareva LV (2013). Neuraminidase inhibitor susceptibility surveillance of influenza viruses circulating worldwide during the 2011 Southern Hemisphere season. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7(5):645-58.

– Diagnóstico diferencial de vírus respiratórios

Com o objetivo de estudar a etiologia da síndrome gripal foi efetuado o diagnóstico diferencial de vírus respiratórios nos casos de SG analisados laboratorialmente com resultado negativo para o vírus da gripe. Nestes casos, foram pesquisados os vírus sincicial respiratório tipo A (RSV A) e B (RSV B), o rinovírus humano (hRV), o vírus parainfluenza humano tipo 1 (PIV1), 2 (PIV2) e 3 (PIV3), o coronavírus humano (hCoV), o adenovírus (AdV) e o metapneumovirus humano (hMPV), através da metodologia de PCR em tempo real, em multiplex.

2.6. Vigilância da gripe em UCI

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 aguda⁹. 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 no final de cada época.

Objetivos

- Estimar a proporção de casos de gripe admitidos em UCI por semana, na época 2017/2018;

- 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 alta/óbito.

Material e métodos

Um sistema sentinela¹⁰, 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 Doutor Ricardo Jorge (INSA) na área da vigilância da gripe, tendo a coordenação ficado a cargo do 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 tem aumentado de ano para ano, tendo sido de 24 na época 2017/2018, num total de 33 UCI, a que corresponderam cerca de 320 camas. Nesta amostra foram incluídos hospitais centrais e distritais das 5 regiões de saúde do território continental e ainda das regiões autónomas dos Açores e da Madeira.

⁹ ECDC. Relatório epidemiológico anual 2011. (consultado 2018 jul 13). Disponível em: http://ecdc.europa.eu/pt/publications/Publications/1111_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf

¹⁰ Porta, M. Dictionary of Epidemiology. 2008. Fifth edition. New York: Oxford University Press

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 não tinham 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 risco¹¹, obesidade (Índice de Massa Corporal ≥ 30) ou gravidez, terapêutica antiviral prescrita ou outras medidas de suporte terapêutico, informação laboratorial e alta/óbito.

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

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

Número de doentes com gripe confirmada laboratorialmente na semana A/número total de doentes admitidos por todas as causas na semana A x 100.

A duração do internamento em UCI foi estimada com base na data de admissão e de 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.

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

Neste relatório descreve-se, ainda, a evolução de alguns indicadores ao longo das épocas estudadas.

¹¹ Adaptada da classificação utilizada pelas autoridades de saúde portuguesas durante a pandemia de 2009 (disponível em:

<http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/circular-informativa-n-33dspcd-de-08092009.aspx>) e da atualmente utilizada pelo ECDC sobre fatores de risco para doença grave no decurso de infeção por gripe: asma; DPOC; diabetes; doença oncológica; doença cardíaca crónica; VIH; doença renal crónica; doença hepática crónica; e doença neuromuscular.

2.7. Monitorização da mortalidade por “todas as causas” – sistema Vigilância Diária da Mortalidade (VDM)

O VDM¹² constitui uma componente do PNVG que permite monitorizar a mortalidade semanal por “todas as causas” durante a época de gripe. É um sistema de vigilância epidemiológica que pretende detetar e estimar de forma rápida os impactos de eventos ambientais ou epidémicos relacionados com excessos de mortalidade. Este sistema funciona com base num protocolo de cooperação entre o INSA e o Instituto dos Registos e Notariado e o Instituto de Gestão Financeira e Equipamentos da Justiça (ex-ITIJ) do Ministério da Justiça. Para isso, diariamente o INSA recebe pelo IGFEJ os óbitos registados nas Conservatórias do Registo civil Português no dia anterior em todo o país. O INSA elabora gráficos de série temporal semanais pela data de ocorrência do óbito que são incluídos no boletim de vigilância epidemiológica da gripe.

Esta componente pretende avaliar o impacto da epidemia de gripe em termos de severidade.

Esta componente pretende avaliar o impacto da epidemia de gripe em termos de severidade.

Para esse efeito, anualmente é estabelecida uma linha de base da mortalidade esperada na ausência de epidemias de gripe. Define-se como período de excesso de mortalidade, o conjunto de semanas durante as quais o número absoluto de óbitos ocorridos é superior ao limite superior de 95% de confiança da linha de base. O total de óbitos em excesso foi calculado pela diferença entre os óbitos observados e a linha de base durante os períodos de excesso de mortalidade. Um período de excesso de mortalidade diz-se associado a epidemia de gripe se este estiver contido no período epidémico¹³.

2.8. Redes de vigilância

As notificações clínicas e a colheita de amostras biológicas têm origem em diferentes redes participantes do Programa Nacional de Vigilância da Gripe:

Redes de Vigilância que suportam o Programa Nacional de Vigilância da Gripe

- Rede de Médicos-Sentinela
- Rede de Serviços de Urgência e Obstetria
- Rede de Médicos do Projeto EuroEVA
- Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe
- Rede de UCI

¹² Nogueira PJ, Machado A, Rodrigues E, Nunes B, Sousa L, Jacinto M, Ferreira A, Falcão JM, Ferrinho P. The new automated daily mortality surveillance system in Portugal. *Euro Surveill.* 2010;15(13):pii=19529. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19529>

¹³ Nunes B, Natário I, Carvalho ML. Time series methods for obtaining excess mortality attributable to influenza epidemics. *Stat Methods Med Res.* 2011 Aug;20(4):331-45. Epub 2010 Mar 8. PubMed PMID: 20212071

Rede de Médicos-Sentinela

É um sistema de informação em saúde constituído por médicos de medicina geral e familiar, distribuídos pelo território do Continente e pelas Regiões Autónomas, cuja atividade profissional é desempenhada em Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados ou Unidades de Saúde Familiar. A rede “Médicos-Sentinela” colabora desde 1990 na vigilância da gripe e integra ambas as componentes clínica e laboratorial do sistema de vigilância integrada.

Na época 2017/2018, acordaram em participar no PNVG, com o envio de produtos biológicos e/ou notificações clínicas de SG ao LNR-VG e DEP, 105 médicos de família pertencentes à Rede Médicos-Sentinela. Destes, 72 médicos efetivamente reportaram informação clínica, dos quais 26 contribuíram adicionalmente com o envio de exsudados da nasofaringe para análise laboratorial. Os participantes encontravam-se distribuídos pelas Unidades de Saúde do Serviço Nacional de Saúde que se indicam no [Quadro I](#) do [Anexo 2](#). (ver pontos 1. e 2. da secção *Resultados*).

Rede de Serviços de Urgência e Obstetrícia

Foi estabelecida em 1999 e é constituída atualmente por Serviços de Urgência, ou similares, localizados em unidades prestadoras de cuidados de saúde do Serviço Nacional de Saúde, nomeadamente, em agrupamentos de centros de saúde, em estabelecimentos hospitalares e em unidades locais de saúde, localizadas no continente e ilhas. Os Serviços de Urgência integram a componente laboratorial da vigilância da gripe (ver ponto 2. da secção *Resultados*).

A Rede de Serviços de Obstetrícia foi iniciada em 2013 e é constituída por serviços de obstetrícia, localizados em unidades prestadoras de cuidados de saúde do Serviço Nacional de Saúde. Os Serviços de Obstetrícia integram a componente laboratorial da vigilância da gripe, tendo como objetivo específico a vigilância da gripe no grupo de risco das grávidas (ver ponto 2. da secção *Resultados*).

O Programa de Vigilância na época 2017/2018 foi operacionalizado com a participação de 109 Serviços de Urgência (SU) e 19 Serviços de Obstetrícia (GG), distribuídos pelos 18 distritos de Portugal continental e pelas regiões autónomas dos Açores e da Madeira ([Quadros III e IV](#) dos [Anexos 4. e 5.](#)). Destes, 66 SUs (60,6%) e 8 GGs (42,1%) efetivamente notificaram casos de SG e enviaram exsudados da nasofaringe para análise laboratorial.

Projeto EuroEVA

Desde 2008, o INSA tem participado através do DEP e do Departamento de Doenças Infecciosas (DDI) no projeto europeu multicêntrico I-MOVE – *Monitoring influenza vaccine effectiveness during influenza seasons and pandemics in the European Union* coordenado pela empresa Epiconcept SARL e financiado pelo ECDC, o qual pretende estimar a efetividade da vacina sazonal e pandémica durante e após a época de gripe^{14,15}. Durante a época de 2017/2018, os países participantes no projeto I-MOVE desenvolveram um protocolo comum com um estudo do tipo caso-controlo, para o cálculo da estimativa da efetividade da vacina sazonal. Os casos de síndrome gripal recolhidos por médicos participantes no âmbito deste estudo integram também ambas as componentes clínica e laboratorial do sistema (ver pontos 1. e 2. da secção *Resultados*).

No âmbito do Projeto EuroEVA, concordaram em participar na época 2017/2018, com o envio de produtos biológicos, 78 médicos de família pertencentes à Rede Médicos-Sentinela ou médicos recrutados especificamente para participarem neste projeto. Destes, 41 (52,6%) efetivamente reportaram casos e efetuaram recolhas de exsudados da nasofaringe. Os participantes encontravam-se distribuídos pelas Unidades de Saúde do Serviço Nacional de Saúde que se indicam no [Quadro II do Anexo 3](#).

Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe

Foi formalmente constituída em 2009 através de despacho ministerial¹⁶, após a emergência do vírus influenza A(H1N1)pdm09 e é constituída atualmente por 18 laboratórios, maioritariamente hospitalares (ver [Quadro V do anexo 6](#)). A coordenação é assumida pelo Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe (LNRVG) do Departamento de Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.

A Rede Laboratorial realiza o diagnóstico laboratorial do vírus da gripe assim como de outros vírus respiratórios, permitindo um conhecimento mais preciso da etiologia de infeções respiratórias, particularmente em casos hospitalizados de infeção aguda grave constituindo um complemento valioso para o PNVG (ver ponto 3. da secção *Resultados*).

Dos 18 laboratórios da Rede, 15 notificaram casos de doença respiratória provenientes da emergência hospitalar e de internamento (incluindo em unidade de cuidados intensivos), durante a época de 2017/2018.

A informação relativa aos casos notificados é enviada ao INSA semanalmente de forma anónima. Inclui dados demográficos, data da colheita, exames laboratoriais efetuados e os resultados obtidos, informação acerca do internamento, terapia com antivirais e a ocorrência de óbito.

¹⁴ Valenciano M et al. First steps in the design of a system to monitor vaccine effectiveness during seasonal and pandemic influenza in EU/EEA Member States. *Euro Surveill.* 2008 Oct 23;13(43).

¹⁵ Kissling E et al. "I-MOVE" towards monitoring seasonal and pandemic influenza vaccine effectiveness: lessons learnt from a pilot multi-centric case-control study in Europe, 2008-9. *Euro Surveill.* 2009;14(44):pii=19388.

¹⁶ Despacho n.º 16548/2009, de 21 Julho, Diário da República, 2ª série, N.º 139: 28507. Rede de laboratorios para o diagnostico da infeccao pelo virus da gripe A(H1N1)v. Disponível em: <http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/134FD47F-1DF8-48DB-8912-B64AC0F540D4/0/2850728507.pdf>

Unidades de Cuidados Intensivos

A seleção da amostra de ICU foi de conveniência e a participação é voluntária. O nº de hospitais participantes (incluindo uma ULS) tem aumentado de ano para ano tendo, na tendo sido de 24 na época 2015-2016, num total de 31 UCI a que corresponderam 324 camas. Nesta amostra estão 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). O estudo piloto foi implementado durante a época de gripe 2011-2012, da semana 40 de 2011 à semana 20 de 2012. A partir da então a metodologia testada durante o ano prévio foi aplicada a mais UCI. Os hospitais cujos laboratórios sem capacidade para identificar e subtipar os vírus influenza, enviaram as amostras biológicas para o Laboratório Nacional de Referência (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, INSA).

Em cada hospital foi designado um ponto focal, responsável pelo envio dos dados semanais para a coordenação do sistema, na Direção-Geral da Saúde (DGS).

Cada UCI reportou semanalmente, para a UESP, por *e-mail*, o número de doentes admitidos por gripe, confirmada por 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 risco¹⁷, presença de obesidade (BMI \geq 30) ou gravidez, terapêutica antiviral prescrita ou outras medidas de suporte terapêutico, óbito ou alta e informação laboratorial.

Todas as 2ª f 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 ICU e data da alta ou óbito).

A transferência de doentes duma UCI para outra com acesso a ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) foi reportada. Todas as dúvidas levantadas foram esclarecidas pelos pontos focais.

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.

¹⁷ 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-33dspcd-de-08092009.aspx>

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.

(ver também ponto 6. da secção *Resultados*).



Resultados



1 Vigilância clínica de síndrome gripal

1.1. Ocorrência dos casos de síndrome gripal

Entre a semana 38/2017 e a semana 22/2018 foram notificados ao Programa Nacional de Vigilância da Gripe 1.334 casos de Síndrome Gripal (SG). O número de casos identificados por

cada uma das componentes do programa está indicado no [Quadro I](#).

A proporção de casos de SG com colheita de amostra biológica foi de 73,2 %, valor inferior ao atingido na época anterior (81,1%).

A distribuição de casos de SG notificados ao longo da época está representada na [Figura 1](#).

Quadro I – Número de casos de síndrome gripal notificados por cada componente do Programa Nacional de Vigilância da Gripe na época 2017/2018

Componente	Notificação exclusivamente clínica	Notificação clínica e laboratorial	Total
Serviços de Urgência	0	558	558
Médicos-Sentinela	357	76	433
Médicos-Sentinela/EuroEVA*	0	183	183
EuroEVA	0	129	129
Serviços de obstetrícia	0	31	31
Total	357	977	1.334

Nota: Estudo da efetividade da vacina antigripal na Europa; *Médicos-Sentinela que participam também no Estudo EuroEVA

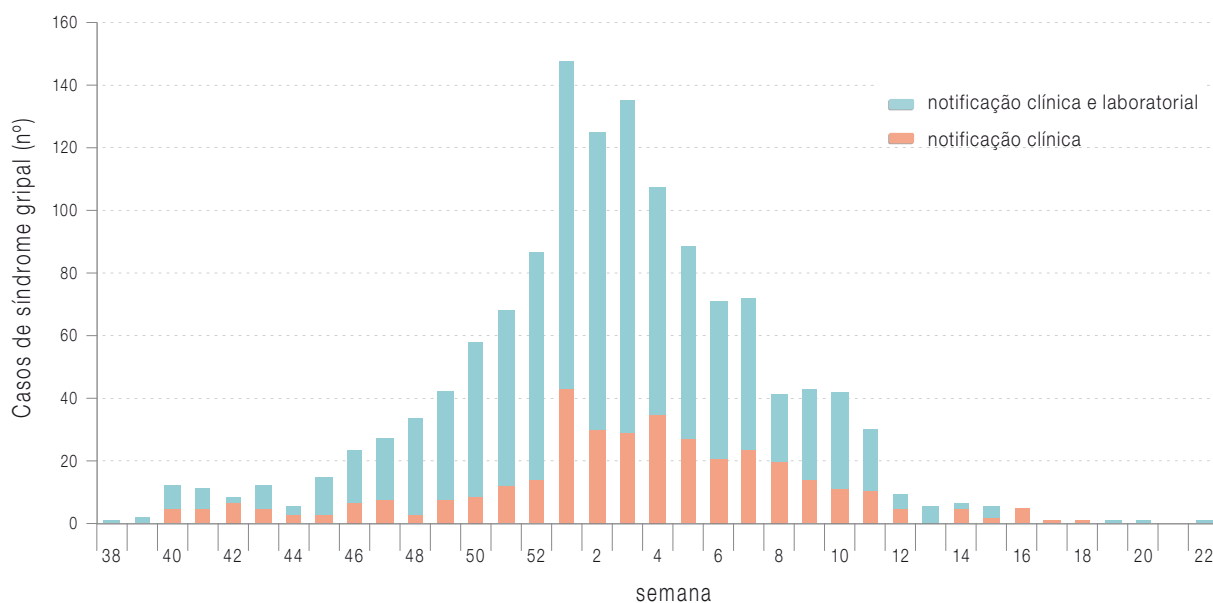


Figura 1 – Distribuição semanal de casos de síndrome gripal notificados, clínica e laboratorialmente, ao Programa Nacional de Vigilância da Gripe na época 2017/2018.

Nota: a distribuição de casos é feita de acordo com a data de início de sintomas.

1.2. Caracterização dos casos de síndrome gripal

58,3 % dos casos de SG notificados eram do sexo feminino e 15,6 % tinha 65 ou mais anos (Quadro II).

35,5 % tinha, pelo menos uma, doença crónica e 16,0 % referiu ter sido vacinado contra a gripe na época 2017/2018. A proporção de casos de gripe que referiu ter sido vacinado foi de 15,4 %.

Quadro II – Distribuição dos casos de síndrome gripal por grupo etário na época 2017/2018

Grupo etário	Número de casos	%
0-4 anos	35	2,6
5-9 anos	51	3,9
10-14 anos	53	4,0
15-24 anos	152	11,5
25-34 anos	176	13,3
35-44 anos	233	17,6
45-54 anos	214	16,2
55-64 anos	202	15,3
≥ 65 anos	206	15,6

Nota: foram excluídos 12 casos dos quais se desconhecia a idade

1.3. Incidência de síndrome gripal

Para a estimativa da incidência de SG foram considerados apenas os casos provenientes das componentes do sistema de vigilância da Gripe (Rede Médicos-Sentinela e Médicos-Sentinela que participam no estudo EuroEVA) que têm uma população sob observação definida (ref: Relatório da Rede Médicos-Sentinela).

Na época 2017/2018, observou-se uma atividade gripal de intensidade baixa-moderada. O período epidémico ocorreu entre a semana 52/2017 e a semana 7/2018 e o valor mais elevado da taxa de incidência semanal de síndrome gripal ($78,8/10^5$) foi observado na semana 52/2017 (Figura 2).

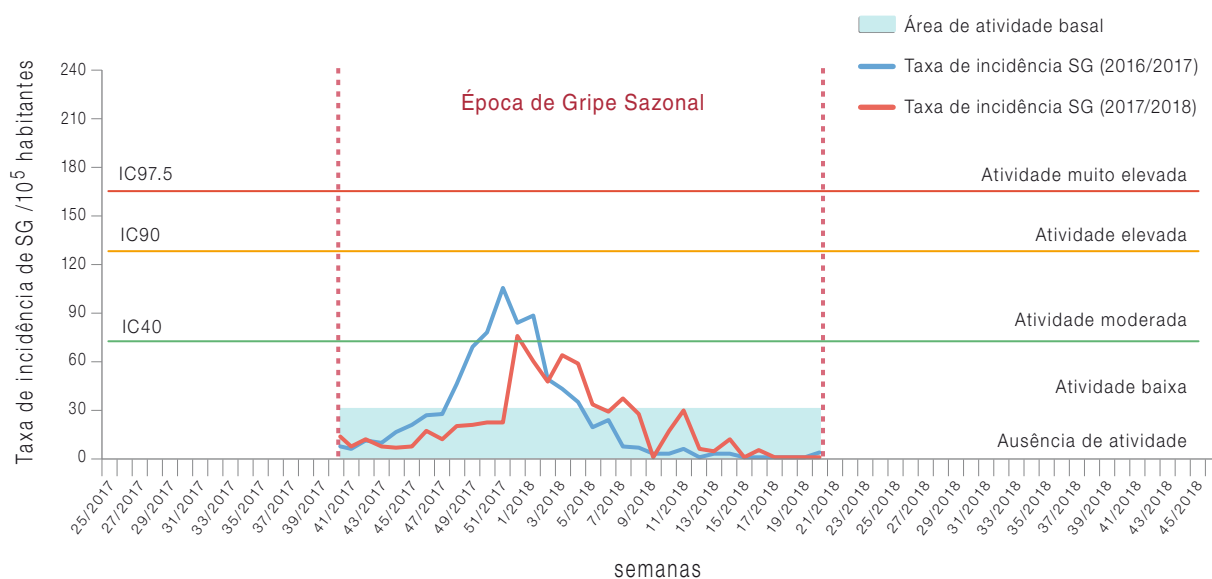


Figura 2 – Taxa de incidência semanal de síndrome gripal na época 2017/2018 (dados definitivos).

Nota: a distribuição de casos é feita de acordo com a data de início de sintomas.

Durante a época 2017/2018, e ao contrário do observado em épocas anteriores, a taxa de incidência semanal máxima observada em cada um dos grupos etários foi semelhante (Figura 3).

O número total de casos identificados na população sob observação durante a época gripal (semana 40/2017 à semana 20/2018) foi usado para a estimativa de uma *proxy* da taxa de ataque de SG (ou incidência cumulativa) na época 2017/2018. Durante esta época, observou-se uma menor incidência cumulativa do que a observada na época 2016/2017. O grupo etário dos 15 aos 64 anos foi o que apresentou uma incidência cumulativa mais elevada (Quadro III). Em relação à época anterior, observou-se um maior número de casos nos grupos etários mais novos.

Quadro III – Incidência cumulativa de síndrome gripal, segundo o grupo etário, na época 2017/2018 (dados definitivos).

Grupo etário	Incidência cumulativa época 2017/2018 (/10 ⁵)
0-4 anos	407,4
5-14 anos	539,0
15-64 anos	1.001,4
≥ 65 anos	558,7
Total	851,8

Nota: Dado o número de casos notificados não foi possível maior nível de desagregação etária.

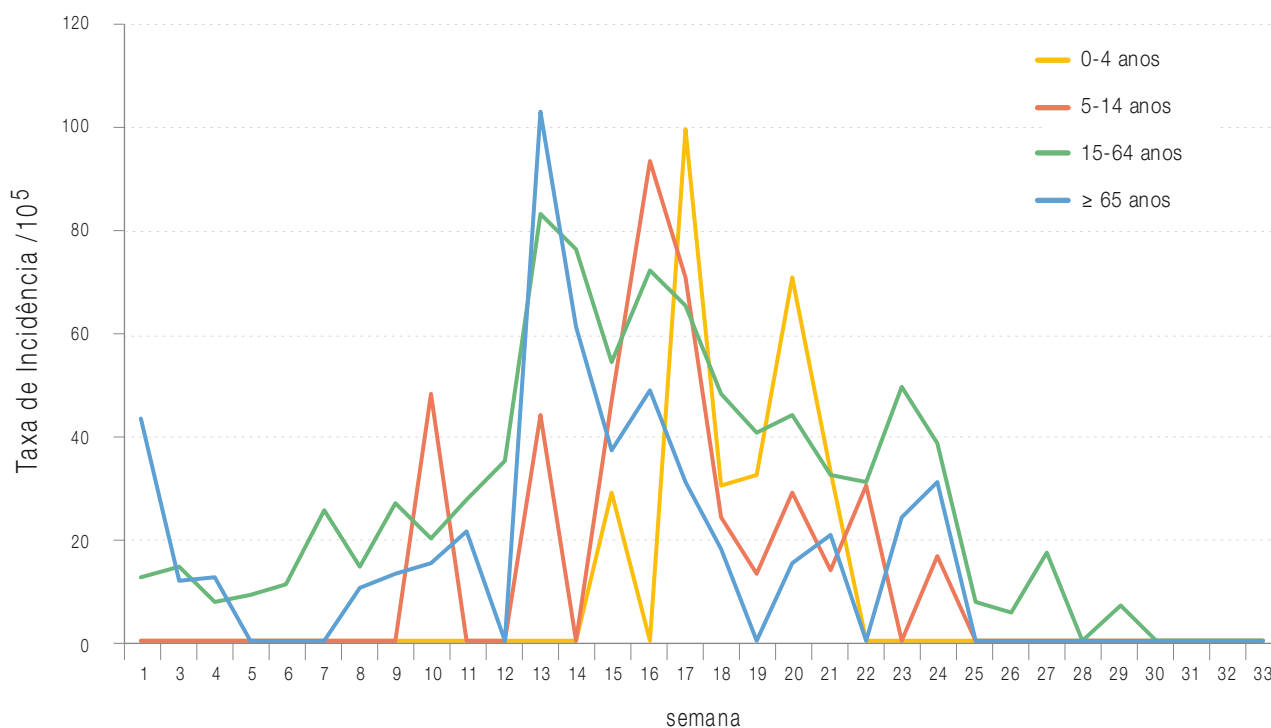


Figura 3 – Taxa de incidência semanal (/10⁵) de síndrome gripal, por grupo etário, na época 2017/2018 (dados definitivos).

Nota: a distribuição de casos é feita de acordo com a data de início de sintomas.

2. Vigilância laboratorial dos casos de Gripe

2.1 Caracterização virológica

Durante a época de vigilância da gripe de 2017/2018 foram realizadas 977 colheitas de exsudados da nasofaringe nos casos de SG notificados, correspondendo a 73% do total de casos notificados (Quadro IV).

A análise laboratorial para a pesquisa dos vírus da gripe sazonais confirmou a infeção pelo vírus da gripe em 46,2% (451/977) dos casos de SG

notificados ao laboratório do INSA durante a época de 2017/2018 (Figura 4). Foram também detetados outros vírus respiratórios em casos de SG negativos para o vírus da gripe e que serão objeto de análise no ponto (2.9). A análise laboratorial permitiu identificar o tipo e subtipo dos vírus detetados, tendo sido identificado o vírus influenza B da linhagem Yamagata em 57,4% (259/451) dos casos, 19,5% (88/451) do vírus do subtipo A(H1)pdm09, 13,7% (62/451) do subtipo A(H3) e 9,3% (42/451) do vírus influenza B da linhagem Victoria (Figura 4).

Quadro IV – Casos de SG caracterizados laboratorialmente, na época 2017/2018.

Época	Nº total casos SG notificados	Nº casos com exsudado da nasofaringe	% casos com exsudado da nasofaringe
2017/2018	1334	977	73

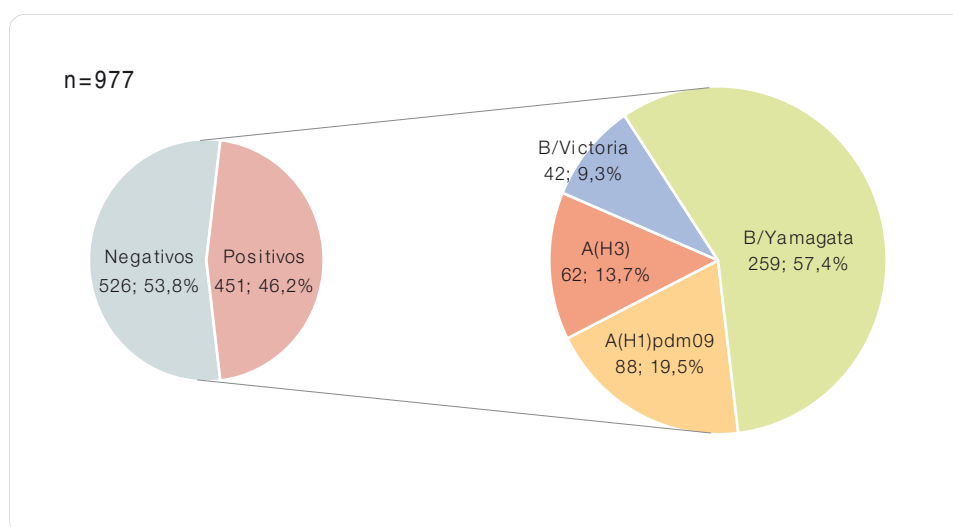


Figura 4 – Distribuição percentual dos vírus da gripe detetados em casos de SG na época 2017/2018.

2.2 Ocorrência no tempo

O vírus da gripe circula essencialmente nos meses de outono e inverno, foi detetado nos casos notificados entre a semana 46/2017 e a semana 14/2018 em co circulação com outros vírus respiratórios igualmente associados a casos de SG. O maior número de casos de gripe foi detetado du-

rante o mês de janeiro de 2018 (Figura 5).

O vírus da gripe do tipo B da linhagem Yamagata foi o predominantemente detetado na época de 2017/2018. Sendo que foram também detetados os vírus do subtipo A(H1)pdm09, do subtipo A(H3) e o vírus do tipo B pertencente à linhagem Victoria (Figura 6).

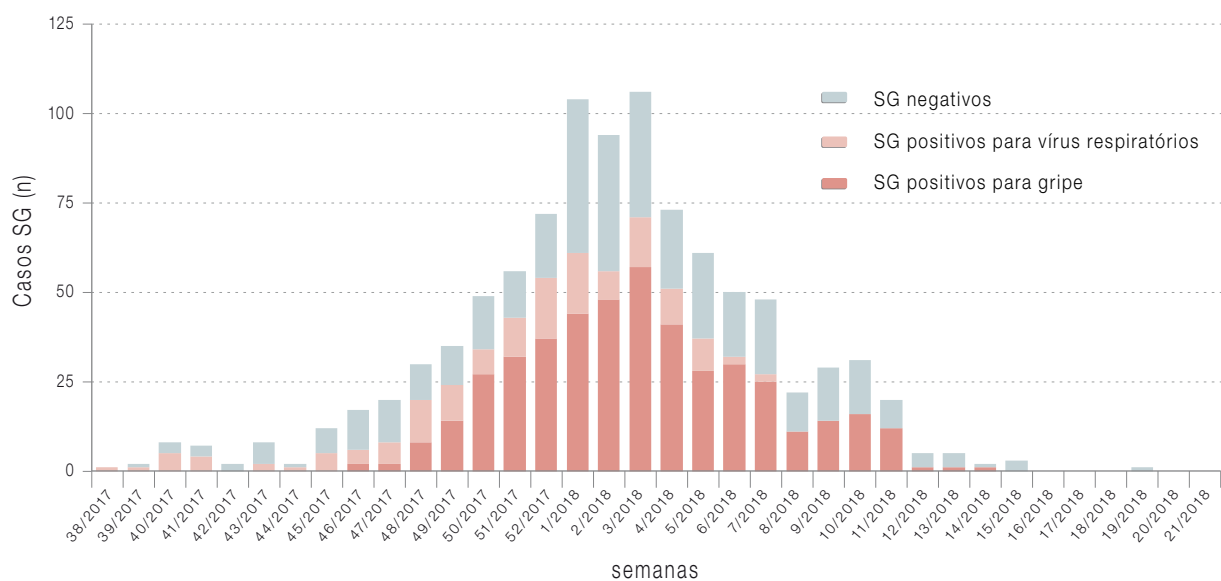


Figura 5 – Distribuição semanal de casos de síndrome gripal (SG) positivos para vírus da gripe e outros vírus respiratórios detetados na época 2017/2018.

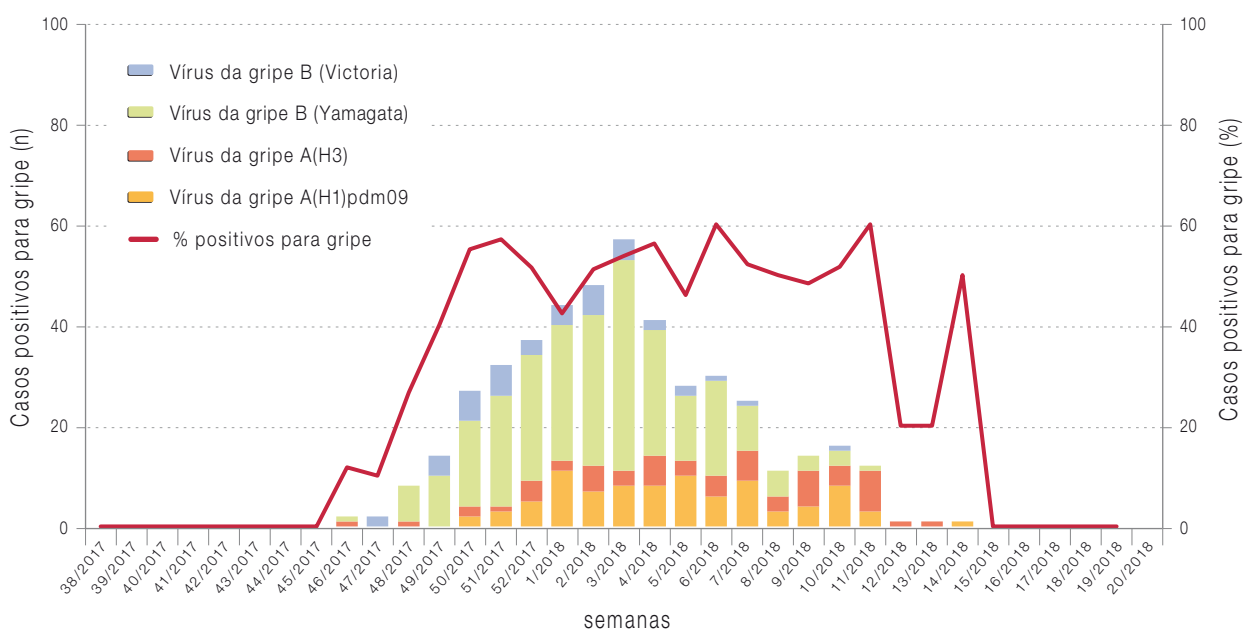


Figura 6 – Distribuição semanal e percentagem de casos positivos para o vírus da gripe na época 2017/2018.

2.3 Ocorrência no espaço

A epidemia anual de gripe tem uma evolução espaço temporal que poderá estar associada às características e dinâmicas populacionais de cada região. De forma exploratória foi efetuada a análise da distribuição dos casos de SG notificados e dos casos de gripe diagnosticados laboratorialmente, por Região de Saúde (**Quadro V**). A maioria dos casos notificados foram provenientes da região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo, seguida pelas regiões do Norte e Centro. Os restantes casos de SG foram notificados pelas regiões do Alentejo, Açores, Algarve e Madeira, em número decrescente. A maior percentagem de casos positivos para o vírus da gripe foi observada na região do Alentejo (57,7%; 56/97) (**Quadro V**).

A distribuição temporal dos vírus da gripe detetados por região foi igualmente avaliada, tendo como objetivo a avaliação da distribuição espacial dos tipos e subtipos do vírus influenza ao longo do inverno de 2017/2018 (**Figura 7**).

Ocorreu uma co circulação dos vírus influenza A e B em todo o território nacional. Os vírus da gripe que predominaram na época de 2017/2018, A(H1)pdm09 e B/Yamagata, foram detetados em todas as regiões de saúde. O vírus do subtipo A(H3) e B/Victoria não foram detetados numa das regiões, no Algarve e nos Açores, respetivamente. Os primeiros casos de gripe foram confirmados na semana 46/2018 nas regiões de Lisboa e Vale do Tejo e do Norte, sendo do tipo/subtipo A(H3) e B/Yamagata, respetivamente. O maior número de casos de gripe foi detetado nos meses de dezembro e janeiro em Portugal continental, mais precocemente quando comparado com as regiões autónomas da Madeira e dos Açores onde o maior número de casos confirmados ocorreu no mês de fevereiro (após a semana 5/2018) (**Figura 7**).

Quadro V – Casos de SG positivos para o vírus da gripe por região de saúde na época 2017/2018.

Região de origem da notificação	2017/2018		
	Nº exsudados analisados	Nº casos positivos	% casos positivos
Norte	251	102	40,6
Centro	249	123	49,4
Lisboa e Vale do Tejo	282	138	48,9
Alentejo	97	56	57,7
Algarve	34	8	23,5
Açores	40	16	40,0
Madeira	24	8	33,3
Total	977	451	46,1

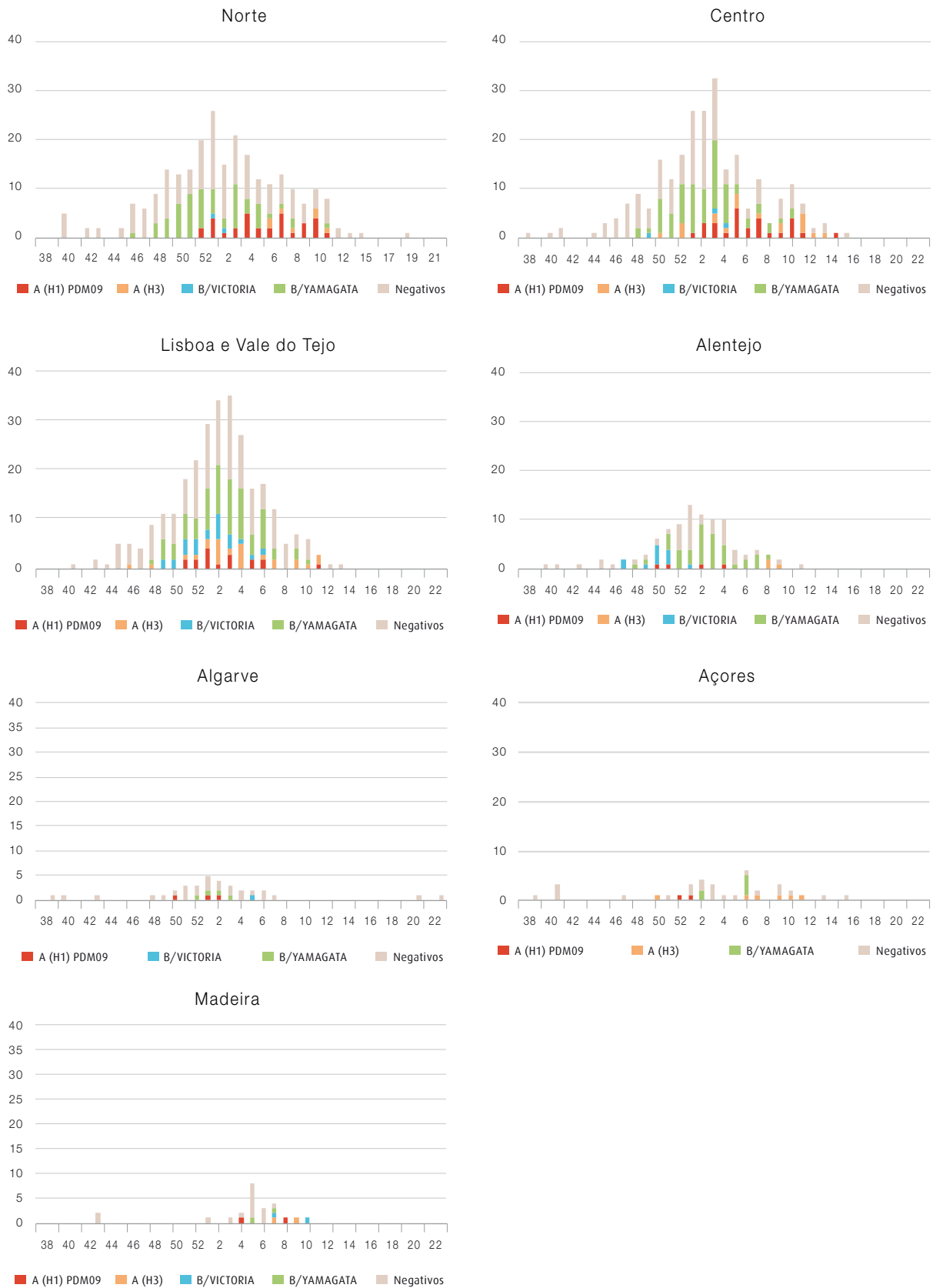


Figura 7 – Distribuição semanal dos casos de gripe identificados em cada uma das regiões de saúde, durante a época de 2017/2018.

2.4 Caracterização dos casos de gripe

Os casos de SG notificados são na sua maioria de indivíduos com idade igual ou superior a 15 anos. O grupo das crianças até aos 14 anos representa apenas 14% dos casos SG com notificação laboratorial.

De entre os casos de SG notificados para cada grupo etário, a percentagem mais elevada de casos de gripe foi verificada no grupo etário das crianças com idade compreendida entre os 5-14 anos (66,7% IC95% 56,0-77,3; 50/75) se-

guido pelas crianças com idade inferior a 4 anos (56,5% IC95% 36,2-76,8; 13/23) (Figura 8).

Relativamente à distribuição de casos por género, observou-se um maior número de casos SG notificados do género feminino, o que está em acordo com a constituição da população portuguesa. No entanto, a percentagem de casos de gripe foi muito semelhante em ambos os géneros, 45,6% (IC 95%:41,3-49,8) no género feminino e 46,8% (42,1-51,5) no género masculino (Quadro VI).

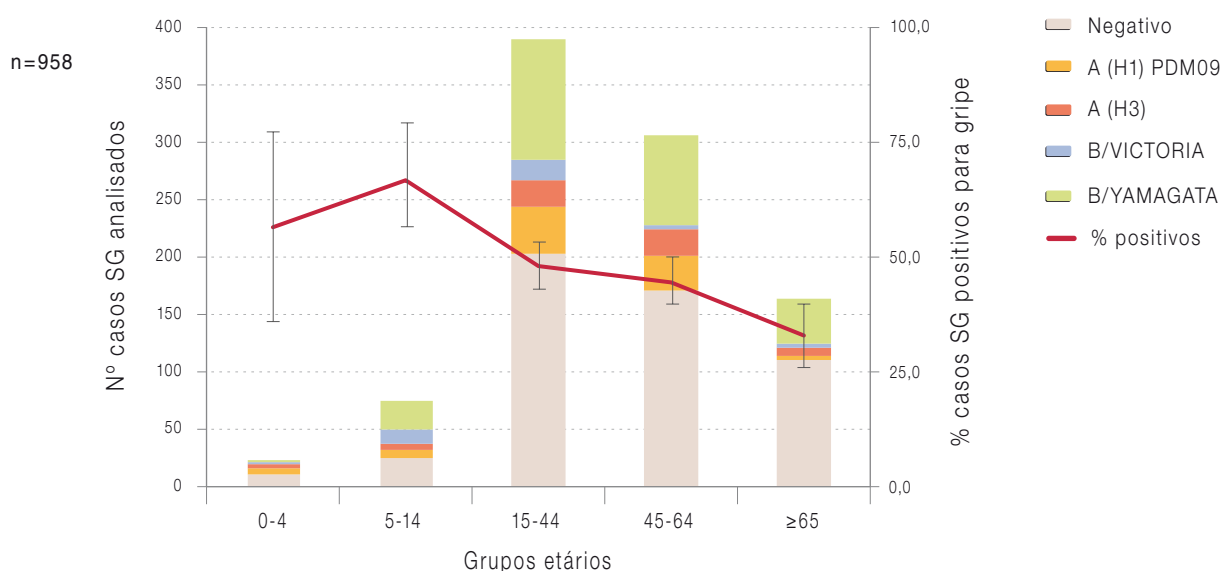


Figura 8 – Distribuição e percentagem de casos de gripe por grupo etário na época 2017/2018.

Foram excluídos da análise 19 casos, por não apresentarem informação sobre a idade. Intervalo confiança a 95% calculado em: <https://www.openepi.com> versão 3.01.

Quadro VI – Distribuição dos casos de gripe por género, na época 2017/2018.

Foram excluídos da análise 5 casos, por não apresentarem informação sobre o género. Intervalo confiança em 95% (IC95%).

Género	2017/2018				
	Nº de casos analisados	% de casos analisados (IC95%)	Nº de casos gripe	% de casos de gripe (IC95%)	% população portuguesa*
Feminino	538	55,3 (52,2-58,5)	245	45,6 (41,3-49,8)	52,7
Masculino	434	44,7 (41,5-47,8)	203	46,8 (42,1-51,5)	47,3
Total	972		448	46,1	

* Segundo dados do INE (2018), disponível em:

https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&contecto=pi&indOcorrCod=0008273&selTab=tab0

2.5 Grávidas e gripe

Para a descrição dos casos de gripe no grupo de risco das mulheres grávidas efetuou-se a comparação dos casos de SG notificados em mulheres grávidas e em mulheres em idade fértil, entre os 15 e os 44 anos, que referiram não estar grávidas. Foram notificados 36 casos de SG em mulheres grávidas, com idades compreendidas entre os 15 e os 44 anos (Quadro VII).

No grupo de mulheres grávidas, foi detetada a infeção pelo vírus da gripe em 50,0% (17/34) dos casos de SG notificados, um valor muito próximo do encontrado nas mulheres não grávidas (51,1%; 91/178) e na totalidade dos casos SG (homens e mulheres) notificados na presente época (Quadro VII).

O vírus B/Yamagata, tal como observado na população em geral, foi o mais detetado no grupo das mulheres grávidas assim como no grupo das mulheres não grávidas em idade fértil.

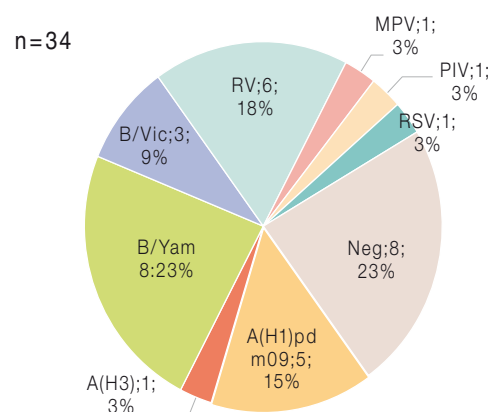
Apesar de o número de casos ser reduzido, verificam-se percentagens mais elevadas de mulheres grávidas infetadas com os vírus A(H1)pdm09 e B/Victoria quando comparadas com as mulheres não grávidas e população em geral (Quadro VII).

Foi recolhida a informação relativa à toma da vacina antigripal da época 2017/2018 no grupo das 34 grávidas: 31 grávidas não se encontravam vacinadas [em 16 foi confirmada infeção

pelo vírus da gripe], 2 grávidas estavam vacinadas [foi confirmada infeção pelo vírus da gripe A(H1)pdm09 num caso] e em um dos casos a informação relativamente à vacinação era omissa.

Nos SG em que a pesquisa laboratorial foi negativa para o vírus da gripe efetuou-se a pesquisa laboratorial de outros agentes virais respiratórios com possível associação aos sinais e sintomas de SG. Em 50,0% dos casos de SG notificados em mulheres grávidas foi identificado o vírus da gripe e em 26,5% dos casos foi identificado um outro vírus respiratório. O rinovírus humano (hRV) foi identificado em 6 (17,7%) dos casos. Em outros 3 casos foram identificados os vírus RSV, hMPV e PIV, respetivamente (Figura 9).

Figura 9 – Vírus respiratórios detetados em casos de SG em mulheres grávidas, na época 2017/2018.



Legenda: A(H3)=Vírus Influenza A(H3); A(H1)pdm09=Vírus Influenza A(H1)pdm09; B/Yam=Vírus Influenza B da linhagem Yamagata; B/Vic=Vírus Influenza B da linhagem Victoria; RV=Rinovírus humano; MPV=Metapneumovírus humano; PIV=vírus Parainfluenza; RSV= Vírus sincial respiratório; Neg=Negativos para Influenza e outros vírus respiratórios.

Quadro VII – Casos de gripe em mulheres grávidas e em idade fértil, na época 2017/2018.

População	n	Positivos	B/Yamagata	B/Victoria	A(H1)pdm09	A(H3)
Grávidas	34	17 (50,0%)	8 (47,1%)	3 (17,6 %)	5 (29,4%)	1 (5,9%)
Não grávidas em idade fértil (15-44 anos)	178	91 (51,1%)	56 (61,5%)	7 (7,7%)	17 (18,7%)	11 (12,1%)
Total de casos de SG	977	451 (46%)	259 (57%)	42 (9%)	88 (20%)	62 (14%)

2.6 Doenças crónicas e gripe

O grupo de indivíduos portadores de doenças crónicas constitui um dos grupos de risco para as complicações e doença grave associada ao vírus da gripe. Para melhor conhecer a infeção pelo vírus da gripe no grupo dos portadores de doença crónica na época 2017/2018 foi recolhida a informação referente às doenças crónicas nos casos de SG (Quadro VIII). Em 368 doentes foi claramente referida e identificada a presença de pelo menos uma doença crónica.

O maior número de caso de SG foi notificado nos portadores de doença crónica cardiovascular, obesidade, doença respiratória crónica e diabetes (Quadro VIII). Foi nos doentes com obesidade, diabetes e com doença cardiovascular que a maior proporção de casos de gripe foi confirmada laboratorialmente (39%; 38,9% e 38,8%, respetivamente), seguindo-se dos indivíduos com

doença respiratória crónica (36,5%) e imunodeficiência congénita ou adquirida (35,7%). Os doentes crónicos renais e hepáticos foram os notificados em menor número e nos quais se observou uma menor proporção de casos de gripe. Apesar de terem sido reportados 2 doentes com doença neuromuscular, nenhum deles estava infetado com o vírus da gripe (Quadro VIII).

2.7 Vacinação antigripal e casos de gripe

A informação relativa à administração da vacina antigripal foi reportada em 876 casos, 150 (17,1%) dos quais referiram ter sido vacinados (Quadro IX). A estes indivíduos as vacinas foram administradas entre setembro de 2017 e janeiro de 2018.

Nos casos vacinados, os indivíduos foram considerados imunizados 14 dias após a data da administração da vacina antigripal¹⁸.

Quadro VIII – Casos de gripe detetados em doentes crónicos, na época 2017/2018.

Doença Crónica	A (H3)	% Positivos	Total Geral
Diabetes	37	38,9	95
D. cardiovascular	54	38,8	139
D. renal crónica	4	22,2	18
D. hepática crónica	1	20,0	5
Obesidade	41	39,0	105
D. respiratória crónica	35	36,5	96
Imunodeficiência congénita ou adquirida	5	35,7	14
D. neuromuscular com compromisso da função respiratória	0	0	2
Outra*	22	37,7	77
Total	206	37,4	551

* Reumática, metabólica, neoplásica, hematológica, alérgica.

¹⁸ Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge [internet]. Vacinação antigripal da população portuguesa na época 2015-2016: estudo na amostra ECOS [acedido 24 de agosto 2018]. Disponível em: <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/4013>

Nos 146 casos notificados como vacinados e que referiram a idade foram detetados 49 (33,6%) casos de infeção pelo vírus da gripe (Quadro X). Foram considerados vacinados e imunizados 124 indivíduos, em 33,1% (41) destes casos foi confirmada a infeção pelo vírus da gripe. A maior percentagem de falhas da vacina ocorreu no grupo etário dos 45 aos 64 anos (39,5%; 17/43) (Quadro X).

2.8 Terapêutica antiviral

A terapêutica antiviral está recomendada para o tratamento e profilaxia da gripe^{19,20}. Na Figura 10 é apresentada a informação recolhida pelo PNVG sobre a prescrição de antivirais nos casos de SG notificados, em consequência da consulta médica. Esta informação foi notificada em 465 (47,6%) casos de SG do total dos analisados laboratorialmente em 2017/2018. Os anti-

rais foram prescritos em 77 casos de SG, com idades compreendidas entre os 10 e os 87 anos, e início dos sintomas ocorreu entre outubro de 2017 e março de 2018.

Dos 77 casos SG com prescrição de antiviral, 54 casos (70,1%) apresentavam doença crónica. Em termos comparativos, no universo dos casos SG aos quais não foi prescrito antiviral, apenas 37,9% (147/388) tinha doença crónica.

Nos casos SG com prescrição de antiviral, foi confirmada a infeção pelo vírus da gripe em 39% destes casos (30/77), a maioria do subtipo A(H1N1)pdm09 (Figura 10).

Quadro X – Proporção de casos de SG notificados e vacinados em 2017/2018 e de casos imunizados* (indicados entre parêntesis), por grupo etário.

Grupos etários	Total*	Negativos*	Positivos*	% Positivos*
0-4 anos	0	0	0	0
5-14 anos	2 (2)	1 (1)	1 (1)	50,0
15-44 anos	20 (15)	14 (10)	6 (5)	30,0 (33,3)
45-64 anos	50 (43)	30 (26)	20 (17)	40,0 (39,5)
≥ 65 anos	74 (64)	52 (46)	22 (18)	29,7 (28,1)
Total	146 (124)	97 (83)	49 (41)	33,6 (33,1)

* () - consideram-se imunizados os indivíduos aos quais a vacina antigripal foi administrada 14 ou mais dias antes do início dos sintomas¹⁹

¹⁹ Direção-Geral da Saúde. Orientação 007/2015, de 26 de janeiro de 2015, actualizada a 4 de janeiro de 2018. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0072015-de-26012015.aspx>

²⁰ ECDC. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza. ECDC Scientific advice. August 2017. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Scientific-advice-neuraminidase-inhibitors-2017.pdf>

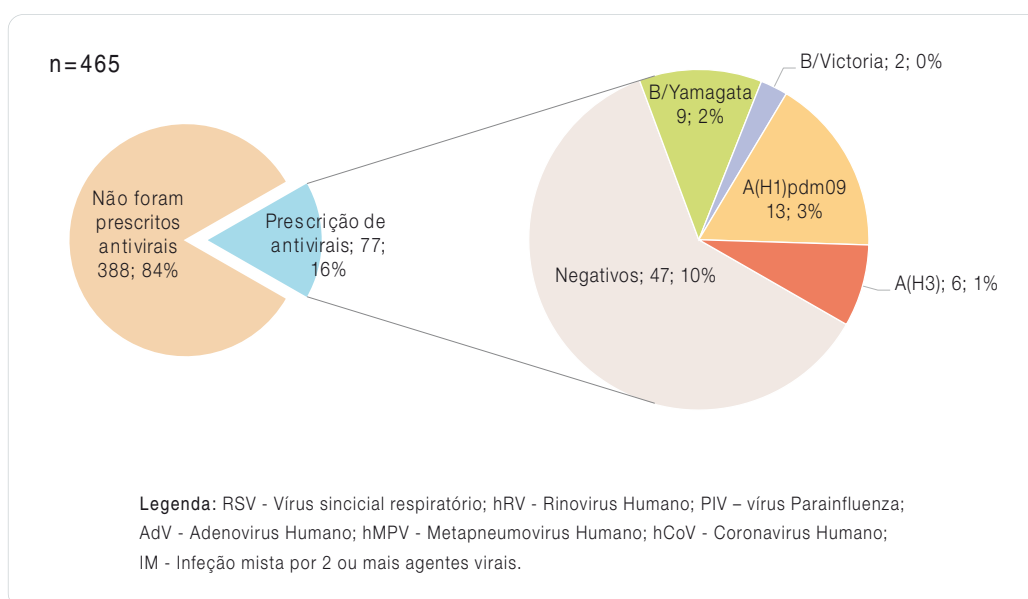


Figura 10 – Prescrição de antivirais específicos para a gripe nos casos de SG notificados, na época 2017/2018.

2.9 Diagnóstico diferencial de vírus respiratórios

Em 624 (64%) das 977 amostras testadas laboratorialmente, foi identificado o agente viral associado à síndrome gripal (Figura 11). O vírus da gripe foi o agente detetado em maior número de casos de SG, como era esperado no programa de vigilância dedicado a este agente respiratório (46%, 451/977). O diagnóstico diferencial de

outros vírus respiratórios, realizado nos casos de SG negativos para o vírus da gripe, permitiu a identificação de outro vírus em 18% (173/977) destes casos.

O rinovírus (50%; 79/157), o coronavírus humano (24%; 37/157) e o RSV (10%; 16/157) foram os mais frequentemente detetados no inverno 2017/2018 (Figura 11 e 12).

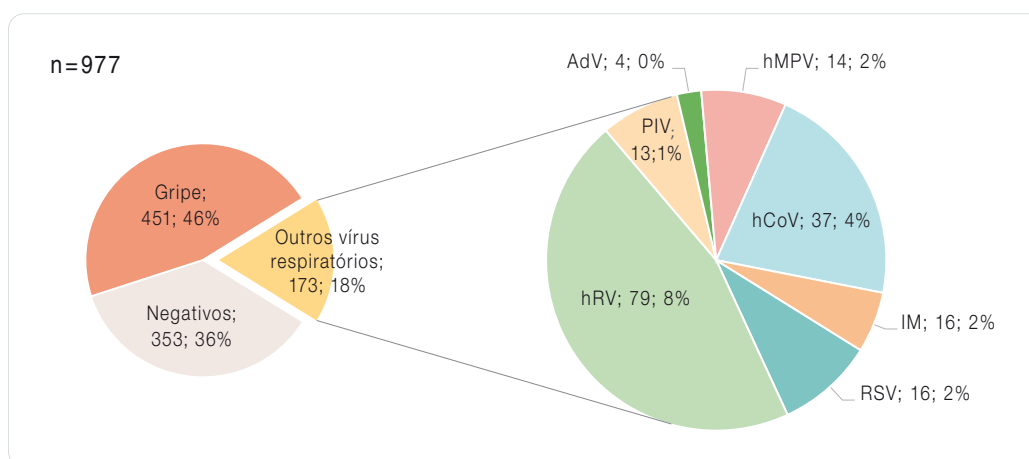


Figura 11 – Distribuição das amostras de SG segundo o resultado do diagnóstico diferencial na época de 2017/2018.

O metapneumovírus humano (9%; 14/157), o vírus parainfluenza (8%; 13/157) e o adenovírus humano (3%; 4/157) foram detetados com frequências mais baixas. O estudo das infeções mistas entre o vírus influenza e outros vírus respiratórios não foi objeto de estudo, no entanto foram detetadas co infeções por 2 ou mais vírus respiratórios, excluindo o vírus da gripe, em 10 (6%) dos casos analisados (Figura 11).

A circulação dos vírus respiratórios ocorre com maior frequência durante os meses de inverno, no entanto, foi possível verificar que o rinovírus foi detetado em circulação ao longo de toda a época de vigilância da gripe. O mesmo padrão de circulação foi observado para os coronavírus. O RSV detetado essencialmente nos meses de dezembro e de janeiro, período coincidente

com o de maior atividade gripal na época de 2017/2018 (Figuras 12).

Quando consideramos os resultados do diagnóstico laboratorial referente aos vírus respiratórios pesquisados em cada um dos grupos etários, destaca-se a elevada percentagem de casos de SG positivos nas crianças com idades compreendidas entre os 0-4 (87,0%; 20/23) e os 5-14 anos (72,0%; 54/75) (Quadro XI). Nos grupos etários acima dos 14 anos a percentagem de casos de SG variou entre os 54,9% e os 65,9%.

O vírus da gripe foi detetado com maior frequência nas crianças entre os 5 e os 14 anos (92,6%; 50/54). O rinovírus foi mais frequente nos adultos com 65 e mais anos correspondendo a 21,1% dos casos de SG onde foi identificado o agente etiológico (Quadro XI). O RSV foi

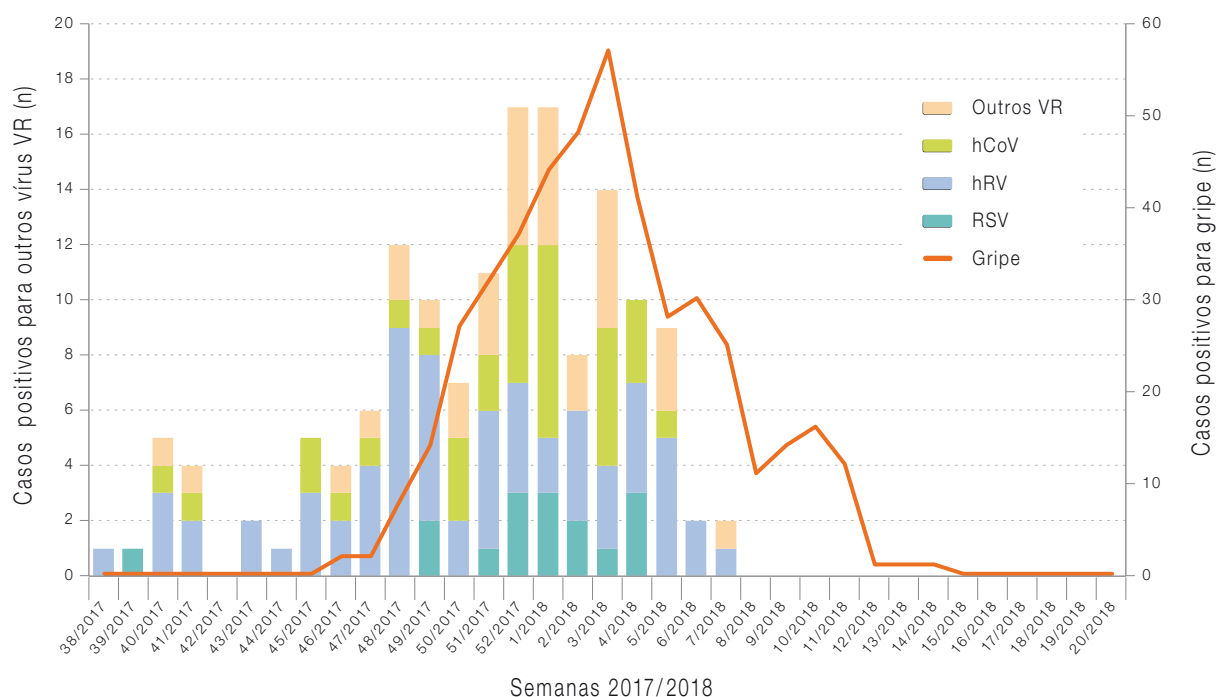


Figura 12 – Detecção dos vírus da gripe, vírus sincicial respiratório (RSV), rinovírus (hRV) e coronavírus humano (hCoV), em amostras de SG, por semana na época de 2017/2018.

o vírus respiratório mais detetado nas crianças dos 0 aos 4 anos (15%). O metapneumovírus foi detetado com maior frequência nos adultos entre os 45-64 anos (3,7%). O coronavírus e o parainfluenza foram identificados em maior proporção no grupo dos adultos maiores que 65 anos (10% e 2,2%, respetivamente). O adenovírus foi detetado com pouca frequência e apenas em crianças com idades entre os 5-14 anos. As infeções mistas foram detetadas com maior frequência nas crianças até aos 4 anos (5%) (Quadro XI).

2.10 Sinais e sintomas na síndrome gripal

Relativamente a cada um dos sintomas/sinais considerados para a definição de caso de SG é apresentado, no Quadro XII, as *odds ratio* (razões de possibilidades) de se observarem cada um dos sintomas e sinais descritos, nos casos de gripe (em geral) e por cada subtipo/linhagem, nos casos de infeção por

hRV e hCoV, em comparação com os casos de síndrome gripal negativos.

É possível constatar que na época 2017/2018, a febre, as cefaleias e a tosse apresentaram um odds ratio que indica um risco aumentado de confirmação laboratorial de um caso de gripe (Quadro XII). Os mesmos sinais e sintomas conjuntamente com a dor de garganta, estão associados a uma infeção pelo vírus da gripe da linhagem B/Yamagata (predominante na época). Já a dificuldade respiratória indica um risco muito baixo para a confirmação de um caso de gripe (Quadro XII).

Quanto aos vírus respiratórios, a única associação encontrada foi negativa, entre o sintoma da febre e a infeção por hRV (Quadro XII).

Quadro XI – Distribuição dos casos de SG por grupo etário e por resultado do diagnóstico diferencial, época 2017/2018.

Grupo etário	Nº de casos de SG									
	Reportados (%)	Positivos (%) ^a	Influenza (%) ^a	hRV (%) ^a	RSV (%) ^a	hCoV (%) ^a	hMPV (%) ^a	hPIV (%) ^a	AdV (%) ^a	Infeção mista (%) ^a
0-4	23 (2,4)	20 (87,0)	13 (65,0)	0	3 (15,0)	0	0	3 (15,0)	0	1 (5,0)
5-14	75 (7,8)	54 (72,0)	50 (92,6)	2 (3,7)	0	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)
15-44	390 (40,7)	257 (65,9)	187 (72,8)	34 (13,2)	4 (1,6)	17 (6,6)	5 (1,9)	4 (1,6)	3 (1,2)	3 (1,2)
45-64	306 (31,9)	190 (62,1)	136 (71,6)	22 (11,6)	7 (3,7)	11 (5,8)	7 (3,7)	4 (2,1)	0	3 (1,6)
≥65	164 (17,1)	90 (54,9)	54 (60,0)	19 (21,1)	2 (2,2)	9 (10,0)	2 (2,2)	2 (2,2)	0	2 (2,2)
Total ^b	958 (100)	611 (63,8)	440 (72,0)	77 (12,6)	16 (2,6)	37 (6,1)	14 (2,3)	13 (2,1)	4 (0,6)	10 (1,6)

^a Percentagem refere-se ao total de casos SG positivos dentro de cada grupo etário;

^b Não foram incluídos 19 casos para os quais não foi obtida informação sobre a idade.

Quadro XII – Associação entre a presença dos sintomas/sinais nos casos de infeção por gripe, por gripe B/Yamagata, gripe A(H1)pdm09, gripe A(H3) e gripe B/Victoria, hCoV, hRV e outros vírus respiratórios.

Sinais/ sintomas com *odds ratios* estatisticamente significativos a negrito (associação positiva a preto e associação negativa a vermelho).

Sintoma	Gripe			B/Yamagata			A(H1)pdm09		
	OR	IC95%	p-value	OR	IC95%	p-value	OR	IC95%	p-value
Início súbito	1,27	(0,93 - 1,75)	0,13	1,39	(0,93 - 2,08)	0,11	1,62	(0,87 - 3,02)	0,13
Febre	3,88	(2,46 - 6,11)	0,00	2,56	(1,44 - 4,54)	0,00	3,93	(1,38 - 11,19)	0,01
Mal estar	0,89	(0,57 - 1,39)	0,61	0,82	(0,46 - 1,47)	0,51	1,15	(0,458 - 2,87)	0,77
Cefaleia	1,40	(1,05 - 1,87)	0,02	2,14	(1,45 - 3,17)	0,00	0,82	(0,5 - 1,35)	0,44
Mialgias	1,07	(0,72 - 1,59)	0,74	1,56	(0,9 - 2,7)	0,12	1,40	(0,634 - 3,11)	0,40
Tosse	2,38	(1,48 - 3,82)	0,00	3,56	(1,85 - 6,82)	0,00	1,35	(0,66 - 2,79)	0,41
Dor de garganta	1,02	(0,76 - 1,37)	0,88	1,64	(1,12 - 2,41)	0,01	0,71	(0,43 - 1,17)	0,18
Dificuldade respiratória	0,56	(0,41 - 0,75)	0,00	0,59	(0,41 - 0,86)	0,01	0,66	(0,38 - 1,14)	0,13
Calafrios	1,21	(0,9 - 1,64)	0,21	1,27	(0,86 - 1,86)	0,23	1,24	(0,71 - 2,18)	0,45

Sintoma	A(H3)			B/Victoria			hCoV		
	OR	IC95%	p-value	OR	IC95%	p-value	OR	IC95%	p-value
Início súbito	1,23	(0,62 - 2,43)	0,55	10,97	(0,46 - 2,07)	0,95	11,47	(0,59 - 3,66)	0,41
Febre	3,56	(1,07 - 11,8)	0,04	3,88	(0,91 - 16,56)	0,07	0,53	(0,23 - 1,26)	0,15
Mal estar	0,47	(0,21 - 1,06)	0,07	1,05	(0,3 - 3,62)	0,94	1,49	(0,34 - 6,52)	0,60
Cefaleia	1,05	(0,57 - 1,91)	0,88	1,24	(0,6 - 2,58)	0,56	1,47	(0,67 - 3,22)	0,34
Mialgias	0,51	(0,25 - 1,02)	0,06	0,58	(0,25 - 1,34)	0,20	1,59	(0,47 - 5,41)	0,46
Tosse	2,47	(0,86 - 7,11)	0,09	--	(0 - 0)	--	1,97	(0,58 - 6,64)	0,28
Dor de garganta	0,83	(0,46 - 1,51)	0,54	1,30	(0,63 - 2,69)	0,48	1,56	(0,68 - 3,55)	0,29
Dificuldade respiratória	0,44	(0,22 - 0,91)	0,03	0,24	(0,08 - 0,69)	0,01	0,80	(0,38 - 1,72)	0,57
Calafrios	1,93	(0,91 - 4,08)	0,09	0,60	(0,3 - 1,19)	0,14	1,21	(0,53 - 2,76)	0,65

Sintoma	hRV			outros vírus respiratórios		
	OR	IC95%	p-value	OR	IC95%	p-value
Início súbito	1,05	(0,59 - 1,87)	0,88	1,38	(0,67 - 2,87)	0,39
Febre	0,40	(0,23 - 0,71)	0,00	0,65	(0,32 - 1,31)	0,23
Mal estar	0,74	(0,32 - 1,7)	0,48	0,59	(0,25 - 1,44)	0,25
Cefaleia	1,06	(0,62 - 1,81)	0,83	1,16	(0,61 - 2,21)	0,64
Mialgias	0,96	(0,46 - 2)	0,90	1,10	(0,44 - 2,73)	0,84
Tosse	1,33	(0,62 - 2,83)	0,46	3,12	(0,94 - 10,37)	0,06
Dor de garganta	1,67	(0,92 - 3,05)	0,09	2,10	(0,98 - 4,49)	0,06
Dificuldade respiratória	0,80	(0,46 - 1,38)	0,42	1,34	(0,74 - 2,41)	0,33
Calafrios	0,92	(0,53 - 1,62)	0,78	1,04	(0,53 - 2,04)	0,91

3. Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe

3.1 Casos reportados

Foram notificados durante a época de 2017/2018, pelos Laboratórios da Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, um total de 13885 casos de infeção respiratória, entre a semana 35 de 2017 e a semana 25 de 2018. O vírus influenza A foi pesquisado em 13844 casos e o vírus do tipo B em 13796 casos.

O maior número de notificações foi observado entre janeiro e o início de março de 2018 (semanas 1/2018 a 9/2018), observando-se o maior número de notificações na semana 6/2018 (n=961) (Figura 13).

O vírus da gripe foi detetado em 3722 casos de infeção respiratória (Figura 14). O vírus da gripe do tipo B foi o mais detectado tendo sido identificado em 2028 (55%) casos notificados. Já o vírus da gripe do tipo A foi identificado em 1678 (45%)

casos: 508 (14%) do subtipo A(H3), 449 (12%) do subtipo A(H1)pdm09 e 721 (19%) para os quais não foi identificado o subtipo. Na semana 8/2018 foi também identificado um vírus da gripe do tipo C. Foram diagnosticadas 15 infeções por dois ou mais vírus da gripe de diferentes tipos ou subtipos (designadas por mistas), correspondendo a 0,4% dos casos de gripe (Figura 14).

Figura 14 – Tipos e subtipos do vírus da gripe detetados pela Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, na época 2017/2018 (n=3722).

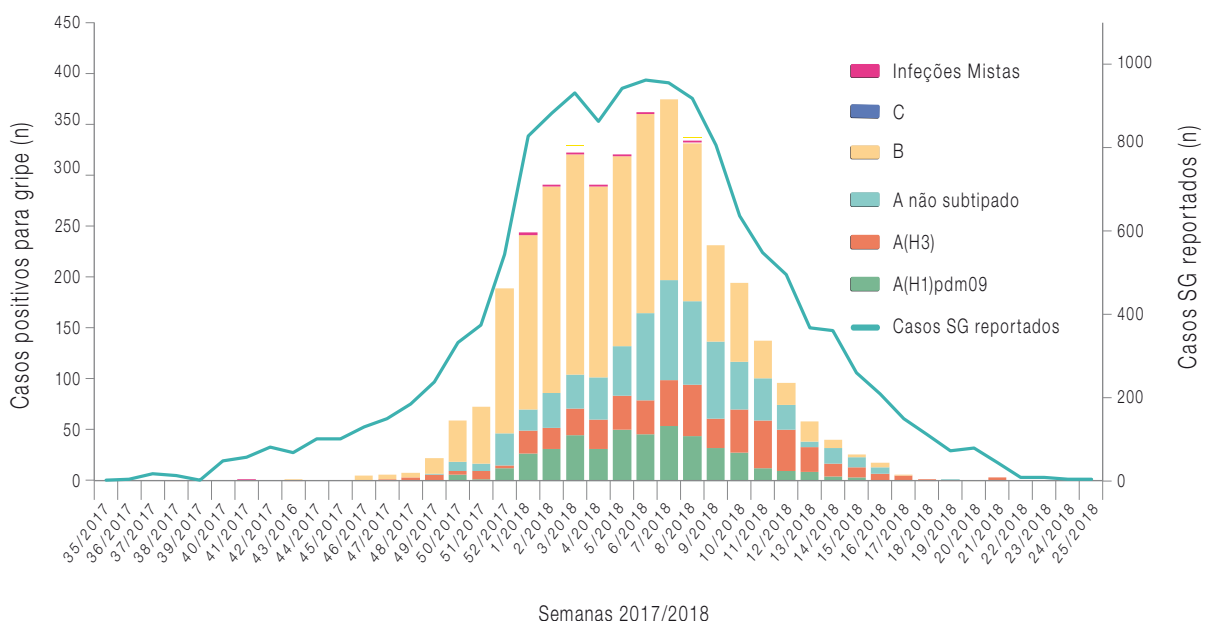
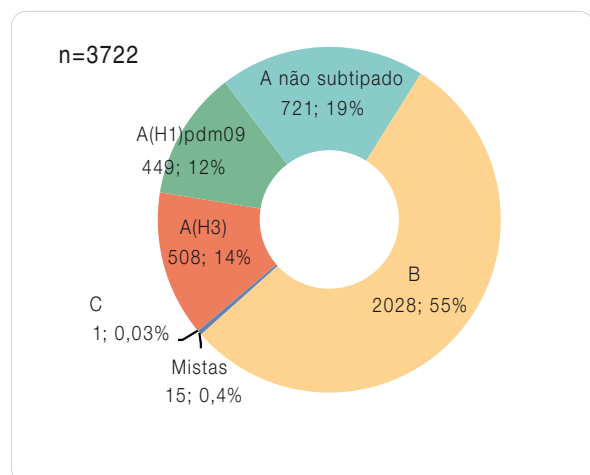


Figura 13 – Número de casos de síndrome gripal e vírus da gripe detetados pela Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, na época 2017/2018 (n=13885).

A distribuição dos casos de gripe por género e por grupo etário foi analisada em 13860 casos para os quais foram pesquisados o tipo A e B do vírus da gripe. Observou-se uma percentagem de casos positivos semelhante nos dois géneros [género feminino: 28,7% (95%IC 27,6-29,7; 1968/6864); género masculino: 25,1% (95%IC 24,1-26,1; 1754/6992)] (Quadro XIII). A deteção dos diferentes tipos e subtipos do vírus da gripe é ligeiramente superior no sexo feminino, à exceção do subtipo A(H1)pdm09 onde a percentagem destes é ligeiramente superior no sexo masculino

(53,0%; 95%IC 48,1-57,3) comparativamente com o detetado nas mulheres (47,0; 95%IC 42,7-52,0).

A maior percentagem de casos de gripe foi observada em indivíduos entre os 5 e os 14 anos de idade (35%), tendo sido neste grupo que se observou um menor número de casos (n=502) em que foi efetuado o diagnóstico laboratorial de gripe (Figura 15) (4% de todos os casos notificados). Foi nas crianças com menos de 4 anos que o vírus da gripe foi detetado numa proporção mais reduzida (13%).

Quadro XIII – Distribuição dos casos de gripe por género na época 2017/2018.

Sexo	influenza A não subtipado	influenza A(H1)pdm09	influenza A(H3)	influenza B	influenza C	Infeções mistas	Casos positivos influenza	Casos negativos influenza	Sub-Total
Feminino	405 (56%)	213 (47%)	278 (55%)	1067 (53%)	1 (100%)	4 (27%)	1968 (53%)	4896 (48%)	6864
Masculino	316 (44%)	237 (53%)	5230 (45%)	960 (47%)	-	11 (73%)	1754 (47%)	5238 (52%)	6992
Total	721	450	508	2027	1	15	3722	10138	13860

4 casos sem informação sobre o sexo

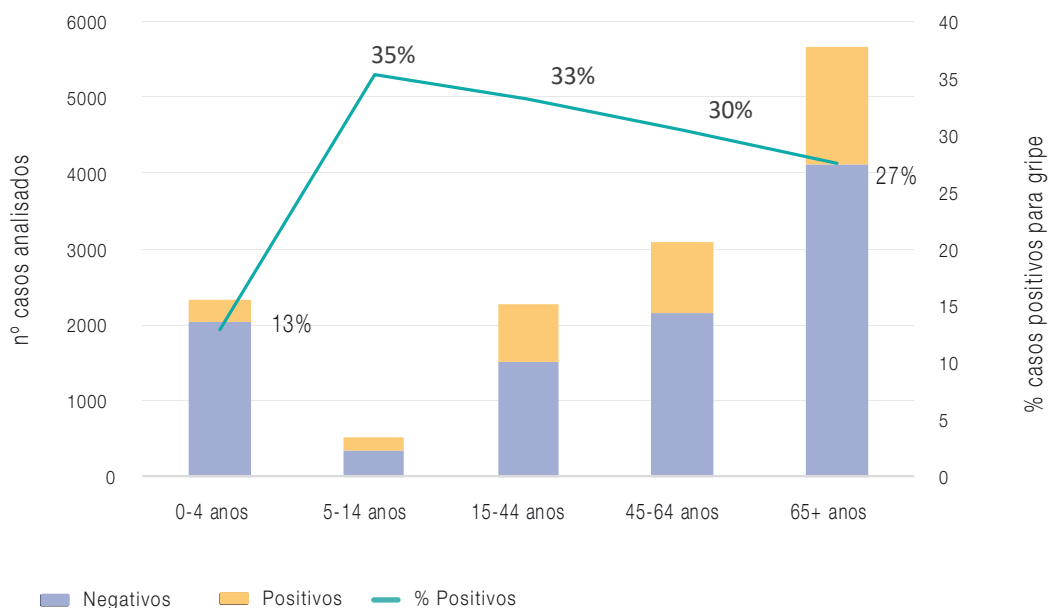


Figura 15 – Casos de gripe detetados por grupo etário na época 2017/2018.

Não estão incluídos 17 casos sem informação sobre o grupo etário.

Quando analisada a distribuição dos tipos/sub-tipos do vírus influenza pelos diferentes grupos etários verifica-se que o vírus influenza do tipo B foi predominante em todos os grupos etários, excepto nas crianças dos 0 aos 4 anos (Quadro XIV).

Nos 13860 casos em que a informação relativa ao local onde o doente foi assistido quando foi efetuada a colheita da amostra biológica e a pesquisa laboratorial de ambos os tipos do vírus influenza A e B foi realizada permitiu associá-los em 3 grupos distintos:

- casos em ambulatório (n=6185)
- casos em internamento hospitalar (n=5204)
- casos de internamento em Unidades de Cuidados Intensivos (n=1012)

Esta distribuição dos casos permite inferir acerca da gravidade da doença nos casos notificados e para os quais foi detetado o vírus da gripe.

O vírus influenza foi detetado em 29,4% (1819/6185) dos casos em ambulatório, em 24,1% (1253/5204) dos casos de internamento hospitalar e em 15,6% (158/1012) dos casos de internamento em UCIs.

Na época de 2017/2018 o vírus predominante nos casos notificados em ambulatório e internamento foi o vírus da gripe do tipo B (Figura 16). Nos casos de internamento em UCI o número de vírus do tipo A detetados foi igual ao número de tipo B [em UCI o número de vírus A(H1)pdm09 foi superior ao dos restantes vírus do tipo A].

A análise da distribuição dos casos de gripe por grupo etário (Figura 17), em cada um dos serviços (ambulatório, internamento e UCI) permitiu verificar que a maior percentagem de casos de gripe confirmada laboratorialmente foi observada em doentes com idade compreendida entre os 5 e 14 anos em casos de ambulatório (37,5%) e de internamento (33,1%). Nos casos que necessitaram de internamento em UCI verificou-se que a infeção pelo vírus da gripe esteve mais associada a doentes com idade superior a 65 anos (em 18,3% dos casos).

Quadro XIV – Proporção de casos de gripe detetados por grupo etário na época de 2017/2018.

Vírus da gripe (%)	Grupos etários (anos)				
	0-4	5-14	15-44	45-64	65+
A não subtipado	34,6	14,1	17,4	19,0	18,3
A(H1)pdm09	28,9	16,9	15,8	13,1	6,0
A(H3)	6,0	9,6	15,8	12,6	15,2
B	29,9	58,8	50,9	54,9	60,0
C	0,3	0	0	0	0

Não estão incluídos 17 casos sem informação sobre o grupo etário e 1 caso de infeção por 2 ou mais vírus da gripe (infeções mistas).

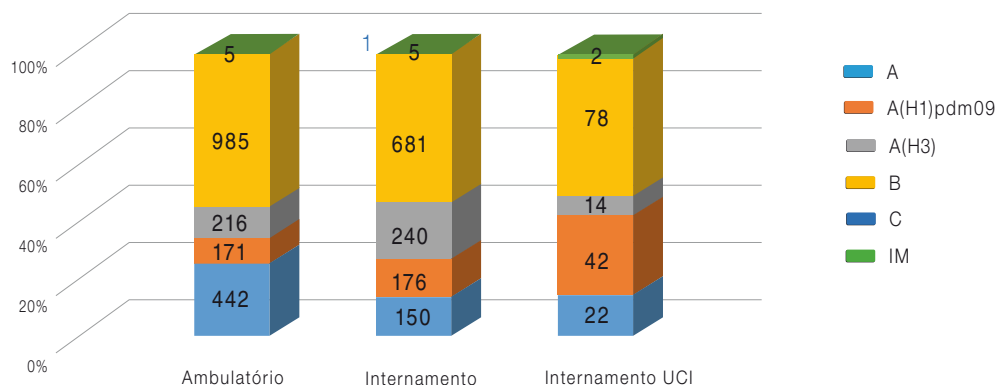
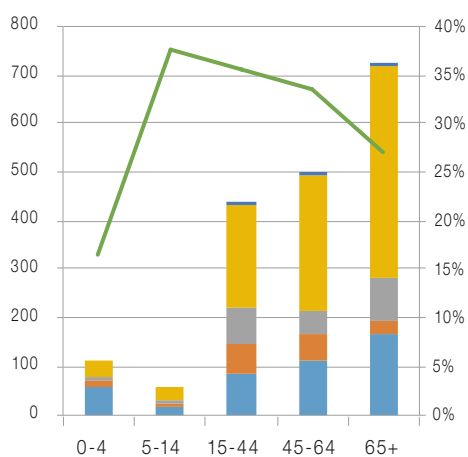
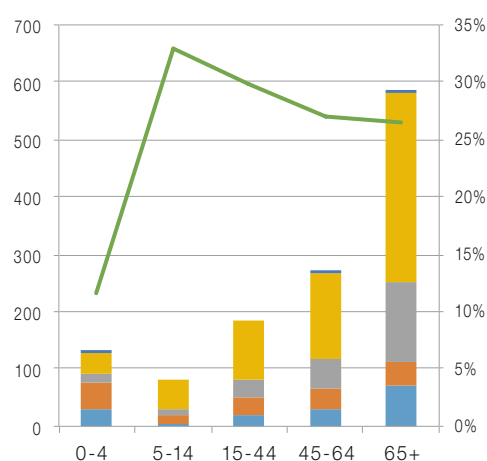


Figura 16 – Tipos e subtipos do vírus da gripe detetados por tipo de consulta/internamento, na época 2017/2018, pela Rede Laboratorial.

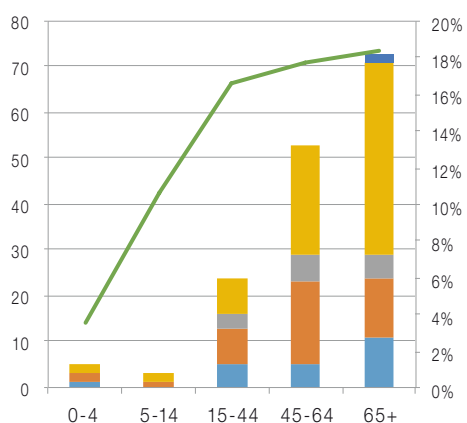
Ambulatório (n=1818)



Internamento (n=1251)



Internamento UCI (n=158)



- Infecções mistas
- B
- A(H3)
- A(H1)pdm09
- A
- % positivos

Não estão incluídos 1459 casos para os quais não foi obtida informação sobre o tipo de consulta ou internamento.

Figura 17 – Número e proporção de casos de gripe por grupo etário detetados em ambulatório, em internamento hospitalar e em internamento em UCI, na época de 2017/2018.

3.2 Outros agentes respiratórios detetados

Os laboratórios da rede realizaram também o diagnóstico laboratorial de outros agentes respiratórios (para além do vírus da gripe). Em 1909 casos foi detetado pelo menos um agente respiratório (Figura 18). O vírus sincicial respiratório foi o agente respiratório mais detectado (55%), seguido dos picornavírus (rinovírus, enterovírus e parechovírus) e metapneumovírus humano detetados em 12% e 6% dos casos, respectivamente. Foram também detetados em menor proporção o adenovírus (4%), as bactérias (4%), o vírus parainfluenza (3%), o coronavírus humano (3%) e o bocavírus humano (1%). Foram registadas infeções mistas num número considerável de casos (12%; 221/1909) (Figura 18).

O maior número de casos positivos para agentes respiratórios foi verificado entre as semanas 51/2017 e 7/2018, período que se sobrepõe em larga medida com o período epidémico da gripe na época de 2017/2018. (Figura 19).

A distribuição temporal dos vírus respiratórios, de acordo com a sua deteção laboratorial, mais uma vez demonstra que os picornavírus têm uma circulação ao longo de todos os meses de inverno (Figura 19). As bactérias e o adenovírus foram igualmente detetados ao longo da época de gripe. O vírus RSV é o detetado num número elevado de casos no período que antecede a epidemia de gripe. No entanto, a sua circulação sobrepõe-se igualmente com o período epidémico da gripe (Figura 19). A co-circulação de diferentes vírus respiratórios contribuiu para a deteção de infeções mistas, por dois ou mais agentes ao longo de todo o inverno (Figura 19).

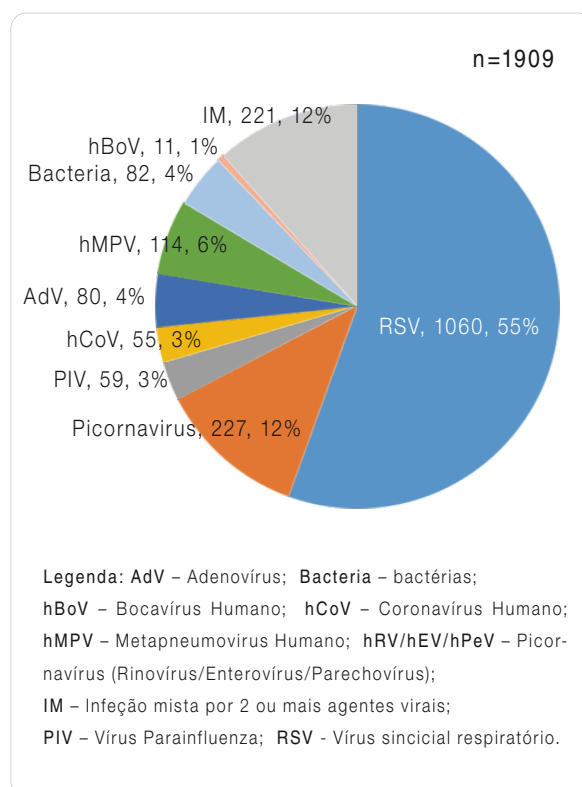
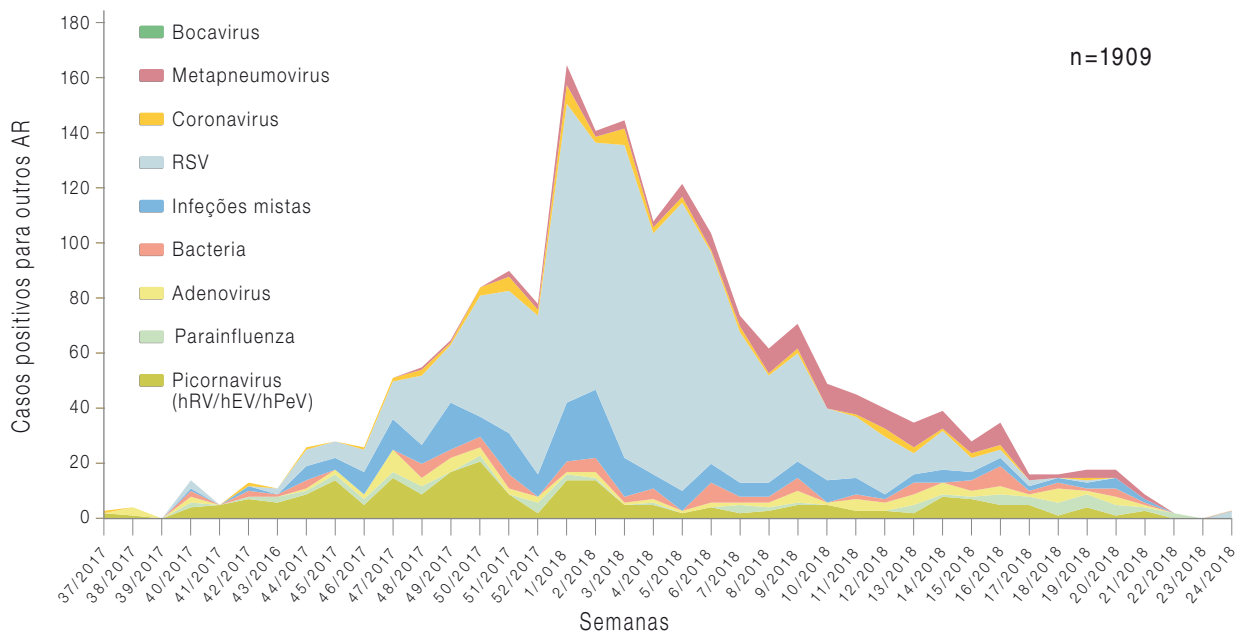


Figura 18 – Agentes respiratórios detetados pela RPLDG na época 2017/2018 (n=1909).

O número de deteções de metapneumovírus humano foi mais elevado na fase final da época de vigilância da gripe e de outros vírus respiratórios (Figura 19).

A grande maioria dos casos positivos para os outros agentes respiratórios foi detetada nas crianças até aos 4 anos (Figura 20). O agente predominante neste grupo etário foi o RSV (54,8%), sendo igualmente o agente predominante nos restantes grupos etários à exceção das crianças entre os 5 e 14 anos, onde predominaram os picornavírus (Figura 20). Nos casos com idade superior a 15 anos, além do RSV, os picornavírus são também detetados em grande número.



Legenda: AdV - Adenovírus; Bacteria - bactérias; hBoV - Bocavírus Humano; hCoV - Coronavírus Humano; hMPV - Metapneumovirus Humano; hRV/hEV/hPeV - Picornavírus (Rinovírus/Enterovírus/Parechovírus); IM - Infecção mista por 2 ou mais agentes virais; PIV - Vírus Parainfluenza; RSV - Vírus sincicial respiratório.

Figura 19 – Distribuição temporal dos agentes respiratórios detetados pela RPLDG ao longo da época 2017/2018 (n=1909).

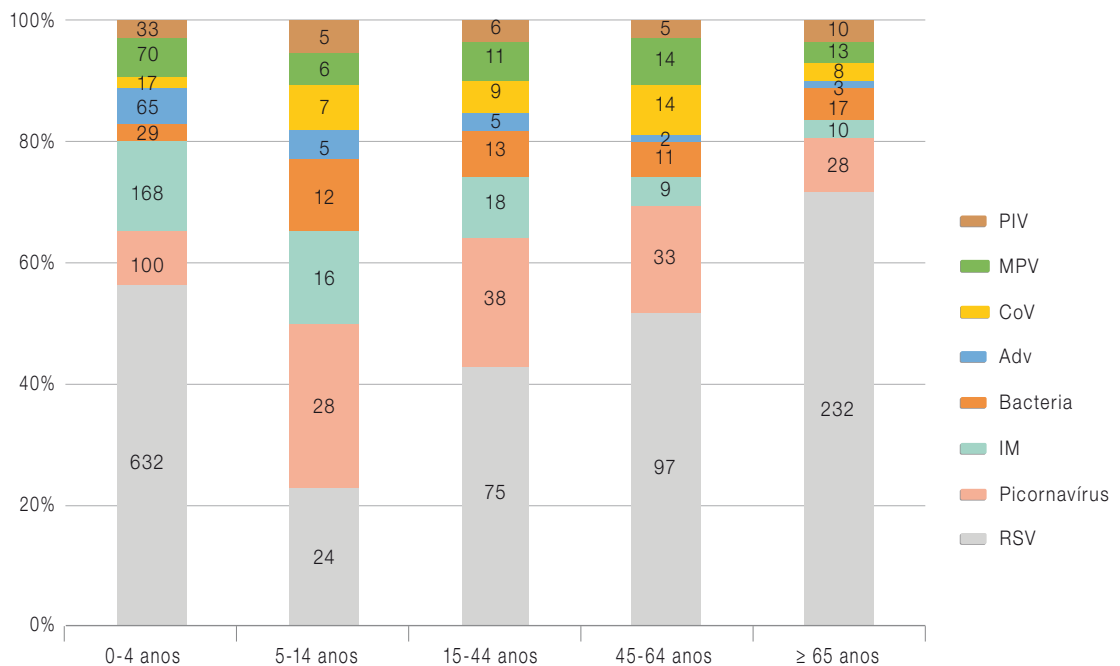


Figura 20 – Distribuição por grupos etários dos agentes respiratórios detetados pela RPLDG na época 2017/2018 (n=1909).

Não foram incluídos 1 caso sem informação sobre o grupo etário e 11 casos de Bocavírus (BoV) sem expressividade gráfica,

As infeções mistas atingem uma maior proporção nas crianças até aos 4 anos (Figura 20).

3.3 Caracterização dos casos de infeção respiratória em que ocorreu o óbito

A informação relativamente ao desfecho do caso (em possível óbito) foi indicada em 2203 dos casos notificados. Em 39 destes casos (1,8%) foi confirmado o óbito. Os indivíduos eram, na sua maioria, adultos com idade superior a 65 anos.

Em 10 dos casos fatais, o diagnóstico laboratorial foi positivo para o vírus da gripe [6 por influenza B, 2 por A(H3) e 2 por A(H1)pdm09]. Em 4 dos casos fatais foi detetado outro agente respiratório: RSV (em 2 casos), hMPV (1 caso) e hRV (1 caso).

4. Análise antigénica, genética e da suscetibilidade aos antivirais para o vírus da gripe

Durante a época de gripe 2017/2018, o LNRVG procedeu à análise complementar de amostras biológicas, selecionadas a partir do total de amostras recebidas, quer através do PNVG (n=977), quer através da Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (n=114 amostras recebidas no LNRVG).

4.1 Caracterização antigénica do vírus da gripe

Foram isolados e analisados antigenicamente 106 vírus da gripe: 59 influenza B/Yamagata, 20 influenza B/Victoria, 19 influenza A(H1)pdm09 e 8 vírus do subtipo A(H3) (Figura 21).

Os vírus influenza B da linhagem Yamagata, foram considerados semelhantes à estirpe B/Phuket/3073/2013, que não esteve integrada na vacina antigripal da época 2017/2018 ²¹.

Os vírus influenza B da linhagem Victoria foram na sua maioria fracamente reconhecidos pelo antissoro da estirpe vacinal B/Brisbane/60/2008, com a exceção de um dos vírus caracterizados que foi considerado semelhante à estirpe vacinal de 2017/2018. Os vírus da nova variante, com a deleção de 2 aminoácidos nas posições 162 e 163 (1A Δ162-163) da hemaglutinina, foram detetados esporadicamente em circulação.

O vírus A(H1)pdm09, caracterizados eram semelhantes à estirpe vacinal A/Michigan/45/2015, que integrou a vacina da época 2017/2018 ²⁰.

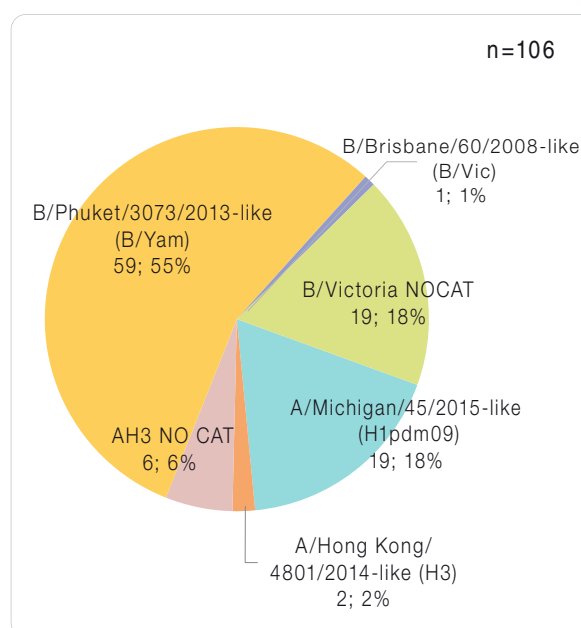


Figura 21 – Caracterização antigénica das estirpes de vírus influenza A e B, isoladas na época 2017/2018.

Legenda: AH3 NO CAT - vírus influenza A(H3) diferentes antigenicamente de A/Hong Kong/4801/2014 e de A/Switzer-and/9715293/2013. BYam NO CAT - vírus influenza B (linhagem Yamagata) diferentes antigenicamente de B/Phuket/3073/2013. BVic NO CAT - vírus influenza B (linhagem Victoria) diferentes antigenicamente de B/Brisbane/60/2008.

A caracterização dos vírus do subtipo A(H3N2), pelo método de inibição de hemaglutinação, tem revelado algumas dificuldades devido à fraca capacidade demonstrada por estes vírus para aglutinarem as hemácias. Foram caracterizados antigenicamente 8 isolados virais do subtipo A(H3): 6 destes vírus eram diferentes da estirpe vacinal 2017/2018 (A/Hong Kong/4801/2014), os restantes 2 vírus A(H3) apresentaram semelhanças antigénicas com a estirpe vacinal de 2017/2018 ²⁰.

²¹ World Health Organisation (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. March 2017. Disponível em: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201703_recommendation.pdf?ua=1

4.2 Caracterização genética do vírus da gripe

Os vírus da gripe detetados no Inverno de 2017/18 foram caracterizados geneticamente com base na subunidade HA1 da hemaglutinina. Ao longo do período de vigilância, os vírus caracterizados foram selecionados entre as semanas 31/2017 e 14/2018, abrangendo todo o período epidémico (Figuras 22).

Foram caracterizados geneticamente 275 vírus da gripe: 168 do tipo B (135 da linhagem Yamagata e 33 da linhagem Victoria) e 107 do tipo A (56 do subtipo H3 e 51 do subtipo H1pdm09) (Figura 23).

Os 135 vírus do tipo B/Yamagata (linhagem não contemplada na vacina trivalente 2017/18)²² pertencem todos ao clade 3 e apresentam 3 substituições em relação à antiga estirpe vacinal B/Phuket/3073/2013²³: D196N (localizada em local antigénico)²⁴, L172Q e M251V (estas duas últimas presentes na maioria dos vírus B/Yamagata detetados na Europa)²⁵.

Todos os 33 vírus B da linhagem Victoria caracterizados pertencem ao clade 1A e apresentam 4 substituições de aminoácidos em relação à estirpe vacinal 2017/2018, B/Brisbane/60/2008²²: I117V, H116N, N129D e D197N (as 3 últimas em locais antigénicos)²⁴. Cinco vírus B/Victoria apresentam uma deleção de 2 aminoácidos

(nas posições 162 e 163). Este subclade representado pela estirpe de referência B/Norway/2409/2017, teve uma larga distribuição geográfica, abrangendo a Europa, Américas e Japão²⁵. Os vírus A do subtipo H3 (n=56) caracterizados distribuíram-se por 2 ramos genéticos, dos vários actualmente em circulação na Europa²⁵.

Desta forma, 15 vírus H3 agruparam-se no subgrupo 3C.2a1b, representado pela estirpe de referência A/England/74560298/2017. Este subgrupo genético integra-se no subclade 3C.2a1, do qual a futura estirpe vacinal 2018/2019 (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016)²⁶ é representante. Os vírus deste subgrupo apresentam, pelo menos, 4 substituições de aminoácidos na subunidade HA1 quando comparados com a estirpe vacinal A/Hong Kong/4801/2014²²: K92R, N121K, N171K e H311Q. Todas as 4 substituições encontram-se em locais antigénicos²⁷. A maioria dos vírus deste subgrupo apresenta ainda as substituições T135N/K e R142G, ambas em locais antigénicos.

No entanto, a grande maioria dos vírus H3 caracterizados (n=41) agrupou no subclade 3C.2a2, representado pela estirpe de referência A/Norway/4465/2016. Em relação à estirpe vacinal A/Hong Kong/4801/2014, os vírus deste subclade apresentam as seguintes substituições: T131K, R142K e R261Q (todas em locais antigénicos).

²² World Health Organisation (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. March 2017. Disponível em: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201703_recommendation.pdf?ua=1

²³ World Health Organisation (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-2016 northern hemisphere influenza season. February 2015. Disponível em: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502_recommendation.pdf?ua=1

²⁴ Wang Q, Cheng F, Lu M, Tian X, Ma J. Crystal Structure of Unliganded Influenza B Virus Hemagglutinin. *J. Virol.* March 15, 2008. 82:63011-3020

²⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza virus characterisation, summary Europe, May 2018. Stockholm: ECDC; 2018. Available at <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ECDC-Flu-Characterisation-Report-May-2018.pdf> (09.07.2017)

²⁶ World Health Organisation (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season. February 2018. Disponível em: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201802_recommendation.pdf?ua=1

²⁷ Lees W.D., Moss D.S., Shepherd A.J. A computational analysis of the antigenic properties of haemagglutinin in influenza A H3N2. *Bioinformatics* (2010) 26 (11): 1403-1408.

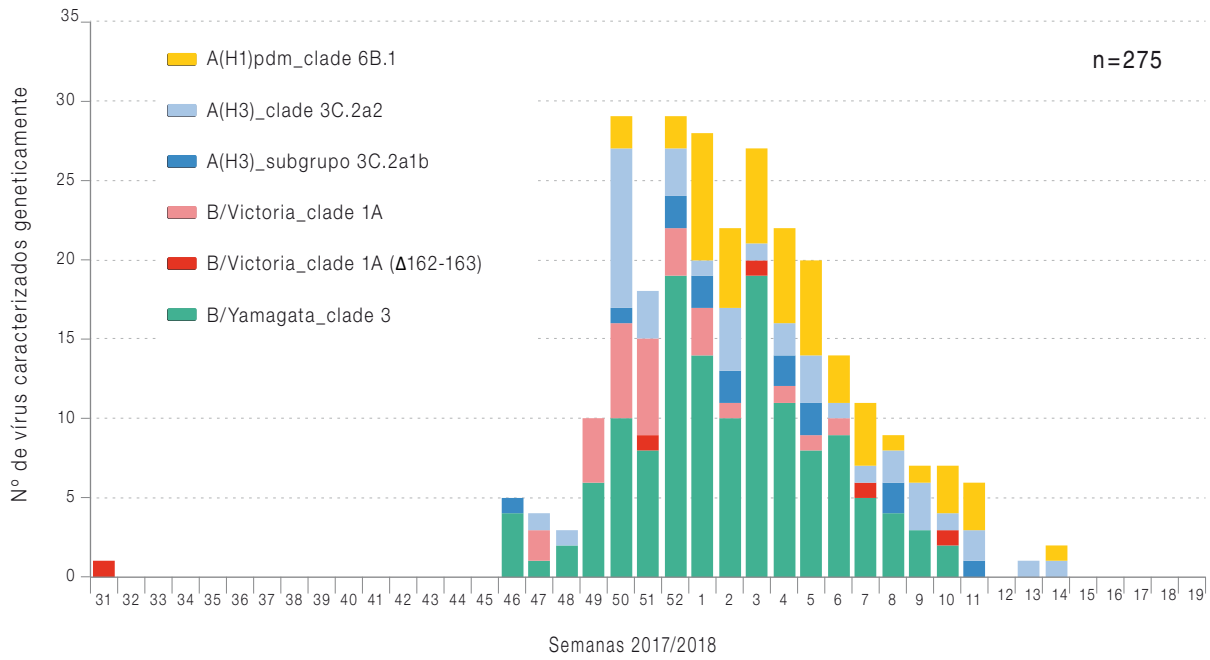


Figura 22 – Distribuição semanal dos vírus da gripe caracterizados geneticamente (subunidade HA1 da hemaglutinina) na época 2017/2018 (n=275)

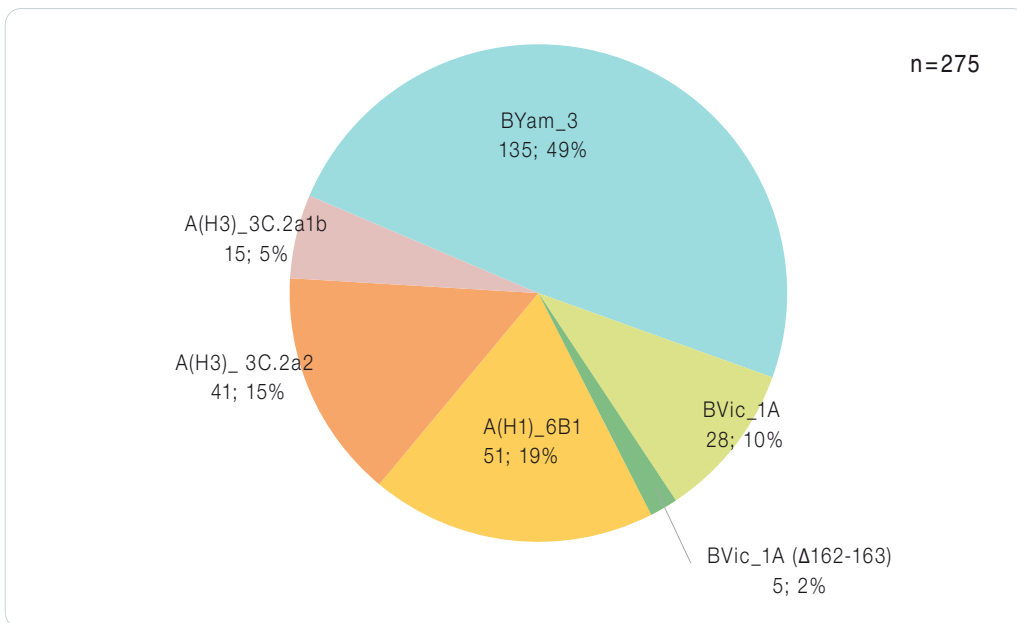


Figura 23 – Vírus da gripe caracterizados geneticamente (subunidade HA1da hemaglutinina) na época 2017/2018 (n=275).

Legenda: AH3_3C.2a2 - vírus influenza A(H3) do grupo genético 3C.2a2 (representado por A/Norway/4465/2016); AH3_3C.2a1b - vírus influenza A(H3) do grupo genético 3C.2a1 (representado por A/England/74560298/2017); B/Yam_3 - vírus influenza B do clade 3 da linhagem Yamagata (representado por B/Phuket/3073/2013); B/Vic_1A - vírus influenza B do clade 1A da linhagem Victoria (representado por B/Brisbane/60/2008); B/Vic_1A (Δ162-163) - vírus influenza B do clade 1A da linhagem Victoria, sub-grupo com deleção nos aminoácidos 162 e 163 (representado por B/Norway/2409/2017).

Os vírus A(H1)pdm09 caracterizados geneticamente (n=51) pertencem ao subclade 6B.1, representado pela atual estirpe vacinal A/Michigan/45/2015 ²². Á semelhança do que acontece com a maioria dos vírus H1pdm detetados a nível europeu ²⁵, quando comparadas com a estirpe vacinal, as suas hemaglutininas apresentam 3 substituições de aminoácidos: S74R, S164T e I295V (as duas primeiras em locais antigénicos) ²⁸. Dentro do subclade 1A começam a emergir alguns subgrupos com diferentes substituições adicionais, como as S183P, E235D e N260D ou a T120A.

Além da tradicional caracterização genética baseada na subunidade HA1 do gene da hemaglutinina, durante o inverno 2017/2018 procedeu-se

à sequenciação do genoma completo de um número considerável de vírus da gripe, através da tecnologia de NGS. No total foram obtidos 228 genomas completos [115 B/Yamagata, 24 B/Victoria, 50 A(H3) e 39 A(H1)pdm09].

A análise preliminar dos genomas virais completos permitiu o estudo de um dos mecanismos genéticos da evolução destes vírus: a recombinação entre segmentos genómicos (reassortment). Aos vírus foi atribuído um clade genético ²⁹, tendo em consideração as características da sua hemaglutinina. Foi ainda avaliada a semelhança de cada um dos genes com os correspondentes nas estirpes de referência, utilizando a plataforma INSaFLU ³⁰. O INSaFLU é a primeira plataforma bioinformática disponível

Quadro XV – Perfis de recombinação genómica entre os vírus A(H3) caracterizados na época 2017/2018. HA=hemaglutinina; M=matriz

Clade	Recombinação genómica	2017/2018 (n)	Falhas da vacina (n; %)
3C.2a A/Hong Kong	A/Hong Kong (HA) A/Singapore (outros genes)	26	3 (12%)
3C.2a A/Hong Kong	A/Hong Kong (HA+M) A/Singapore (outros genes)	10	2 (20%)
3C.2a1 A/Singapore	A/Singapore (outros genes)	14	1 (7%)

²⁸ Igarashi M, Ito K, Yoshida R, Tomabechi D, Kida H, et al. (2010) Predicting the Antigenic Structure of the Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Virus Hemagglutinin. *PLoS ONE* 5(1): e8553.

²⁹ ECDC. TESSy Technical Note. Influenza Virus Characterisation Guidelines for the Northern Hemisphere Influenza Season 2017-2018" Technical Note.; 2017.

³⁰ Vitor Borges, Miguel Pinheiro, Pedro Pechirra, Raquel Guiomar, Joao Paulo Gomes. INSaFLU: an automated open web-based bioinformatics suite 'from-reads' for influenza whole-genome-sequencing-based surveillance. *Genome Medicine*. 2018. 10:46 (<https://doi.org/10.1186/s13073-018-0555-0>)

vel na web e de livre acesso, destinada à análise genética do vírus da gripe. Esta plataforma desenvolvida pela Unidade de Bioinformática do INSA, gera automaticamente a partir de dados primários de NGS uma série de dados cruciais para a vigilância laboratorial da gripe (tipo e subtipo, sequenciação génica e do genoma completo, alinhamentos e árvores filogenéticas).

Para o subtipo A(H3), foram encontrados 3 perfis de recombinação intrasubtípica distintos (QuadroXV):

- 1) 26 vírus contêm uma hemaglutinina semelhante a A/Hong Kong/4801/2014 sendo que os restantes segmentos genómicos são semelhantes a A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (3 dos vírus foram detetados em casos vacinados).
- 2) 10 vírus apresentam a hemaglutinina e a matriz semelhantes a A/Hong Kong/4801/2014 com os restantes genes semelhantes a A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (2 vírus em casos de falha vacinal).
- 3) 14 vírus sem qualquer padrão de recombinação, todos os segmentos genómicos semelhantes a A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (1 vírus em caso de falha da vacina).

Entre os vírus do subtipo A(H1)pdm09 não foram encontradas recombinações genómicas entre diferentes clades genéticos. Os segmentos genómicos destes vírus são todos semelhantes a A/Michigan/45/2015.

Nos vírus do tipo B não foi encontrada qualquer recombinação genética entre linhagens, ou seja, os vírus com a hemaglutinina da linhagem Yamagata apresentaram todos os segmentos genómicos da linhagem Yamagata. O mesmo foi verdadeiro para os vírus com hemaglutinina da linhagem Victoria.

4.3 Avaliação da susceptibilidade aos antivirais – dados preliminares

As mutações no gene da neuraminidase, associadas à diminuição da susceptibilidade aos antivirais, foram monitorizadas em 257 amostras virais [129 B/Yamagata, 27 B/Victoria, 53 A(H3) e 48 A(H1)pdm09].

Foi detetado um vírus, da linhagem B/Yamagata com a substituição D197N, descrita como podendo provocar uma inibição reduzida da neuraminidase pelo oseltamivir e zanamivir.

Foram realizados os testes fenotípicos de susceptibilidade aos antivirais a 35 vírus (5 A(H3), 11 B/Yamagata, 19 A(H1)pdm09). Todos os vírus da gripe caracterizados são suscetíveis aos antivirais inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir), com exceção de um vírus do tipo B/Yamagata que apresenta uma diminuição de susceptibilidade aos inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir). Durante a época de 2017/2018, a nível europeu e mundial, foram detetados casos esporádicos de resistência aos inibidores da neuraminidase ³¹.

³¹ European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza virus characterisation, summary Europe, June 2017. Stockholm: ECDC; 2017. Available at <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/influenza-virus-characterisation-jun-2017.pdf> (31.08.2017)

5. Monitorização da mortalidade por “todas as causas” – sistema Vigilância Diária da Mortalidade (VDM)

Durante a época de gripe 2017/2018 o número de óbitos por todas as causas esteve acima do esperado entre a semana 52/2017 e a semana 9/2018 (Figuras 24 e 25)³².

Aplicando um método de regressão cíclica foram construídas linhas de base que correspondem à mortalidade esperada sem o efeito de fatores ex-

ternos e que permitem estimar os excessos de mortalidade por todas as causas pela diferença entre a mortalidade observada e a linha de base. Este cálculo foi efetuado para a população

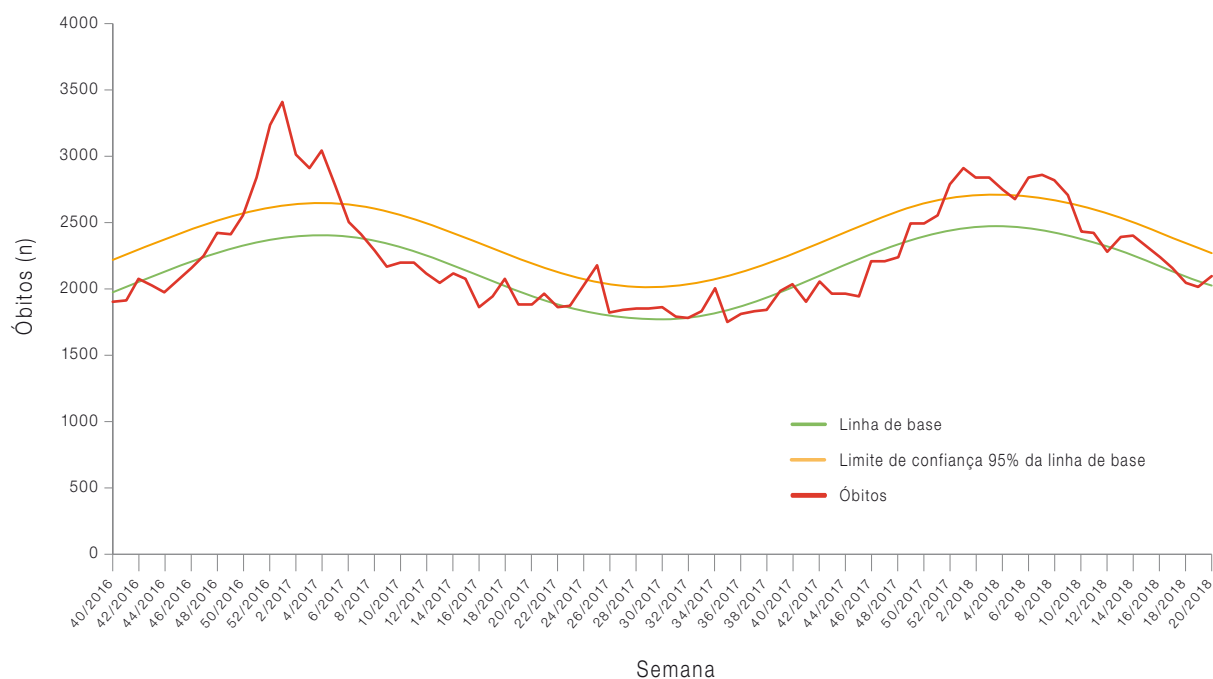


Figura 24 – Evolução da mortalidade semanal (nº absoluto) por todas as causas, desde a semana 40 de 2016 até à semana 20 de 2018.

³² As linhas de base foram estimadas com a série temporal da mortalidade semanal entre a semana 40/2007 e a semana 20/2018 disponível a 8 de junho de 2018, e os dados de mortalidade estão atualizados à data de 16 de agosto de 2018.

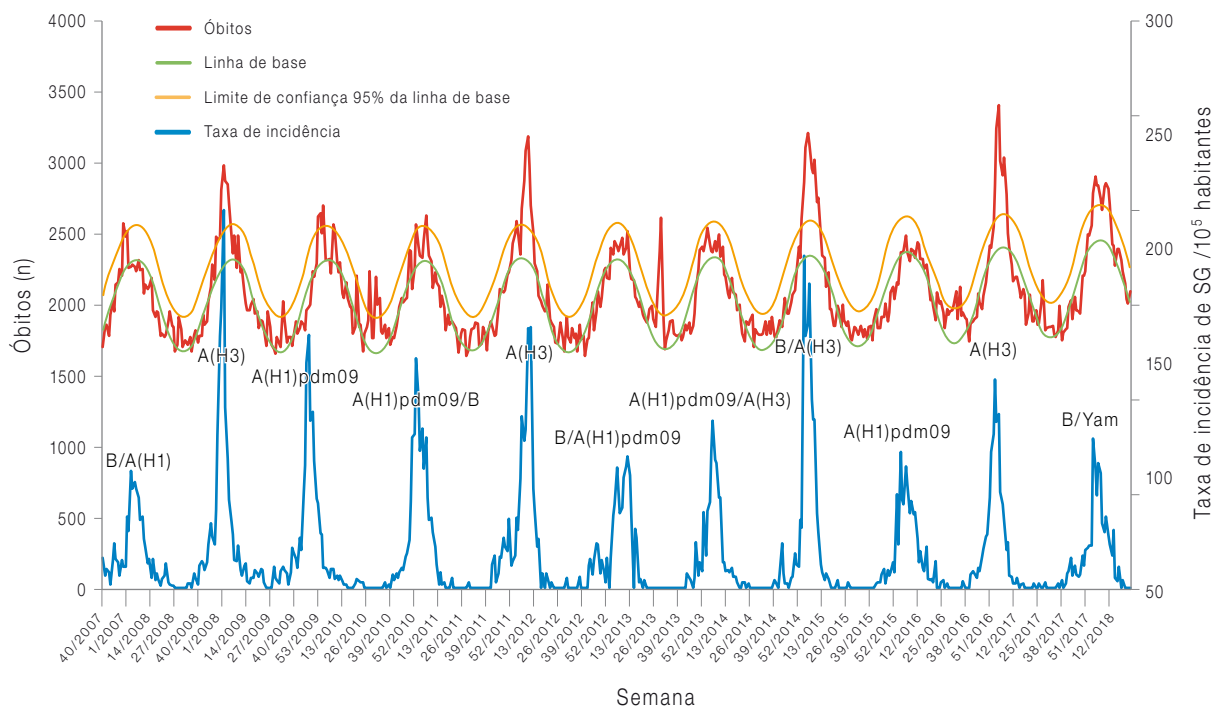


Figura 25 – Evolução da mortalidade semanal (nº absoluto) por todas as causas e da taxa de incidência de síndrome gripal (dados definitivos), desde a semana 40 de 2007 até à semana 20 de 2018.

geral e estratificado por sexo, grupo etário e região de saúde. No total, estimou-se um excesso de 3.714 (IC95%: 2.929 a 4.498) óbitos em relação ao esperado, o que corresponde a uma taxa de 36 óbitos por cada 100.000 habitantes e a um excesso relativo à linha de base

de 15% (IC95%: 13 a 17%). O excesso de mortalidade atingiu o seu valor máximo na semana 1 de 2018 (excesso relativo de 19,5%).

Através da análise estratificada (Quadro XVI), verifica-se que o excesso de óbitos foi obser-

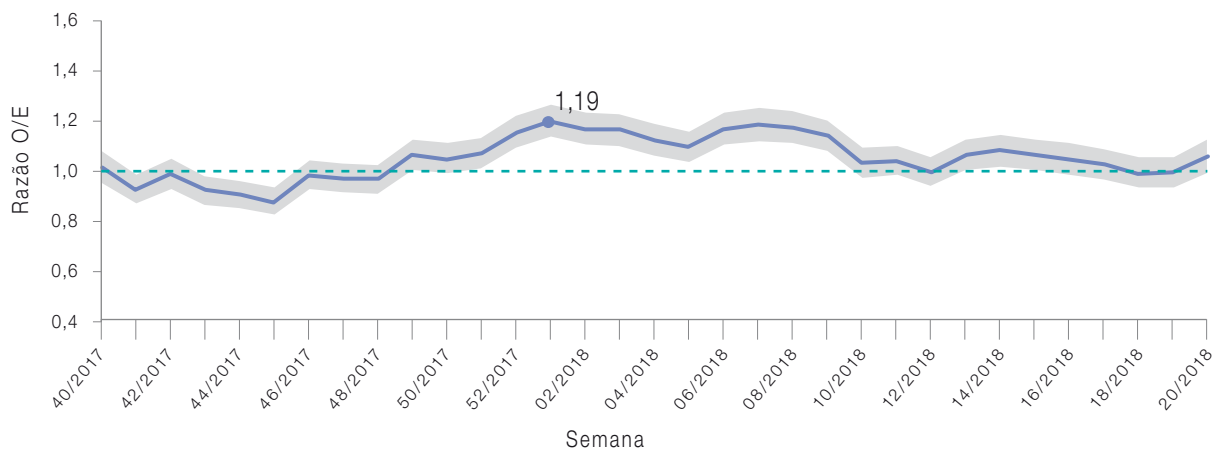


Figura 29 – Evolução semanal da razão entre óbitos observados e esperados, semana 40/2016 a semana 20/2017 e respetivo intervalo de confiança a 95% (zona cinzenta).

vado, de forma significativa, nas regiões de saúde Centro (32/100.000), Norte (29/100.000), e Lisboa e Vale do Tejo (23/100.000), bem como em ambos os sexos, sendo mais elevado no sexo feminino (35/100.000 *versus* 34/100.000 habitantes). Por último, observou-se um aumento muito acentuado do excesso de óbitos com a idade, em particular no grupo etário com mais de 85 anos (772/100.000).

Quadro XVI – Quantificação do número de óbitos em excesso, por sexo, grupo etário e região de saúde, na época 2017/18.

	Excesso de óbitos (IC95%)	Excesso de óbitos /100.000 habitantes
Sexo		
Masculino	1687 (1415;1958)	34
Feminino	1903 (1711;2094)	35
Grupo etário		
0-14	---	---
15-24	---	---
25-44	---	---
45-64	---	---
65-74	68 (52;83)	6
75-84	614 (599;628)	79
85+	2207 (2188;2225)	772
Região		
Norte	1068 (1025;1110)	29
Centro	550 (437;662)	32
Lisboa e Vale do Tejo	842 (736;947)	23
Alentejo	71 (-56;197)	*
Algarve	128 (-100;355)	*
Açores	---	---
Madeira	55 (-170;279)	*

* Não foi calculado o excesso de óbitos por 100.000 habitantes, uma vez que o excesso de óbitos estimado não foi significativo para o período em análise.

³³ Vestergaard LS, Nielsen J, Krause TG, et al. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. *Eurosurveillance*. 2017;22(14):30506. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.14.30506.

³⁴ EuroMOMO: European Monitoring Mortality for Public Health Action. <http://www.euromomo.eu/>

Durante o período de excesso de mortalidade observado ocorreram dois eventos que podem explicar este aumento do risco de morrer. Nomeadamente, a epidemia de gripe sazonal cujo período epidémico decorreu entre as semanas 52/2017 e 7/2018, com um pico na semana 52/2017, e períodos com temperaturas mínimas abaixo do normal nos meses de dezembro de 2017 e fevereiro de 2018 (Figura 27).

Para estimar a mortalidade atribuível à epidemia de gripe e à vaga de frio, aplicou-se um modelo de regressão de Poisson de forma a modelar a taxa de mortalidade observada em função do índice Goldstein (taxa de incidência de síndrome gripal multiplicada pela percentagem de casos de síndrome gripal positivos para o vírus da gripe) e das temperaturas extremas, ajustada para a tendência e sazonalidade (Figura 28). Esta metodologia foi desenvolvida no grupo de trabalho FluMOMO³³ do projeto europeu EuroMOMO³⁴.

Com base nesta abordagem, e considerando um histórico desde a semana 20/2013 até à semana 20/2018, estimaram-se 3.697 (IC95% 3.456 a 3.973) óbitos atribuíveis à gripe e 50 óbitos (IC95% 9 a 109) atribuíveis às temperaturas extremas.

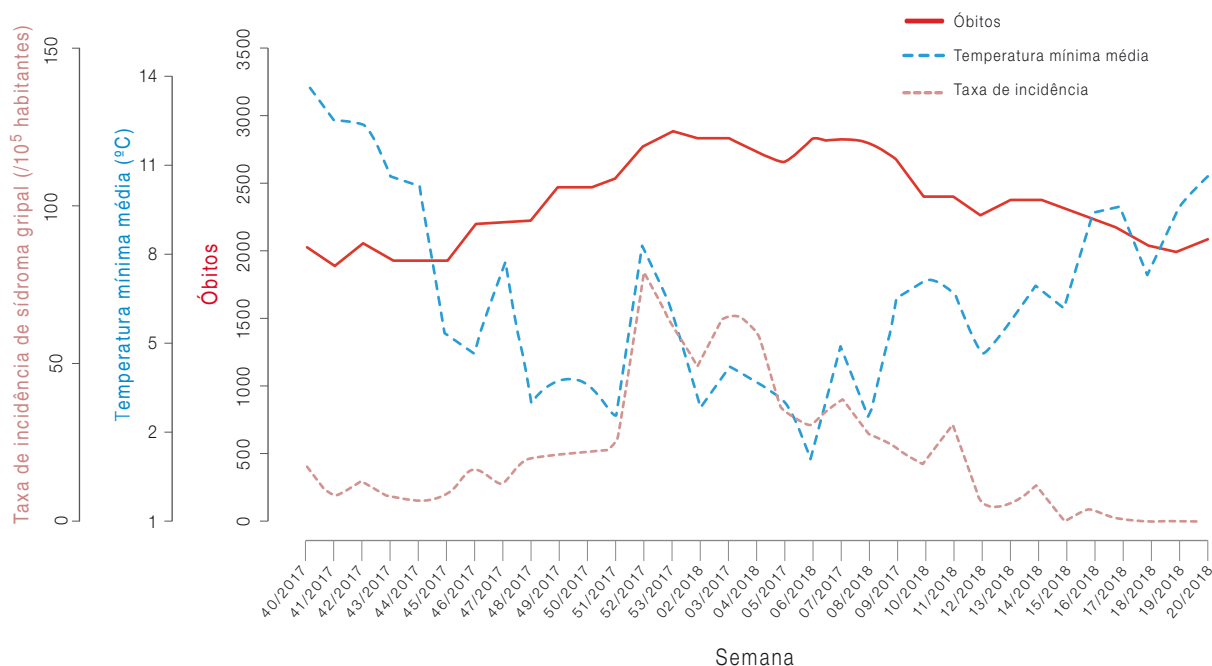


Figura 27 – Número de óbitos por todas as causas registados semanalmente, temperatura mínimas médias e taxa de incidência de Síndrome Gripal (dados definitivos) entre a semana 40/2017 e a semana 20/2018.

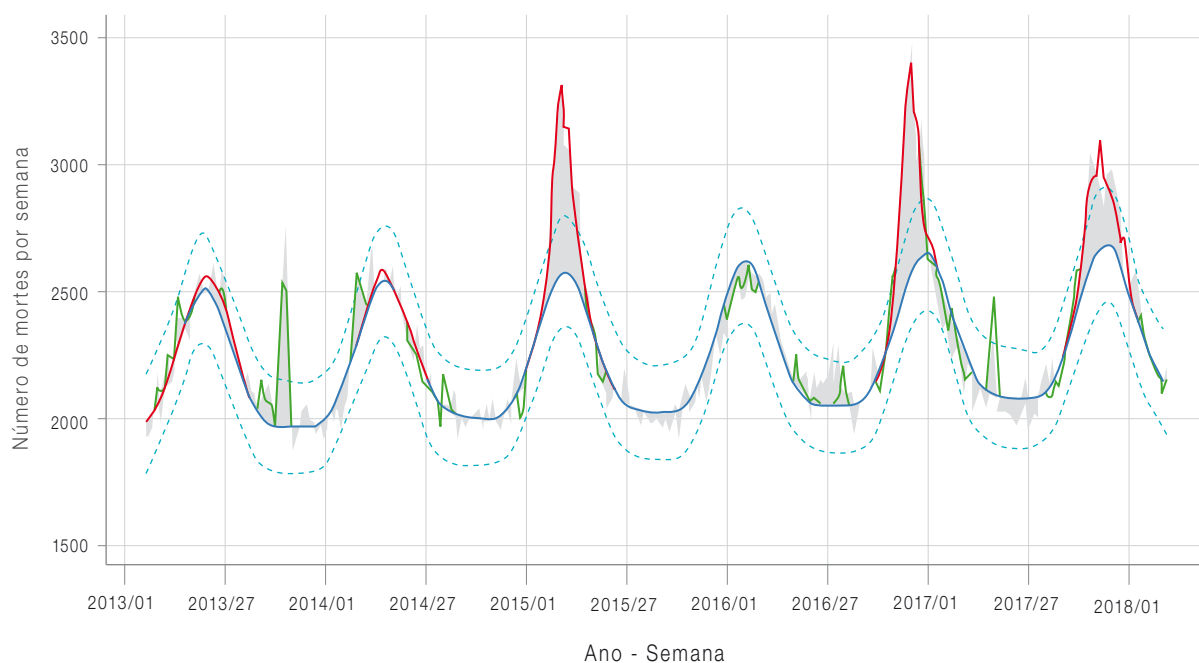


Figura 28 – Número de óbitos por todas as causas registados semanalmente, linha de base da mortalidade (linha sólida) e respetivo intervalo de confiança a 95% (tracejado), desvios da mortalidade observada à linha de base (área a cinzento), componente da mortalidade associada às temperaturas extremas (verde) e componente da mortalidade associada às epidemias de gripe (vermelho), resultado obtidos por regressão de Poisson – grupo de trabalho FluMOMO- EuroMOMO.

6. Vigilância de gripe em UCI na época 2017/2018 em Portugal

Nesta época foram reportados 220 casos de gripe por 33 UCI de 24 hospitais, tendo sido possível obter informação adicional relativamente a 209 casos.

Verificou-se um aumento apreciável da proporção de casos de gripe admitidos em UCI entre as semanas 51 de 2017 e 01 de 2018, em que

foi atingido o valor máximo (7,6%). A partir daí o valor decresceu, com algumas flutuações, aproximando-se progressivamente da linha de base até à semana 17 (0%), onde se manteve até ao final da época (Quadro XVII e Figura 29).

O valor máximo registado nesta época (7,6%) foi o mais baixo registado desde 2012-2013: 11,6% em 2016-2017; 8,1% em 2015-2016; 7,8% em 2014-2015, 13,5% em 2013-2014 e 10% em 2012-2013 (Figura 29).

Quadro XVII – N° de casos de gripe, Hospitais e UCI que reportaram, admissões em UCI por todas as causas e proporção de doentes com gripe em UCI, por semana, na época 2017/2018.

Semana	2016												2017						
	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6
N° de casos de gripe	0	0	1	2	0	0	1	1	0	2	1	4	9	21	14	17	14	24	21
N° de hospitais	16	18	19	20	16	19	18	23	19	20	18	19	20	22	21	23	24	23	22
N° de UCI	21	22	24	24	21	24	23	28	25	25	23	24	25	28	26	28	29	30	28
N° de admissões na UCI	198	199	236	257	198	256	240	322	273	241	250	250	232	277	298	314	337	373	321
Proporção de doentes com gripe em UCI	0,0	0,0	0,4	0,8	0,0	0,0	0,4	0,3	0,0	0,8	0,4	1,6	3,9	7,6	4,7	5,4	4,2	6,4	6,5

Semana	2017														Total
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
N° de casos de gripe	18	17	13	12	5	7	6	6	3	1	0	0	0	0	220
N° de hospitais	22	22	24	24	20	20	20	21	20	20	17	18	18	19	–
N° de UCI	28	29	31	31	27	26	26	27	26	25	19	24	21	26	–
N° de admissões na UCI	327	305	301	289	274	250	247	272	301	255	216	213	214	245	–
Proporção de doentes com gripe em UCI	5,5	5,6	4,3	4,2	1,8	2,8	2,4	2,2	1,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	–

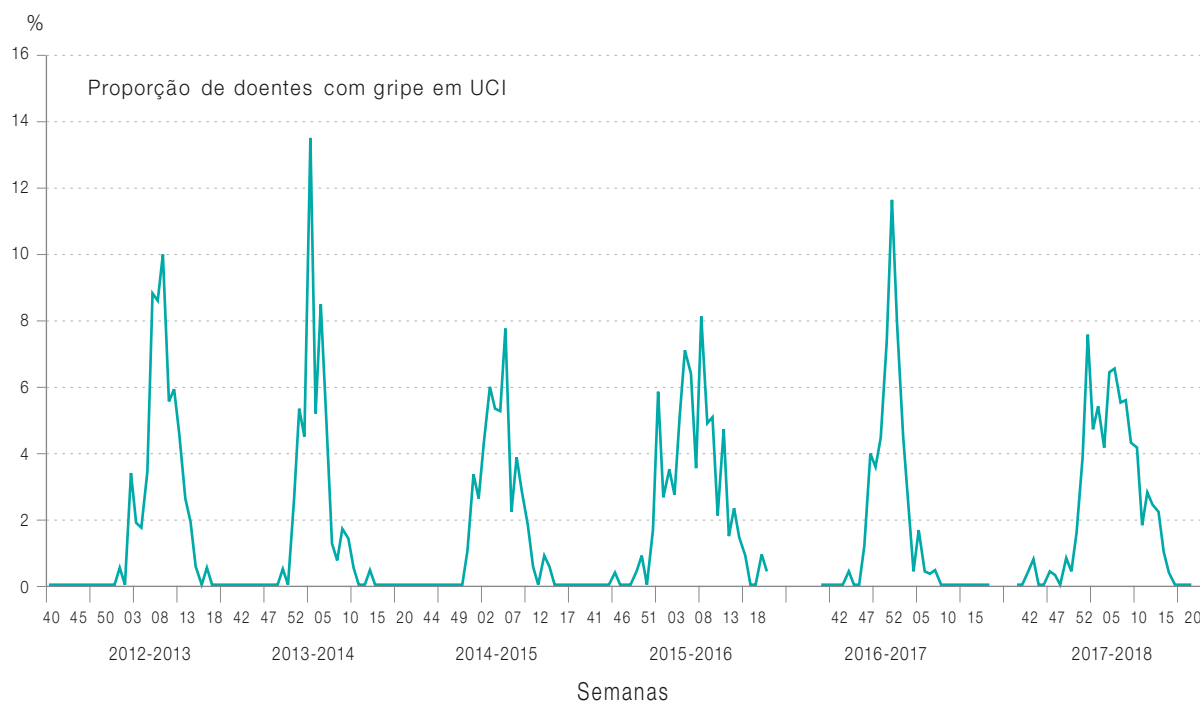


Figura 29 – Evolução semanal da proporção de doentes com gripe em UCI, desde a época 2012-2013

Tipo de vírus influenza identificado

Foi identificado o vírus influenza A em 111(53,1%) amostras e o B em 97 (46,4%). Numa amostra (0,5%), foram identificados simultaneamente os vírus influenza A e B.

Do total de amostras, foram subtipadas 68(32,5%), das quais 52(76,5%) eram A(H1N1), 14(20,6%) A(H3N2), 1(1,5%) era B linhagem Victoria e outra (1,5%) B linhagem Yamagata.

Sexo e idade dos doentes

A proporção de homens (57,9%) foi superior à de mulheres.

Mais de metade dos doentes (56,0%; n=209) tinha idade igual ou superior a 65 anos. A distribuição pelos vários grupos etários encontra-se no [Quadro XVIII](#).

Quadro XVIII – Distribuição dos casos por grupo etário na época 2017/2018.

Grupo Etário	Nº de casos	%
<01	3	1,4
01-04	1	0,5
05-14	2	1,0
15-24	5	2,4
25-34	3	1,4
35-44	7	3,3
45-54	19	9,1
55-64	52	24,9
65-74	57	27,3
75-84	46	22,0
85e+	14	6,7

Presença de doença crónica ou gravidez

Verificou-se que 161(77,0%; n=209) doentes tinham doença crónica subjacente (**Quadro XIX**), tendo a doença cardiovascular sido reportada em 37,9% dos doentes, a diabetes em 31,7% e a DPOC em 27,3%.

Quadro XIX – Presença de doença crónica subjacente, por ordem decrescente de frequência, na época 2017/2018 (n=161).

Doença /gravidez*	Nº de casos (n=161)	%
Cardiovascular	61	37,9
Diabetes	51	31,7
DPOC	44	27,3
Obesidade	40	24,8
Oncológica	28	17,4
Renal	15	9,3
Hepática	12	7,5
Asma	9	5,6
Neuromuscular	4	2,5
VIH	4	2,5
Gravidez	3 (n=88)	1,9

* 1 ou mais são possíveis

Estado vacinal dos doentes

Verificou-se que 15(13,9%; n=108) doentes estavam vacinados contra a gripe sazonal, tendo todos doença crónica e 13(86,7%) idade igual ou superior a 65 anos.

Dos doentes com 65 e mais anos, 13(11,1%; n=117) estavam vacinados contra a gripe sazonal.

Das pessoas com doença crónica, 15(9,3%; n=161) foram vacinadas contra a gripe sazonal.

Terapêutica antiviral e de suporte

Foram prescritos antivirais a 193(92,8%; n=208) doentes, nomeadamente oseltamivir a 192(91,8%) e zanamivir a 3(1,4%).

Foram realizadas terapêuticas adicionais de suporte a 181(86,6%) doentes. No **quadro XX** pode observar-se a distribuição das várias terapêuticas.

Quadro XX – Terapêuticas prescritas aos doentes, por ordem decrescente de frequência, na época 2017-2018.

Terapêutica*	Nº de casos	%
Oseltamivir	192 (n=208)	91,8
Ventilação mecânica invasiva	154 (n=209)	73,7
Ventilação mecânica não invasiva	56 (n=208)	26,9
Terapêutica de substituição renal	32 (n=209)	15,3
Oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO)	16 (n=209)	7,7

* 1 ou mais são possíveis

Tipo de amostra biológica colhida para diagnóstico

A zaragatoa faríngea foi utilizada para o diagnóstico de 161 casos (77,8%; n=207) e o aspirado endotraqueal ou lavado brônquico ou alveolar para 43 casos (20,8%; n=207). Em 9(4,3%; n=207) doentes, foram realizados ambos os procedimentos. Nenhum doente foi submetido a biópsia.

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

Verificou-se que 43(20,8%; n=207) casos já tinham confirmação laboratorial prévia à admissão em UCI. No próprio dia foram confirmados 107(51,7%; n=207) casos; durante o dia seguinte à admissão foram confirmados mais 39(18,8%;

n=207) diagnósticos; 2 ou mais dias após a admissão, foram confirmados 18(8.6%; n=207) ([Quadro XXI](#)).

Quadro XXI – Tempo decorrido entre a data de admissão em UCI e a confirmação laboratorial de gripe, na época 2017/2018

Tempo em dias	Nº de doentes (n=207)	%
Confirmação laboratorial prévia à admissão em UCI	43	20,8
0 (próprio dia da admissão)	107	51,7
1	39	18,8
2	8	3,8
3	8	3,8
4	2	1

Duração da hospitalização em UCI sem óbito

Relativamente aos doentes que tiveram alta da UCI, verificou-se que 66(49,6%; n=133) doentes estiveram hospitalizados em UCI menos de 9 dias, sendo que a média foi de 12, a moda 4 e a mediana 9. O tempo máximo de hospitalização foi 75 dias. Verificou-se que 35,3% doentes estiveram hospitalizados entre 4 e 8 dias e 23,3% entre 9 e 15 dias ([Quadro XXII](#)).

Quadro XXII – Tempo decorrido entre a data de admissão em UCI e a data de alta, sem óbito, na época 2017/2018

Tempo em dias	Nº de doentes (n=133)	%	% acumulada
De 0 a 3	19	14,3	14,3
De 4 a 8	47	35,3	49,6
De 9 a 15	31	23,3	72,9
De 16 a 30	28	21,1	94,0
Mais de 30	8	6,0	100,0

Óbitos e taxa de letalidade

Durante a estadia na UCI faleceram 47(n=180) doentes, estimando-se a taxa de letalidade em 26.1%. Daqueles, 40(85,1%) tinham doença crónica subjacente e 3(6,4%) estavam vacinados contra a gripe. Salienta-se que 53,2% doentes tinham idade compreendida entre 55 e 74 anos ([Quadro XXIII](#)).

Quadro XXIII – Distribuição dos óbitos reportados por grupo etário, na época 2017/2018.

Grupo etário	Nº de casos (n=47)	%
35-44	2	4,3
45-54	9	19,1
55-64	12	25,5
65-74	13	27,7
75-84	9	19,1
85 e +	2	4,3

Duração da hospitalização em UCI com óbito

Verificou-se que, dos 47 doentes que faleceram, 22(46,8%; n=47) estiveram hospitalizados em UCI menos de 8 dias, sendo que a média foi de 10,2 dias, a moda 2 e a mediana 8. O tempo máximo de hospitalização foi 44 dias. Salienta-se ainda que o óbito de 31,9% dos doentes ocorreu durante os primeiros 3 dias de internamento ([Quadro XXIX](#)).

Quadro XXIX – Tempo decorrido entre a data de admissão em UCI e a data do óbito, na época 2017/2018.

Tempo em dias	Nº de doentes (n=17)	%	% acumulada
De 0 a 3	15	31,9%	31,9
De 4 a 8	7	14,9%	46,8
De 9 a 15	16	34,0%	80,8
De 16 a 30	6	12,8%	93,6
Mais de 30	3	6,4%	100,0

Evolução de alguns Indicadores

Comparando as épocas 2012/2013 até 2017/2018, considerou-se pertinente observar a evolução dos seguintes indicadores: grupo etário, proporção de amostras subtipadas, vírus em circulação ([Quadro XXX](#)) e taxa de vacinação ([Quadro XXXI](#)).

Relativamente ao grupo etário, verificou-se que o dos 65 e mais anos foi o mais afetado em 2016/2017 (75,4%), seguido de 2017/2018 (56,0%) e 2014/2015 (55,9%).

A proporção de amostras subtipadas tem variado, registando-se os valores mais elevados nas épocas 2013/2014 (92,5%), 2015/2016 (90,3%) e 201/2013 (80%). Nas restantes, a proporção de amostras subtipadas foi de 50% ou menos, verificando-se o valor mais baixo em 2017-2018 (32,5%).

Relativamente aos vírus em circulação, verificou-se que o A(H1N1) circulou em todas as épocas, com prevalência de 100% em 2015/2016 e valores elevado, por ordem decrescente, em 2012/2013 (96,1%), 2013/2014 (89,9%), 2017/2018 (76,5%) e 2014/2015 (52,9%). Na época 2016/2017, registou-se o valor mais baixo de 1,8%. O vírus A(H3N2) co-circulou em 5 das 6 épocas, excetuando 2015/2016, tendo a prevalência mais elevada sido estimada em 98,2% em 2016/2017 e abaixo dos 30% nas outras épocas ([Quadro XXX](#)). 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 XXX – Distribuição dos grupos etários e vírus circulante por subtipo, em UCI, por época.

	2012-2013	2013-20014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018
<45 anos	18,9%	25%	17,2%	22,3%	5,1%	10,0%
45-64	51,6%	50%	25,69%	49,7%	19,5%	34,0%
65 e + anos	29,5%	25%	55,9%	27,4%	75,4%	56,0%
amostras subtipadas (%)	80%	92,5%	36,6%	90,3%	50%	32,5%
Vírus circulante por subtipo	A(H1N1) 96,1% A(H3N2) 1,3% B Yamagata 2,6%	A(H1N1) 89,9% A(H3N2) 10,1%	A(H1N1) 52,9% A(H3N2) 29,4% B Yamagata 17,6%	A(H1N1) 100%	A(H3N2) 98,2% A(H1N1) 1,8%	A(H1N1) 76,5% A(H3N2) 20,6% B Yamagata 1,5% B Victoria 1,5%

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

	2012-2013	2013-20014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018
Vacinado	6,2%	3,8%	15%	7,8%	33,3%	13,9%

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 das regiões autónomas dos Açores e Madeira, maioritariamente públicos. Estimou-se que o número total de camas abrangidas nesta amostra é de 320 em 33 UCI. Aquele número pode variar, tendo em conta que algumas camas poderão ser também utilizadas em cuidados intermédios, consoante a necessidade. Salienta-se que este número varia ao longo da época, uma vez que nem todas as UCI reportam todas as semanas. 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, uma vez que

a suspeita de gripe pode ser influenciada pelo grupo etário dos indivíduos e pelo tipo de vírus circulante em cada época. De facto, 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. De igual forma, o tipo de vírus circulante pode afetar de forma diferente os mais jovens quando comparados com os mais idosos. Assim, seria importante comparar estes casos com os não confirmados, para o que se entende necessária a recolha de dados adicionais, o 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 ainda não foi possível, considerando a sobrecarga de trabalho que implicaria para os médicos participantes.

A proporção de doentes submetidos a oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO) poderá estar sobrestimada, uma vez que se presume que todos os casos de ECMO a nível nacional foram reportados (já que os hospitais com este equipamento estão incluídos na vigilância), embora não o sejam 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 reportados; 2) 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 possível, até ao momento.

A causa de morte não foi objeto de estudo, podendo ter sido por gripe ou qualquer outra doença, nomeadamente descompensação de doença crónica subjacente.

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 e conclusões



Casos de síndrome gripal

Durante a época de 2017/2018 foram notificados 1.334 casos de síndrome gripal, em 977 destes casos foi efetuada a colheita de amostra biológica para a pesquisa laboratorial do vírus da gripe e de outros vírus respiratórios. Os casos notificados eram de ambos os géneros, em maior proporção do género feminino e de todos os grupos etários. As crianças com idade inferior a 14 anos poderão estar sub-representadas nos casos notificados o que possivelmente se relaciona com a procura de cuidados de saúde de pediatria fora das Redes que colaboram com o PNVG.

Atividade gripal

Na época 2017/2018 a atividade gripal foi de intensidade baixa-moderada. O período epidémico ocorreu entre as semanas 52/2017 e 7/2018. O valor máximo da taxa de incidência semanal de síndrome gripal foi de $78,8/10^5$ observado na semana 52/2017. A taxa de incidência cumulativa foi mais elevada nos indivíduos com idades compreendidas entre os 15 e 64 anos, embora a taxa de incidência semanal máxima tenha sido semelhante nos vários grupos etários.

Diagnóstico laboratorial do vírus da gripe

O agente etiológico da infeção respiratória foi identificado em 63,9% (624/977) das amostras recebidas para diagnóstico laboratorial. O vírus da gripe foi o agente detetado com maior frequência, em 46,2% (451/977) dos casos de SG. Em 18% (173/977) dos casos de síndrome gripal foram identificados outros vírus respiratórios.

A circulação do vírus da gripe foi detetada entre novembro/2017 e março/2018 em co-circulação com os outros vírus respiratórios.

O vírus da gripe B/Yamagata foi o predominante, identificado em 57,4% (259) dos casos de gripe confirmados laboratorialmente. Foram detetados com menor frequência os vírus da gripe A (H1)pdm09, A(H3) e B/Victoria, com 19,5%, 13,7% e 9,3% de casos de gripe, respetivamente.

Características dos vírus da gripe circulantes

Os vírus influenza B da linhagem Yamagata, que predominaram na época 2017/2018, foram considerados antígenicamente semelhantes à estirpe B/Phuket/3073/2013, não estando, no entanto, contemplada na vacina antigripal trivalente da época 2017/2018. Os vírus influenza B da linhagem Victoria apresentaram características antigénicas que os distinguem da estirpe vacinal B/Brisbane/60/2008 contemplada na vacina da gripe em 2017/2018.

O vírus A(H1)pdm09, eram semelhantes à estirpe vacinal A/Michigan/45/2015, que integrou a vacina da época 2017/2018. A caracterização dos vírus do subtipo A(H3N2), pelo método de inibição de hemaglutinação, tem revelado algumas dificuldades devido à fraca capacidade demonstrada por estes vírus para aglutinarem as hemácias. A maioria dos vírus caracterizados antígenicamente 8 eram diferentes da estirpe vacinal 2017/2018 (A/Hong Kong/4801/2014). De uma forma geral os vírus em circulação pertenciam aos grupos genéticos da estirpe vacinal [A(H1)pdm09 e B/Victoria] ou da antiga estirpe

vacinal (B/Yamagata). A exceção foram os vírus A(H3) que se distribuíram por 2 subgrupos genéticos diferentes: 3C.2a1b e 3C.2a2. Entre os vírus B/Victoria emergiu um novo subgrupo com uma deleção dos aminoácidos (Δ 162-163) na hemaglutinina e que se distingue da estirpe vacinal, foi detetado esporadicamente em Portugal.

A avaliação da susceptibilidade dos vírus da gripe aos antivirais inibidores da neuraminidase, revelou que a maioria dos vírus em a circulação continuam susceptíveis aos inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir). Foi detetado um vírus do tipo B/Yamagata que apresentou uma diminuição de susceptibilidade aos inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir). A situação verificada em Portugal é semelhante à observada a nível europeu e mundial ³⁵.

Apresentação de casos de gripe

A percentagem mais elevada de casos de gripe foi verificada nos indivíduos com idade inferior a 15 anos, no entanto devido ao número reduzido de casos estudados nesta faixa etária este dado deverá ser analisado com cautela.

Nos casos de SG analisados na época 2017/2018, a febre, as cefaleias e a tosse foram os sintomas com uma forte associação a casos de gripe.

Os grupos de risco para a infeção pelo vírus da gripe, incluindo as mulheres grávidas e os doentes crónicos, foram alvo de análise.

No grupo das grávidas o vírus da gripe foi detetado em 50,0% dos SG, proporção idêntica à verificada nas mulheres não grávidas (51,1%). Apenas 2 das grávidas confirmaram a vacinação contra a gripe (2/34). Em 26,5% dos SG foi identificado outro vírus respiratório sendo o rinovírus humano o mais frequente.

Os doentes crónicos são um importante grupo de risco para a gripe, tendo sido reportadas pelo menos uma doença crónica em 37,7% (368/977) casos de SG.

Foi nos doentes com obesidade, diabetes e com doença cardiovascular que a maior proporção de casos de gripe foi confirmada laboratorialmente (39%; 38,9% e 38,8%, respectivamente), seguindo-se dos indivíduos com doença respiratória crónica (36,5%) e imunodeficiência congénita ou adquirida (35,7%).

Vacinação e terapêutica antiviral

A vacina como a principal forma de prevenção da gripe é fortemente recomendada para pessoas com idade igual ou superior a 60 anos, doentes crónicos e imunodeprimidos, grávidas e profissionais de saúde ³⁶. A vacinação antigripal tinha sido administrada em 17,1% dos casos notificados, valor idêntico ao observado na época 2016/2017. A administração da vacina foi efetuada entre os meses de setembro/2017 e janeiro/2018. A deteção do vírus da gripe ocorreu em 33,6% dos casos vacinados e sujeitos a diagnóstico laboratorial.

³⁵ Influenza virus characterisation, Surveillance report, July 2018. ECDC, Stockholm, 2018. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-virus-characterisation-july-2018.pdf>

³⁶ Direção-Geral da Saúde [internet]. Orientação 016/2014 de 24/09/2013: Vacinação contra a gripe com a vacina trivalente para a época 2014/2015. [acedido 05 Agosto de 2015]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0162014-de-24092014.aspx>

Foram considerados vacinados e imunizados 124 indivíduos, em 33,1% destes casos foi confirmada a infeção pelo vírus da gripe. A maior percentagem de falhas da vacina ocorreu no grupo etário dos 45 aos 64 anos (39,5%).

A confirmação de gripe em indivíduos vacinados poderá estar relacionada com uma moderada efetividade da vacina antigripal ³⁷.

A informação relativa à terapêutica antiviral foi indicada 47,6% dos casos de SG notificados, proporção muito inferior ao verificado no ano passado. Os antivirais foram prescritos a 16% dos doentes (77/465), tendo sido confirmada a infeção pelo vírus da gripe em 39% (30/77) destes casos. A prescrição dos antivirais está indicada para os grupos de risco como os doentes crónicos que representaram 56,4% (551/977) dos SG notificados. Desta forma a utilização dos antivirais é muito reduzida face às indicações e orientações da DGS ³⁸.

Vírus respiratórios

A pesquisa de outros vírus respiratórios nos casos de SG negativos para o vírus da gripe, veio revelar a circulação e o envolvimento de outros agentes virais respiratórios em casos de SG. Os vírus respiratórios foram detetados durante todo o período de vigilância da gripe, entre a semana 38/2017 e a semana 7/2018. O rinovírus (50%), o coronavírus humano (24%) e o RSV (10%) foram os mais frequentemente detetados.

A deteção de vírus respiratórios atingiu proporções mais elevadas nas crianças até aos 4 anos (87%) e entre os 5-14 anos (72%) de idade. O rinovírus foi o mais frequente nos adultos com 65 e mais anos, o RSV o mais detetado nas crianças dos 0 aos 4 anos. O metapneumovírus foi detetado com maior frequência nos adultos entre os 45-64 anos. O coronavírus e o vírus parainfluenza foram identificados em maior proporção no grupo dos adultos com 65 e mais anos. As infeções mistas foram detetadas com maior frequência entre as crianças até aos 4 anos.

Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe

A Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, efetuou o diagnóstico da gripe em 13885 casos de infeção respiratória sendo o vírus influenza detetado em 3722 destes casos. Em 55% dos casos de gripe foi detetado o vírus influenza B. Os vírus da gripe A(H3), A(H1)pdm09 e A (não subtipado) foram detetados em 14%, 12% e 19%, respectivamente. A frequência dos vírus do tipo A foi mais elevada na Rede Hospitalar relativamente ao detetado nos cuidados de saúde primários (Rede Médicos-Sentinela/EuroEva e Serviços de Urgência/Obstetrícia). Foi nas crianças, entre 5 e 14 anos que se detetou uma maior percentagem de casos de gripe, seguidos do grupo etário dos 15-44 e dos 45-64 anos

³⁷ Verónica Gómez, Raquel Guiomar, Ana Paula Rodrigues et al. Influenza vaccine effectiveness in Portugal : season 2015/2016 report. National Health Institute Doutor Ricardo Jorge, 2015. - 48 p. ISBN (ebook): 978-989-8794-24-6. Lisbon, Setembro, 2016

³⁸ Orientação n.º 007/2015 de 26/01/2015 atualizada 03/12/2015. Terapêutica e quimioprofilaxia da gripe sazonal. Disponível em www.dgs.pt. (<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0072015-de-26012015.aspx>)

Foi também nos doentes mais velhos (≥ 65 anos) que se verificou a maior taxa de internamento hospitalar e em unidades de cuidados intensivos.

Em 1909 casos de infeção respiratória foram identificados outros vírus respiratórios sendo o RSV, os picornavírus (hRV, hEV e hPeV) e os hMPV os mais frequentes e em co-circulação com o vírus da gripe. A grande maioria destes casos foi identificada nas crianças com idade inferior a 4 anos. Foram registadas infeções por dois ou mais agentes virais e/ou bacterianos num numero considerável de casos (12%), necessitando estes de investigação mais aprofundada, nomeadamente na sua associação com a severidade da doença.

Monitorização da mortalidade

Durante a época de gripe 2017/2018 o número de óbitos por todas as causas esteve acima do esperado entre as semanas 52/2017 e 9/2018. Durante este período estima-se um excesso de 3.714 óbitos em relação ao esperado, o que corresponde a uma taxa de 36 óbitos por cada 100.000 habitantes e a um excesso relativo de 15%. O excesso de óbitos foi observado nas regiões de saúde Centro, Norte, e Lisboa e Vale do Tejo, bem como para ambos os sexos, a partir dos 65 anos.

O período em que se verificou o excesso de mortalidade coincidiu com o período epidémico da gripe e com meses em que se registaram temperaturas extremamente baixas. Estratificando entre os dois eventos, estima-se que

3.697 óbitos possam ser atribuíveis à epidemia de gripe sazonal e 50 à vaga de frio. Consideramos que este ano, a mortalidade atribuível às temperaturas extremas possa estar subestimada, dado que a maioria dos óbitos não explicada por este modelo é coincidente com o período de baixas temperaturas ocorrido em fevereiro (Figuras 4 e 5).

Gripe em UCI

Na época 2017/2018, o valor máximo da proporção de casos de gripe admitidos em UCI foi o mais baixo registado desde o início da vigilância da gripe em UCI. Foi atingido na semana 01 de 2018, mais precocemente do que nas épocas anteriores, à exceção de 2016-2017, em que ocorreu na semana 52 de 2016.

Nesta época, co-circularam em proporções semelhantes os vírus influenza A(53,1%) e B(46,4%). Foram subtipadas apenas 32,5% das amostras, tendo sido identificado o subtipo A(H1N1) em 76,5%, o A(H3N2) em 20,6%, o B Yamagata em 1,5% e o B Victoria em 1,5%.

A curva epidémica desta época é semelhante à de 2015-2016, o que poderá ser parcialmente explicado pela elevada prevalência do A(H1N1) em ambas as épocas (100% e 76,5%, respetivamente).

Mais de metade dos doentes (56%) tinha idade superior a 65 anos, 88% eram doentes crónicos, tendo 44% patologia cardiovascular, 33% diabéticos e 32% DPOC.

Estima-se que a vacina contra a gripe previna anualmente milhares de casos e hospita-

lizações^{39, 40}. No entanto, a efetividade da vacina nesta época foi moderada na população em geral (64%; IC95% - 22,9 a 82,9%)⁴¹. Nos grupos-alvo da vacinação contra a gripe, a efetividade foi igualmente moderada (66,6%; IC95% - 24,8% a 85,2%). Na Europa, resultados provisórios de 5 estudos apontam para uma efetividade moderada de 25 a 52%⁴², em todos os grupos etários.

Neste estudo, a proporção de vacinados contra a gripe sazonal foi de 14%, menos de metade do observado na época anterior. Sabe-se que todos os doentes vacinados tinham doença crónica. No entanto, dos 117 doentes com 65 e mais anos e dos 161 com doença crónica, grupos elegíveis para vacinação segundo recomendações da DGS⁴³, apenas 13 estavam vacinados contra a gripe sazonal. Verificou-se, ainda, que dos 47 doentes falecidos, apenas 3(6%) estavam vacinados contra a gripe. Seria desejável o cumprimento das recomendações referidas.

Foi prescrito oseltamivir⁴⁴ a 92% dos doentes, valor semelhante ao da época anterior (90%). Reforça-se a importância do cumprimento das orientações existentes³⁹.

Verificou-se que 74% dos doentes foi submetida a ventilação mecânica invasiva e 8% teve suporte de ECMO, valor superior ao verificado na época anterior (3%).

Até ao final do dia seguinte à admissão em UCI foi confirmado o diagnóstico laboratorial de gripe em 70% dos casos, 52% dos quais no próprio dia da admissão (valores inferiores aos da época anterior - 88% e 60%, respetivamente). Considerando que, previamente à admissão em UCI, tinham sido confirmados 21% dos casos, pode dizer-se que, até ao final do dia seguinte, era conhecido o diagnóstico de gripe em 91% dos casos, permitindo a rápida implementação de medidas terapêuticas.

Apesar de se saber que o A(H3N2) atinge maioritariamente as pessoas com 65 e mais anos, a análise dos dados das épocas entre 2012/2013 e 2017/2018 deve ter em conta a proporção de amostras subtipadas e a prevalência do vírus. De facto, em 2014/2015, 2016/2017 e 2017/2018, aquele grupo etário foi o mais atingido (2014/2015, 55,9%; 2016/2017, 75,4%; e 2017/2018, 56,0%), épocas em que o subtipo A(H3N2) circulou em proporção superior a 20% (2014/2015, 29,4%; 2016/2017, 98,2%; e 2017/2018, 20,6%).

³⁹ Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshkar-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 2018 jul 13). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=1758749>

⁴⁰ Neuzil KM. Influenza vaccination in 2013-2014; achieving 100% participation. *JAMA* 2013; 310:1681-2. (consultado 2018 jul 13). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=1758725>

⁴¹ Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Influenza Vaccine Effectiveness in Portugal. Season 2017-18 Report. Lisboa; 2017.

⁴² Rondy M, Kissling E, Emborg H, Gherasim A, Pebody R, Trebbien R, Pozo F, Larrauri A, McMenamin J, Valenciano M, I-MOVE/I-MOVE+ group - Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro Surveill*. 2018 Mar 1; 23(9): 18-00086. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00086 (consultado 2018 jul 13). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00086>

⁴³ Orientação n° 018/2017 de 26/09/2017. Vacinação contra a gripe. Época 2017/2018. (consultado 2018 jul 13). Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0182017-de-26092017.aspx>

⁴⁴ 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 2018 jul 13). Disponível em: http://jac.oxfordjournals.org/content/65/suppl_2/ii11.full

No entanto, a subtipagem de amostras apresentou os valores mais baixos de todas as épocas (2014/2015, 36,6%; 2016/2017, 50%; e 2017/2018, 32,5%), o que não permite afirmar que esse subtipo tenha circulado, efetivamente, com maior prevalência, afetando particularmente o grupo etário dos 65 e mais anos. Nas épocas em que a proporção das amostras subtipadas foi mais elevada (2012/2013, 80%; 2013/2014, 92,5%; e 2015/2016, 90,3%), foram afetados menos de 30% dos indivíduos com 65 e mais anos, coincidindo com baixa prevalência do A(H3N2), inferior a 10% (2012/2013, 1,3%; 2013/2014, 10,1%; 2015/2016, não circulou) e com a elevada prevalência do subtipo A(H1N1), superior a (2012/2013, 96,1%; 2013/2014, 89,9%; 2015/2016, 100%).

A taxa de letalidade para todas as idades foi estimada em 26%, valor semelhante ao das três épocas anteriores. Verificou-se que o grupo etário mais afetado foi o dos indivíduos com idade compreendida entre 55 e 74 anos (53%). Este facto pode ser parcialmente explicado pelo facto do A(H1N1) ter circulado com prevalência três vezes superior à do A(H3N2), Historicamente, sabe-se que a morbidade e letalidade do A(H3N2) é maior nos indivíduos com 65 e mais anos ⁴⁵, como se registou na época 2016/2016, estando o subtipo A(H1N1) associado, desde a

pandemia de 2009, a maior letalidade em indivíduos mais jovens ⁴⁶.

Note-se que esta estimativa se refere a óbitos verificados apenas durante a hospitalização em UCI, não incluindo aqueles que possam ter ocorrido após a alta para outros serviços ou enfermarias. Salienta-se, ainda, 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.

⁴⁵ Nunes, B. et al. Excess Mortality Associated with Influenza Epidemics in Portugal, 1980 to 2004. (consultado 2018 jul 13). Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020661>

⁴⁶ Lemaitre M, Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 162. (consultado 2018 ago 21). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896934/>



Comentário final



Todos os Sistemas de Vigilância devem obter e disponibilizar informações o mais precisas possível, de modo a poderem contribuir para a aplicação de medidas de controlo. No entanto, estas informações apresentam, por vezes, limitações, que deverão ser identificadas, para a adequada interpretação dos resultados. Nas componentes do PNVG, reconhecem-se as limitações nos dados e nas estimativas obtidas na Rede MS encontram-se relacionadas com três aspetos principais:

- Impossibilidade atual de seleção da população em observação como uma amostra representativa da população portuguesa;
- Características específicas dos numeradores que se podem traduzir em subnotificações ou sobrenotificações de casos de SG;
- Características específicas dos denominadores, especialmente associadas às modificações não identificadas da composição das listas de utentes dos médicos da Rede.

A integração de diversas fontes de informação no PNVG constitui uma forma de ultrapassar as limitações acima identificadas constituindo assim um contributo importante para o conhecimento clínico e epidemiológico desta infeção respiratória. No caso dos SU, embora a sua inclusão tenha permitido uma melhor caracterização dos casos de SG, o facto de se tratar de uma amostra de conveniência, imprescindível para os objetivos do Programa de Vigilância, implica que seja necessário proceder à análise

dos dados com as precauções daí decorrentes.

O constante aperfeiçoamento do Sistema de Vigilância, resultante do empenho de todos os seus intervenientes, tem contribuído para uma melhor caracterização das epidemias de Gripe que ocorrem no nosso país.

Para tal são complementares a este PNVG a componente de vigilância da gripe em unidades de cuidados intensivos, coordenada pela DGS e a RPLDG tendo como objetivo comum a caracterização, de forma mais completa, da epidemiologia da gripe cujos resultados são publicados semanalmente no *Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe* ⁴⁷.

Assim através desta integração o PNVG permitiu descrever de um modo adequado a atividade gripal em Portugal na época de 2017/2018 assim como outras infeções respiratórias superiores relevantes.

⁴⁷ Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge [internet]. Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe [acedido 8 setembro 2015]. Disponível em: <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/Epidemiologia/Paginas/ActividadeGripal.aspx>



Anexos



Anexo 1. Informação suplementar

1.1. Definição de epidemia de gripe e dos indicadores de atividade gripal, período de vigilância e variáveis estudadas

Epidemia de gripe

Para a análise das epidemias de Gripe é utilizada uma área de atividade basal (definida pela linha de base e pelo respectivo limite superior do intervalo de confiança a 95%), a qual permite (1) comparar as epidemias anuais em função da sua intensidade e duração, (2) definir períodos epidémicos e (3) determinar o impacto dessas epidemias na comunidade. A linha de base foi obtida por suavização da distribuição das médias semanais (semanas 40 a 20) das taxas de incidência inferiores a 50 casos por 100 000 habitantes, Este valor limite ($50/10^5$) foi estabelecido pela relação entre a frequência da distribuição semanal das taxas de incidência durante 10 anos e a análise da média dos vírus detetados no mesmo intervalo de tempo^{48, 49}.

Indicadores de atividade gripal

A intensidade da atividade gripal é definida com base em toda a informação de vigilância recolhida através das várias fontes de dados e é avaliada tendo em consideração a informação histórica nacional sobre a Gripe (incluindo estimativas semanais da taxa de incidência de síndrome gripal e do seu posicionamento relativo

à área de atividade basal, e número e tipo de vírus influenza detetados em circulação)⁵⁰.

Neste contexto, são considerados os seguintes indicadores de intensidade de atividade gripal:

Baixa – taxa de incidência abaixo ou na área de atividade basal;

Moderada – nível usual de atividade gripal associado à presença de vírus influenza e correspondendo a uma taxa de incidência provisória de Síndrome Gripal inferior ou igual a $120/10^5$;

Alta – nível elevado de atividade gripal associado à presença de vírus influenza e correspondendo a uma taxa de incidência provisória de Síndrome Gripal superior a $120/10^5$.

Indicadores de Dispersão Geográfica da Gripe

As limitações que existem em termos de interpretação da distribuição geográfica da ocorrência de casos de doença na população em observação, inerentes à especificidade do PNVG, impõem toda a cautela na aplicação dos conceitos de distribuição geográfica que a seguir se descrevem:

Ausência de atividade gripal – Pode haver notificação de casos de Síndrome Gripal mas a taxa de incidência permanece abaixo ou na área de atividade basal, não havendo a confirmação laboratorial da presença do vírus influenza;

⁴⁸ Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge [internet]. Médicos-Sentinela. O que se fez em 2007, [acedido 2 abril 2012]. Disponível em: http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/Relat%C3%B3rioMS_21_2007.PDF

⁴⁹ Rebelo-de-Andrade H. Aspectos epidemiológicos e virológicos da gripe em Portugal. Desenvolvimento de um sistema de vigilância [dissertação]. [Lisboa]: Universidade de Lisboa; 2001.

⁵⁰ European Centre for Disease Prevention and Control [internet]. Weekly Influenza surveillance Overview (WISO). [acedido 2 abril 2012]. Disponível em: http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/influenza/Pages/weekly_influenza_surveillance_overview.aspx

Atividade gripal esporádica – Casos isolados, confirmados laboratorialmente, de infeção por vírus influenza, associados a uma taxa de incidência que permanece abaixo ou na área de atividade basal;

Atividade gripal localizada (surto locais) – Casos agregados, no espaço e no tempo, de infeção por vírus influenza confirmados laboratorialmente, Atividade gripal localizada em áreas delimitadas e/ou instituições (escolas, lares, etc), permanecendo a taxa de incidência abaixo ou na área de atividade basal;

Atividade gripal regional – Casos de infeção por vírus influenza confirmados laboratorialmente em uma ou mais regiões do território Nacional cuja população somada represente menos de 50% da população nacional, associados a uma taxa de incidência acima da área de atividade basal. Em algumas regiões a taxa de incidência pode manter-se abaixo da área de atividade basal.

Atividade gripal disseminada – Casos de infeção por vírus influenza confirmados laboratorialmente em várias regiões do território nacional cuja população represente mais de 50% da população nacional, associados a uma taxa de incidência acima da área de atividade basal.

Definição do Período de Vigilância

A avaliação temporal da ocorrência de casos é realizada semanalmente, Considera-se que as semanas se iniciam à Segunda e terminam ao Domingo, conforme convencionado pelo ECDC para a vigilância desta infeção.

O programa de Vigilância Integrada do PNVG inicia-se, normalmente, em setembro (semana 40) de um ano e decorre até final de maio (semana 20) do ano seguinte. Para a época descrita neste relatório consideraram-se os casos notificados entre as semanas 39/2012 e 20/2013.

Variáveis Estudadas

Identificam-se como variáveis de estudo:

- Idade e género;
- Região de Saúde em que o caso de SG foi notificado;
- Sintomas e/ou sinais presentes no momento do diagnóstico de SG (considerados para a definição de caso de Síndrome Gripal; foi também considerada a presença de calafrios/arrepios e o contacto com outro doente com gripe);
- Semana de início dos sintomas ou sinais;
- Caracterização laboratorial (colheita de exsudado da nasofaringe para confirmação de presença viral e caracterização do vírus);
- Administração da vacina antigripal;
- Tipo de terapêutica antiviral.

1.2. Aspetos Metodológicos Específicos da Vigilância na Rede Médicos-Sentinela

A caracterização de Síndrome Gripal no âmbito da rede de MS é descrita pelo indicador taxas de incidência semanais.

Para o seu cálculo consideram-se apenas os casos de Síndrome Gripal que apresentem seis ou mais dos seguintes sinais/sintomas:

- Início súbito dos sintomas ≤ 12 h;
- Tosse;
- Arrepios;
- Febre ($\geq 37^{\circ}\text{C}$);
- Debilidade/prostração;
- Mialgias/dores generalizadas;
- Inflamação da mucosa nasofaríngea sem outros sinais respiratórios;
- Contacto com doente com Gripe.

Note-se que estes casos correspondem a casos de Gripe segundo o critério clínico adoptado pela Classificação Internacional de Problemas de Saúde em Cuidados Primários (ICPC-2)⁵¹.

Para a estimativa destas taxas utilizam-se ainda as duas seguintes variáveis:

População sob observação efetiva (PSOE) – corresponde ao somatório de utentes inscritos nas listas de utentes dos médicos ativos em cada semana do período de vigilância (ver anexos).

Médicos ativos – são todos os médicos que, na semana considerada, enviaram pelo menos uma notificação ou declararam, expressamente, não terem detetado a ocorrência de casos (de facto, há todas as semanas um certo número de médicos que não está em atividade, devido a doença, férias, formação, etc).

Cálculo da PSOE

Numa dada semana t , a população sob observação efetiva é calculada por:

$$PSOE_t = \sum_{m=1}^M n_m I_m(t)$$

Onde:

M é o número total de médicos

n_m - número de utentes inscritos na lista do médico m ($m=1, \dots, M$), e

$$I_m(t) = \begin{cases} 1 & \text{se o médico } m \text{ estiver ativo na semana } t \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases}$$

é o indicador de atividade do médico m na semana t .

Para um dado ano, a população sob observação, utilizada como denominador no cálculo da taxa de incidência, representa o valor médio das PSOE nas 52 semanas do ano:

$$PSOE_{ano} = \sum_{t=1}^{52} PSOE_t / 52$$

As taxas de incidência na população geral e por grupo etário são calculadas e reportadas semanalmente à quarta-feira pelo Departamento de Epidemiologia para o sistema TESSy no âmbito da rede EISN, e à quinta-feira a nível nacional no *Boletim de Vigilância Epidemiológica de Síndrome Gripal*, divulgado no website do Instituto Nacional de Saúde, acessível no endereço www.insa.pt.

⁵¹ WONCA. Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários: ICPC-2, 2ª Edição, APMCG – Departamento editorial, 1999. Lisboa

1.3. Tratamento e análise dos dados

Os dados recolhidos e registados nos instrumentos de notação foram inseridos em suporte informático tendo as bases de dados sido submetidas a um processo de validação de congruência de dados.

Para a caracterização de Síndrome Gripal e da Gripe:

- Efetuou-se a análise estatística descritiva univariada e bivariada dos dados, sendo apresentadas as frequências relativas, em forma de percentagem, para cada nível das variáveis de desagregação;
- Estimaram-se as taxas de incidência com base nos casos de Síndrome Gripal notificados na rede de MS.
- Testaram-se hipóteses de associação entre Gripe e os sinais e sintomas referidos. Para esse efeito calcularam-se as *odd ratios* de cada um dos sinais/sintomas entre os casos de gripe e os casos de síndrome gripal negativos. Foram calculadas *odd ratios* brutas por regressão logística e os respetivos intervalos de confiança a 95%;

Todos os resultados apresentados foram obtidos com a folha de cálculo Excel e o package de programas estatísticos STAT 11 SE.

Anexo 2

Quadro I – Lista dos Médicos e das Unidades de Saúde participantes no PNVG no contexto da Rede Médicos-Sentinela, na época 2017/2018. Nomes a negrito indicam participantes que efetivamente reportaram informação durante a época; (*) indicam participantes que além das notificações clínicas de Síndrome Gripal efetuaram a recolha de exsudados para análise laboratorial.

Região de Saúde	Médicos-Sentinela	Unidade de Saúde
Norte	Diana Brigas (*)	CS Stª Maria da Feira - USF Fiães
	Helena Ferreira	C.S. Barcelos - USF Santo António
	Artur Freitas	CS Braga - USF Maxi Saude
	Iva Lopes	CS Macedo de Cavaleiros
	Ana E. Fuertes Marcos; Ana S. Gonçalves Freitas (*)	UCSP Mirandela II
	Berto Moreira Ferreira Gomes	USF Baltar
	Ana Sofia Brandão Oliveira Gomes (*)	USF Gaia
	Sérgio António Sousa Vieira (*)	USF Além d'Ouro
	Maria Elvira Pinto Costa Silva	USF Arco do Prado - CS Barão do Corvo
	José Armando Baptista Pereira (*)	USF Baltar
	Ana Laura Sousa Esperança; Carla Martins (*)	USF Mais Saúde - CS Ponte de Lima
	Ricardo Vieira da Silva (*)	USF Gil Eanes - CS Viana do Castelo
	Joaquim Baptista da Fonseca (*)	CS Sta. Marta de Penaguião
	Maria da Conceição Fraga Costa	CS Peso da Régua
	João Horácio Medeiros (*)	USF Fénix
	João Fonseca; Mafalda Morais (*)	USF Nova Mateus
	Maria de Fátima Amorim	UCSP Soares dos Reis
	Rui Jorge Oliveira	CS Pinhel
	Alzira Florinda Alves Gomes	ACES Grande Porto VII - Gaia
	Bruno Melo	ACES Cávado I - Braga
	Carminda Carvalho	ACES Douro I - Marão e Douro Norte
	Catarina Ferreira	ACES Douro I - Marão e Douro Norte
	Helena Cabral	ACES Grande Porto III - Maia/Valongo
	Isabela Chorão	ACES Grande Porto V - Porto Ocidental
	Joana Castanheira	ACES Cávado III - Barcelos/Esposende
	Joana Pontes	ACES Maia/Valongo
	Jorge Cruz	Unidade Local de Saúde do Nordeste, EPE
	Margarida Moreira	ACES Cávado III - Barcelos/Esposende
	Paula Neves	ACES Douro I - Marão e Douro Norte
	Tiago Vilarinho	ACES Espinho/Gaia
	Maria Manuela Moreira Sucena Mira (*)	CS Águeda - Ext. Aguada de Cima
	Ana Maria da Conceição Ernesto	CS Mealhada
	Suzie Ferreira da Silva Leandro	USF Famílias
	Marília José Pereira Diogo	USF Barrinha - CS Ovar
	Vera Costa; Rita Mendes (*)	USF S. João
	Maria Manuel Cunha (*)	USF Salinas
Maria Fernanda Martins Amaral Gama	CS S. Miguel	
Aldora Firmo	USF Vitasaurium - CS Soure Cruz Nova	
Rui Nogueira; Joana Tavares (*)	CS Norton de Matos	
Maria Helena Sequeira; Raquel Magalhães	CS Tábua - UCSP Tábua	
Ângela Fernando Santos Neves (*)	USF Araceti	
Cristina Gaspar (*)	UCSP Soure - Pólo Vinha da Rainha (CS Soure)	
Ana Maria Rodrigues Barros (*)	CS Dr. Gorjão Henriques - USF Cidade do Lis	

Continua →

Região de Saúde	Médicos-Sentinela	Unidade de Saúde
Centro	Maria Teresa Ministro Esteves (*)	USF Grão Vasco
	Lia Martins Ferreira Cardoso (*)	USF Alves Martins
	Elisa Maria Bento da Guia	UCSF Moimenta da Beira - CS Moimenta da Beira
	Sara Marques (*)	CS Tondela - UCSP Tomaz Ribeiro
	Nuno Pina (*)	USF Rio Dão
	Lisete Marina Aires da Silva	USF Porto de Mós
	Raquel Magalhães	SC Sertã - Ext. Cernache
	Ana Rita Pereira	ACES Baixo Vouga
	Diogo Anes	ACES Baixo Mondego
	Isabel Tomás	ACES Baixo Vouga
	Joana Carvalho	ACES Baixo Mondego
	Liliana Mendes	ACES Dão Lafões
	Miguel Martins dos Santos	ULS Guarda
	Nuno Sales Craveiro	ACES Dão Lafões
Raquel Magalhães	ACES Pinhal Interior Sul	
Lisboa e Vale do Tejo	Olga Maria Correia Xavier da Rocha	USF Emergir
	Maria Teresa Libório	USF S. Julião
	Vera Gaspar Costa (*)	USF Monte da Lua
	Paulo José Mendes Goucha Jorge	USF Gerações - CS Benfica
	Daniel Pinto	USF S. Julião - CS Oeiras
	Iwona Tomczak (*)	UCSP Alvalade
	Joana Magalhães	UCSP Buraca
	Sara Ferreira	USF Sete Colinas - CS Penha de França
	Guilherme Ferreira	USF Monte Pedral
	Cecília Louise Shinn	USF Travessa da Saúde- CS Sacavém
	Daniela Sá	USF Ouriceira
	Carlos Manuel Príncipe Ceia	CS Coruche
	Pedro Pacheco	USF Cova da Piedade
	Claudia Penedo	USF Emergir - LVT
	Ana Dantas	ACES Cascais
	Ana Matias	ACES Almada-Seixal
	Ana Paes de Vasconcellos	ACES Cascais
	Arturas Slidziauskas	ACES Lisboa Central
	Catarina Bernardes	ACES Almada-Seixal
	Cátia Cerqueira	ACES Almada-Seixal
	Cátia Valente	ACES Almada-Seixal
	Célia Santos	ACES Almada-Seixal
	Cláudia Estêvão	ACES Almada-Seixal
	Daniel Pinto	ACES Lisboa Ocidental e Oeiras
	Fátima Cruz	ACES Loures Odivelas
	Filomena Maria Lima Monteiro	ACES Loures/Odivelas
	Gustavo Trindade Coelho	ACES Almada-Seixal
	Isabel Maria Festas Alves Pratas	ACES Amadora
	Joana Oliveira	ACES Almada-Seixal
	Joana Pereira da Silva	ACES Almada-Seixal
	Patrícia Teixeira	ACES Almada-Seixal
	Rita Carvalho	ACES Médio Tejo
	Rita Viegas	ACES Almada-Seixal
	Sandra Lopes	ACES Almada-Seixal
Sara Azevedo	ACES Lezíria	
Tiago Oliveira	ACES Almada-Seixal	
Vanda Pereira	ACES Oeste Sul	
Vanessa Antunes	ACES Oeste Sul	
Vera Lúcia Morais Martins	ACES Lisboa Central	

Continua →

Região de Saúde	Médicos-Sentinela	Unidade de Saúde
Alentejo	João Adélio Trocado Moreira (*) Rui Pereira Alves Brás (*) Isabel Taveira Pinto Graça Pacheco Coito	CS Avis CS Castelo de Vide CS Ponte de Sôr CS Grândola
Algarve	Maria José Salgueiro Carmo (*)	CS Vila Real de Sto. António
Açores	Ana Marques	US Água de Pau, CS Ponta Delgada
Madeira	Maria Filomena Mina Henriques Marília Vasconcelos Jardim Fernandes	CS Sto. António da Serra RA Madeira

Anexo 3

Quadro II – Lista dos Médicos e Unidade de Saúde participantes no PNVG, no contexto do Projeto EuroEVA, na época 2017/2018. Nomes a negrito indicam participantes que efetivamente notificaram casos e recolheram exsudados da nasofaringe para análise laboratorial; (*) indicam participantes pertencentes à Rede Médicos-Sentinela.

Região de Saúde	Médico participante	Unidade de Saúde
Norte	Helena Ferreira (*)	C.S. Barcelos - USF Santo António
	Artur Freitas (*)	USF Maxi Saúde
	Iva Patrícia Lopes (*)	CS Macedo de Cavaleiros
	Ana E. Fuertes Marcos; Ana S. Gonçalves Freitas (*)	UCSP Mirandela II
	António José Da Silva Valente	ULS Nordeste - Unidade Santa Maria 1
	Berto Moreira Ferreira Gomes (*)	USF Baltar
	Ana Sofia Brandão Oliveira Gomes (*)	USF Gaia
	Sérgio Vieira (*)	USF Além D' Ouro - CS dos Carvalhos
	Maria Elvira Pinto Costa Silva (*)	USF Arco do Prado - CS Barão do Corvo
	Maria de Fátima Amorim	UCSP de Soares dos Reis
	Isabel Melo	USF Anta ACES Grande Porto VIII - Espinho/Gaia
	José Armando Baptista Pereira (*)	USF Baltar
	Ana Laura Sousa Esperança; Carla Martins (*)	USF Vale do Lima - CS Ponte de Lima
	Ricardo Vieira da Silva (*)	USF Gil Eanes - CS Viana do Castelo
Centro	Maria da Conceição Fraga Costa (*)	USF Régua
	João Horácio Medeiros (*)	USF Fénix
	João Fonseca; Mafalda Morais (*)	USF Nova Mateus
	Maria Manuela Moreira Sucena Mira (*)	CS Águeda - Ext. Aguada de Cima
	Ana Maria da Conceição Ernesto (*)	CS Mealhada
	Camila Manuela Dias Pinto (*)	USF Famílias
	Suzie Ferreira da Silva Leandro (*)	USF Famílias
	Vera Costa; Rita Mendes (*)	USF S. João
	Fernando Manuel Oliveira Fardilha	USF Barrinha - CS Ovar
	João Pinheiro	USF Beira - Douro - Polo de Melres
	António Ferreira da Cunha	USF João Semana - CS Ovar
	Pedro Roque	USF Beira - Douro - Polo Rio Mau
	Rui Felipe Maneiras	USF Laços – Pólo de Cortegaça
	Lara Sofia Sutil Saraiva	ACES Baixo Vouga I - CS Águeda - USF ÁGUES+SAÚDE
Rita Xavier	USF Beira - Douro - Polo de Melres	
Mafalda Sofia Ferreira Gonçalves	USF Anta	
Maria Fernanda Martins Amaral Gama (*)	CS S. Miguel	
Raquel Magalhães (*)	CS Sertã - Ext. Cernache	
Rui Nogueira; Joana Tavares (*)	CS Norton de Matos	
Maria Helena Sequeira (*)	CS Tábua-UCSP Tábua	
Ângela Fernando Santos Neves (*)	USF Araceti	
Madalena Santos (*)	UCSP Mira	
Cristina Gaspar (*)	UCSP Soure - Pólo Vinha da Rainha (CS Soure)	
Sara Isabel da Costa Pimentel	UCSP Figueira da Foz Sul – Extensão da Marinha das Ondas	
Ana Maria Rodrigues Barros (*)	CS Dr. Gorrão Henriques - USF Cidade do Lis	
Lisete Marina Aires da Silva (*)	USF Porto de Mós	
Maria Manuel Marques Açafão	CS Doutor Arnaldo Sampaio - Ext. Maceira	
José Manuel Gonçalves Silva	CS Pedrógão Grande	
Lia Martins Ferreira Cardoso (*)	USF Alves Martins	
Nuno Pina	USF Rio Dão	
Rui Jorge Oliveira	CS Pinhel	
Maria Filipa Ladeiro	USF Tarouca	

Continua →

Região de Saúde	Médico participante	Unidade de Saúde
Lisboa e Vale do Tejo	Olga Maria Correia Xavier da Rocha (*) Maria Teresa Libório (*) Vera Gaspar Costa (*) Paulo Goucha (*) Daniel Pinto (*) Iwona Tomczak (*) Joana Magalhães (*) Guilherme Ferreira (*) Cecília Louise Shinn (*) Claudia Penedo (*) Sílvia Gonçalves João Lima Gabriel Susana Gomes Corte-Real Carina Freitas Adriana Rubin Lígia Maciel Ana Valadares Miguel Toreiro e Paiva (*) Carlos Manuel Príncipe Ceia (*) Pedro Pacheco (*)	USF Emergir USF S. Julião USF Monte da Lua USF Gerações - CS Benfica USF S. Julião - CS Oeiras UCSP Alvalade UCSP Buraca USF Monte Pedral USF Travessa da Saúde- CS Sacavém USF Emergir USF Monte Pedral USF Oriente USF S. Julião - Centro de Saúde Oeiras USF Tília - CS Sete Rios CS de Lourinhã-USF Dom Jordão USF Cidadela de Cascais UCSP Sete Rios USF Emergir CS Coruche USF Cova da Piedade
Alentejo	Margarida Brito João Adélio Trocado Moreira (*) Isabel Taveira Pinto (*) Graça Pacheco Coito (*) Joaquim Toro Carlos Laginha Joana Fernandes	CS Beja CS Avis CS Ponte de Sôr CS de Grândola CS Santiago do Cacém CS Alcácer do Sal USF Planície
Algarve	Maria José Salgueiro Carmo (*)	CS Vila Real de Stº António
Açores	Vanessa Aguiar Ana Marques Felipe Gradíssimo Ventura	Unidade de Saúde de Água de Pau - CS Ponta Delgada Unidade de Saúde de Água de Pau - CS Ponta Delgada CS Ribeira Grande
Madeira	Maria Filomena Mina Henriques (*)	CS Stº António da Serra

Anexo 4

Quadro III – Lista dos Serviços de Urgência, e de interlocutores nesses serviços, que participaram no PNVG na época 2017/2018, no âmbito da Rede de Serviços de Urgência. Nomes a negrito indicam Unidades de Saúde que efetivamente notificaram casos e enviaram exsudados para análise laboratorial.

Região de Saúde	Unidade de Saúde	Interlocutor
Norte	H Sta. Maria Maior, EPE - Barcelos H Braga - Serviço Urgência US Paulo Orósio - Serv. compl. - ACES Cávado I-Braga Unid. H Famalicão - Serv. Urgência Médico Cirúrgica ACES Cávado - Gerês/Cabreira ACES Cávado III - Barcelos/Esposende USF S.ra da Lapa do ACES Cávado III - Barcelos/Esposende ACES Alto Trás-os-Montes I - Nordeste - CS Miranda do Douro H São João - infecciologia H Sto. António-Serviço de Pneumologia ACES Porto Ocidental ULS Matosinhos CH Tâmega e Sousa, EPE - Unidade P.e Américo (Penafiel) ACES Tâmega III-Vale do Sousa Norte-CS Paços de Ferreira CH Porto - H Sto. António -Secr. do Serv. de urgencia CH Tâmega e Sousa - Hospital São Gonçalo ACES Tâmega II - Vale do Sousa Sul - CS Penafiel CH Vila Nova de Gaia /Espinho - Unidade I Unidade Hospitalar Sto. Tirso - Serv. Urgência Básica USF Faria Guimarães -consulta atendimento complementar CS Castelo de Paiva - SASU Castelo de Paiva CS Paredes- SASU Paredes ACES Douro I-Marão e Douro Norte-UCSP St Mta Penaguião USF Fenix - CS Vila Real II UCSP Mesão Frio	Ana Cristina Ribeiro; Conceição Sousa; António Rocha Jorge Teixeira Cláudia Melo, Júlio Prieto Nuno Cardoso Manuela Azevedo Celina Pontes Ana Meneses; Pedro José Cruz Pereira Albino Armando Martins Parreira Maria José Montanha; Madalena Alves; Sara Ervedosa Ana Claudia Carvalho José Pinheiro Braga Emília Peneda Lídia Alves; Arlindo Cruz; Vasco Soares Rui Lopes Fernando António de F. B. Diniz Pedro Braga Correia de Sá Leuschner Rui Lopes Sérgio Vinagre Margarida Mota Francisco Pereira Eduarda Ferreira; António Festa; Dagoberto Moura David Nelson; Sérgio Vinagre Sérgio Vinagre Maria do Carmo Sousa Pinto João Horácio Medeiros Margarida Fonseca
Centro	H Infante D. Pedro, EPE - Aveiro - Infeciologia USP Murtosa (Edifício Saúde Pública) CS Aveiro - Unidade de Saúde Pública CS Oliveira do Bairro CS Vagos - Unidade de Saúde Pública USP Ovar UCSP Sever do Vouga ACES Pinhal Interior Sul - CS Proença-a-Nova CH Cova da Beira, EPE - H Pêro da Covilhã CH Coimbra, EPE - Hospital Geral, Serviço Pneumologia B CH e Universitário Coimbra-HUC Serviço Urgência CH e Universitário Coimbra-Hospital Geral-Serviço Urgência CH e Universitário Coimbra-Maternidade Bissaya Barreto CH e Universitário Coimbra-Hospital Pediátrico ULS Guarda, EPE - H Sousa Martins CH Leiria - H Sto. André, EPE - Urgência Geral CH Leiria - H Sto. André, EPE - Urgência Pediátrica H Caldas da Rainha - Serviço urgência	Filomena Freitas Adellaide Lalanda; Rosa Ferreira; Catarina Sousa Marques; Catarina Sebe; Carina Pereira Ana Lúcia Oliveira; Dulce Seabra; Pedro Damião Fernando Martins; Manuela Ferreira Judite Matias; Anabela Resende; Luís Teixeira; André Cardoso Filipa Quinteiros; Cristina Lamarão; Paula Viana Tânia Silva; Isabel Teixeira Jorge Pintado Alves Ricardo Costa; Rita Torrão Filipa Costa Isabel Fonseca Andrea Salgueiro ; Maria João Frade Isabel Santos Silva Fernanda Rodrigues; Ana Brett Ana Paula Gonçalves Alcina Ponte José Robalo Cristina Teotónio

Continua →

Região de Saúde	Unidade de Saúde	Interlocutor
Lisboa e Vale do Tejo	<p>CH Oeste-H Torres Vedras</p> <p>ACES Lisboa Norte - UCSP Sete Rios</p> <p>CH Lisboa Norte - H Sta. Maria, Urgência Geral</p> <p>CH Lisboa Central-H Estefânia-Lab P Clín (microbiologia)</p> <p>Hospital São José - Direção de Serviço de Urgência</p> <p>CS Oeiras URAP- Análises Clínicas e Saúde Pública</p> <p>CH Lisboa Ocidental, EPE - H São Francisco Xavier</p> <p>H Vila Franca de Xira- Serv urg /Lab. Patologia Clínica</p> <p>CATUS Moscavide - Unidade de Saúde de Moscavide</p> <p>USF Vale de Sorraia - CS Coruche</p> <p>USF Alma Mater - CS Reboleira</p> <p>USF Arco Iris - CS Amadora</p> <p>H Beatriz Ângelo - Serviço de Urgência Geral</p> <p>H Beatriz Ângelo - Serv Urg Pediátrica</p> <p>UCSP Buraca</p> <p>H Cascais - Serviço de Urgência</p> <p>USF Conde da Lousã - CS Damaia</p> <p>ACES Cascais - Unidade Saúde Pública Amélia Leitão</p> <p>CH Vila Franca de Xira</p> <p>H Fernando Fonseca - Serviço de Urgência</p> <p>USF Locomotiva Entroncamento - CS Entroncamento</p> <p>H Torres Novas; H Tomar e H Abrantes</p> <p>CH Setúbal, EPE - H São Bernardo-Urgência geral</p> <p>C.H.Barreiro Montijo, E.P.E.- Pediatria e Urg Pediátrica</p> <p>ACES Arco Ribeirinho</p> <p>ACES Arco Ribeirinho</p> <p>ACES Arco Ribeirinho</p> <p>ACES Arco Ribeirinho</p> <p>ACES Arco Ribeirinho</p> <p>ACES Arco Ribeirinho</p> <p>ACES Arco Ribeirinho</p> <p>ACES Arco Ribeirinho</p> <p>C.H.Barreiro Montijo, E.P.E.- Urgência Geral</p>	<p>João Miguel Martins</p> <p>Hélder Pinto; Matilde Santos</p> <p>Maria Jesus Morgado</p> <p>Mário Coelho; Maria João Brito</p> <p>Elsa Filipe; Philip Fortuna</p> <p>Sara Martins</p> <p>Ludovina Castelo , Ana Ramos</p> <p>Tiago Carvalho</p> <p>Fernanda Costa</p> <p>Carlos Ceia</p> <p>António Mesquita</p> <p>Ricardo Cunha; Ema Resende</p> <p>Edite Morais</p> <p>Sofia Costa Lima</p> <p>Lígia Silva; Joana Magalhães</p> <p>Ana Galiano</p> <p>Manuela Lopes; Helena Martins</p> <p>Ana Paes Vasconcellos</p> <p>Ana Cristina Rodrigues</p> <p>Sofia Lourenço; Nuno Falcato</p> <p>Marta Antunes; Sandra Pinto</p> <p>Carlos Diogo Cortes</p> <p>Victor Augusto; Ilda Roque</p> <p>Dulce Machado</p> <p>Joana Alexandra Caseiro Lobato</p> <p>Cristina Bocancea; Filipa Pimenta</p> <p>Pedro Filipe Ramiro Moreira</p> <p>Vanessa Lourenço</p> <p>Claudia Yamile Romero Salazar</p> <p>Joana Veiga Coelho</p> <p>Acácio Alberto da Silva Diogo</p> <p>Francelino José Gomes Ferreira; Ana Paula Pona</p>
Alentejo	<p>Serv Urgência Avançada de Castro Verde</p> <p>CS Beja</p> <p>H José Joaquim Fernandes - Serviço urgência</p> <p>ACES Alentejo Central I - UCSP Estremoz</p> <p>ACES Alentejo Central I - UCSP Estremoz</p> <p>USF REMO - CS Reguengos de Monsaraz</p> <p>ACES Alentejo Central II - UCSP Montemor-o-Novo</p> <p>UCSP Vendas Novas</p> <p>ACES Caia - CS Avis</p> <p>ULS Norte Alentejano- CS Ponte de Sôr</p> <p>H Litoral Alentejano - Serviço Urgência</p> <p>CS Odemira – SUB de Odemira</p> <p>CS Alcácer do Sal</p>	<p>João Libânio</p> <p>Maria Margarida Carvalho de Brito Rosa</p> <p>Vera de Fátima David Cesário; Rosa Virginia Martins Mendes</p> <p>Manuel José Galego</p> <p>Mohammad Barazi</p> <p>Carlos Costa</p> <p>Agostinho Simão</p> <p>Rui Baião</p> <p>João Adélio Trocado Moreira</p> <p>Isabel Taveira Pinto</p> <p>Alda Maria Pinto</p> <p>Dra. Antoni Jimenez; Alda João</p> <p>Iolanda Maria Noronha Moreira</p>
Algarve	<p>CH Univ. Algarve-Unid de Faro - Serviço Urgência</p> <p>CH Algarve- Unidade de Portimão</p> <p>ACES Barlavento - UCSP Portimão</p> <p>ACES Barlavento - UCSP Lagos</p> <p>ACES Barlavento - UCSP Lagoa</p> <p>ACES Barlavento - UCSP Aljezur</p> <p>ACES Barlavento - UCSP Monchique</p> <p>CS Lagoa</p>	<p>Eva Motero</p> <p>João Estevens</p> <p>Julieta Correia</p> <p>Isabel Brak Lamy</p> <p>Paulo Simões/Cristiano Teixeira</p> <p>Luís Carito</p> <p>Ana Paula Duval</p> <p>Marcos Baraona</p>

Região de Saúde	Unidade de Saúde	Interlocutor
Açores	US Ribeira Quente - CS Povoação Unid Genética e Patologia Moleculares-H Divino Espírito S Ponta Delgada US Ilha de São Miguel H Santo Espírito da Ilha Terceira-SEEBMO-urgência pediátrica H Santo Espírito da Ilha Terceira-SEEBMO-urgência adultos US Ilha Graciosa Delegação Saúde da Ilha Graciosa US Ilha das Flores H Sto. Espírito Ilha Terceira - Serv. Urgência Geral H Sto. Espírito Ilha Terceira - Serv. Urgência Pediátrica H Sto. Espírito Ilha Terceira - Serv. Urgência Obstétrica e Ginecológica	Maria Teresa Albergaria Luísa Mota Vieira; Mariano Eusébio Pacheco; Rita Cabral Veloso Sofia Bernardes; Flávio Vieira Ana Rita Couto; Jácome Armas Ana Rita Couto; Jácome Armas Carla Medeiros Vanessa Correia José Sidónio Oliveira Catarina Machado Patrícia Galo Paula Bettencourt
Madeira	HCS Ribeira Brava - Serv de atendimento urgente	Maria Perpétua Ramos

Anexo 5

Quadro IV – Lista dos Serviços de Obstetria, e de interlocutores nesses serviços, que participaram no PNVG na época 2017/2018, no âmbito da Rede Grávidas Gripe. Nomes a negrito indicam Unidades de Saúde que efetivamente notificaram casos e enviaram exsudados para análise laboratorial.

Região de Saúde	Unidade de Saúde	Interlocutor
Norte	CH Póvoa do Varzim - Vila do Conde, EPE-Serv. Ginecologia e Obstetria CH Vila Nova de Gaia/Espinho Unidade II - Ginecologia/Obstetria	Inês Nunes Marcelina Carrilho
Centro	H Infante D. Pedro-Serviço Ginecologia/Obstetria H São Sebastião - Serviço Obstetria ULS Castelo Branco - Serviço de Obstetria CHUC - Maternidade Bissaya Barreto - Serv. Obstetria B CH e Universitário Coimbra-Maternidade Dr. Daniel de Matos CH Leiria - H Sto. André, EPE - Obstetria CH Leiria - H Sto. André, EPE - Obstetria H S. Teotónio - Urgência Obstetria	Maria José Almeida; Sara Neto Dina Costa Patrícia Almeida Isabel Santos Silva Maria Eugénia Malheiro Fernanda Patrícia Santos Maria Carlota Cavazza António Pipa
Lisboa e Vale do Tejo	H Fernando Fonseca (URGOG) CH Vila Franca de Xira Hospital de Santarém-Bloco operatório de obstetria (Urg.Obst./Gin) H Garcia de Orta, EPE - Unidade de Urgência de Obstetria CH Setúbal - H São Bernardo-Lab. Imunologia e Biologia molecular CH Setúbal - H São Bernardo-Urgência Obstétrica	Sarogini Raicar; Antónia Nazaré; Graça Nascimento Carlos Marques Cristina Santos Martins; João Formiga Maria Ester Casal Joana Correia dos Santos Bernardeco Sérgio Ruiz
Algarve	Unidade de Faro - Serviço de obstetria Unidade de Portimão-Serviço de obstetria/Ginecologia	José Luiz Viana Virgílio Flor
Açores	HAH-Hospital Santo Espírito da Ilha Terceira-SEEBMO-urgência obstetria	Ana Rita Couto; Jácome Armas

Anexo 6

Quadro V – Lista das instituições membros da Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe que notificaram casos na época 2017/2018.

Instituição	Participantes
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P. - Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe e Outros Vírus Respiratórios	Raquel Guiomar, Pedro Pechirra, Paula Cristóvão, Inês Costa, Patrícia Conde
Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.	Rita Côrte-Real, Paula Branquinho
Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.	Madalena Almeida Santos
Centro Hospitalar S. João, E.P.E.	João Tiago Guimarães, Teresa Melo, Joana Sobrinho Simões, Maria do Rosário Costa
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.	Fernando Rodrigues, Lurdes Correia, João Pereira-Vaz
Hospital Central do Funchal Dr. Nélio Mendonça	Graça Andrade, José Alves, Raquel Sanches, Ludivina Freitas, Neuza Figueira
Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, E.P.E.	Luísa Mota Vieira, Rita Cabral Veloso
Hospital do Santo Espírito de Angra de Heroísmo, E.P.E.	Jácome Bruges Armas, Ana Rita Pimentel Couto, Margarida Santos, Fernanda Moniz
Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E.P.E.	José Melo Cristino, Rosário Barreto, Carlos Ribeiro, Dinah Carvalho
Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E.	Luís Martins, Mário Cunha
Centro Hospitalar da Cova da Beira, E.P.E.	Sofia Almeida, Débora Rodrigues
Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E.	Maria João Peres, Regina Viseu
Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, E.P.E.	Paula Mota
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.	Paulo Lopes, Vânia Soares, Agostinho Lira
Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.	Fátima Vale, Patrícia Fonseca
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E. - Hospital de Egas Moniz	Cristina Toscano, Ana Paula Dias, Maria Ana Pessanha



_Departamento de Doenças Infecciosas

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal
Tel.: (+351) 217 519 200
Fax: (+351) 217 526 400
E-mail: ddi@insa.min-saude.pt

Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira
Rua Alexandre Herculano, n.321 4000-055 Porto, Portugal
Tel.: (+351) 223 401 100
Fax: (+351) 223 401 109
E-mail: inforporto@insa.min-saude.pt

Centro de Estudos de Vetores de Doenças Infecciosas
Doutor Francisco Cambournac
Av. da Liberdade, n.5, 2965-575 Águas de Moura, Portugal
Tel.: (+351) 265 938 295
Fax: (+351) 223 401 290
E-mail: cevdi@insa.min-saude.pt

_Departamento de Epidemiologia

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal
Tel.: (+351) 217 526 404
Fax: (+351) 217 526 499
E-mail: dep@insa.min-saude.pt