

Mortalidade atribuível ao vírus sincicial respiratório em Portugal entre 2014 e 2018

Respiratory syncytial virus attributable mortality in Portugal between 2014 and 2018

Ana Paula Rodrigues¹, Susana Silva¹, Ana Rita Torres¹, Raquel Guiomar², Pedro Pechirra², Paula Cristóvão², Baltazar Nunes¹

ana.rodrigues@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

(2) Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe e Outros Vírus Respiratórios. Departamento de Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

Resumo

O vírus sincicial respiratório (RSV) tem sido reconhecido como um importante agente patogénico, especialmente em crianças menores de cinco anos e idosos. Nos adultos a infeção por RSV é geralmente pouco grave e autolimitada, mas em termos populacionais tem sido reconhecido o impacto na morbidade e mortalidade. Com este trabalho pretendemos estimar a mortalidade por todas as causas atribuível à infeção por RSV em Portugal, entre as épocas de 2014/2015 e 2017/2018. Usámos a taxa de incidência semanal definitiva de síndrome gripal multiplicada pela percentagem de casos de síndrome gripal positivos para gripe e para RSV, como proxy da taxa de incidência semanal de gripe e de infeção por RSV. Estes dados foram obtidos a partir dos sistemas de vigilância sentinela do Programa Nacional de Vigilância da Gripe. Os dados das temperaturas foram extraídos do *National Oceanic and Atmospheric Administration Online Climate Data Directory*. Para estimar a mortalidade atribuível à infeção por RSV entre as semanas 40/2014 e 20/2018 adaptámos o modelo FluMOMO, desenvolvido pela rede europeia EuroMOMO, que estima a mortalidade atribuível à gripe e às temperaturas extremas. Calculou-se a razão entre a mortalidade atribuível ao RSV e a mortalidade atribuível à gripe. A análise foi realizada para toda a população portuguesa e desagregada por grupos etários (0-4 anos, 5-14 anos, 15-64 anos e 65 anos ou mais). Em Portugal, foram observados excessos de mortalidade por todas as causas em 2014/2015, 2016/2017 e 2017/2018. Nestas épocas, a mortalidade atribuível ao RSV foi inferior à mortalidade atribuível à gripe, correspondendo 0,41, 0,14 e 0,08 da mortalidade atribuível à gripe. Esta razão foi geralmente superior nos grupos etários abaixo dos 15 anos. Os nossos resultados indicam que as infeções por RSV têm tido impacto na mortalidade por todas as causas em Portugal, pelo que estes resultados devem ser tidos em conta para a implementação de sistemas de vigilância para o RSV, em especial em grupos populacionais mais vulneráveis e na adaptação dos sistemas de vigilância da mortalidade durante a época outono/inverno.

Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV) has been recognized as a major respiratory pathogen, especially in infants and older adults. In adults, RSV infection is usually mild and self-limited, but its impact on the population morbidity and mortality has long been recognized. With this work we intend to estimate the all-cause mortality attributable to RSV infection in Portugal, between the seasons 2014/2015 and 2017/2018. We used the weekly incidence rate of influenza-like illness, multiplied by the percentage of flu-positive cases of influenza and RSV, as a proxy for the weekly incidence of influenza and RSV infection. These data were obtained

through the National Influenza Surveillance Program. Temperature data were extracted from the National Oceanic and Atmospheric Administration Online Climate Data Directory. To estimate mortality attributable to RSV infection, between the weeks 40/2014 and 20/2018, we adapted the FluMOMO model developed by the European network EuroMOMO, which estimates the mortality attributable to influenza and extreme temperatures. To compare RSV attributable mortality with influenza attributable mortality, RSV/Influenza ratio was calculated. The analysis was conducted for the Portuguese population, and disaggregated by age groups (0-4 years, 5-14 years, 15-64 years and 65 years or more). In Portugal, all-cause excess mortality was observed in 2014/2015, 2016/2017 and 2017/2018. During these seasons, RSV attributable mortality was lower than that attributable to influenza, corresponding to 0.41, 0.14 and 0.08 of the influenza attributable mortality. Higher ratios were observed in age groups below of 15 years. Our study indicates that RSV infections have had an impact on all-cause mortality in Portugal. Therefore, these results should be taken into account to implement dedicated RSV surveillance system, focused in vulnerable populations and when adapting mortality surveillance systems during fall and winter season.

Introdução

O vírus sincicial respiratório (RSV) é reconhecido como agente infeccioso com elevada transmissibilidade a nível mundial e importante impacto na mortalidade. Causa geralmente infeções respiratórias agudas, autolimitadas, de ligeira a moderada gravidade. Contudo, também pode causar infeções respiratórias baixas, de maior gravidade, por vezes fatais, sobretudo em crianças menores de cinco anos e idosos (1-5). O tratamento é sobretudo sintomático, recomendando-se Palivizumab no tratamento e profilaxia das infeções por RSV (6). Em Portugal, desde 2010, o Programa Nacional de Vigilância da Gripe incluiu a pesquisa do RSV no diagnóstico laboratorial de infeções respiratórias, tanto em cuidados de saúde primários como em cuidados hospitalares. Embora se reco-

nheça que as estimativas de incidência desta infeção estejam subestimadas, quer pelo desenho do sistema de vigilância dirigido às infeções por gripe, quer pelo padrão de procura de cuidados, os dados obtidos têm permitido identificar que a sazonalidade das infeções por RSV é semelhante à apresentada pelas infeções por gripe, ocorrendo o pico da epidemia habitualmente algumas semanas antes do pico da epidemia de gripe (7).

Sendo que a sazonalidade da circulação do RSV e de outros vírus respiratórios é coincidente com a circulação do vírus da gripe, consideramos plausível que parte da mortalidade habitualmente atribuível às epidemias de gripe possa ser devida também a outros vírus respiratórios, em particular o RSV.

_Objetivo

Com este trabalho pretendemos estimar a mortalidade por todas as causas potencialmente atribuível às infeções por vírus sincicial respiratório entre 2014/2015 e 2017/2018.

_Material e métodos

Foram usadas as taxas de incidência semanais definitivas de síndrome gripal estimadas no âmbito do Programa Nacional de Vigilância da Gripe para a população sob observação na Rede Médicos-Sentinela (8) multiplicadas pela proporção de casos de síndrome gripal positivos para gripe (índice de Goldstein) e pela proporção de casos positivos para RSV, de modo a ter uma aproximação às taxas de incidência semanais de infeções pelo vírus da gripe e por RSV, para o período entre a semana 40/2014 e 20/2018. Dado o reduzido número de casos identificados semanalmente foram usadas apenas as taxas de incidência estimadas para todas as idades, sem estratificação por grupos etários.

Para eliminar o efeito das temperaturas extremas na mortalidade, foram usadas as temperaturas diárias nacionais extraídas do *National Oceanic and Atmospheric Administration* (NOAA). As temperaturas extremas semanais foram definidas como os graus de temperatura acima da temperatura máxima média semanal esperada ou abaixo da temperatura mínima média semanal, ambas obtidas por modelação tendo em conta fatores de tendência e sazonalidade.

Para a estimativa da mortalidade atribuível às infeções por RSV foi usada uma adaptação do modelo FluMOMO (9), desenvolvido pela rede europeia EuroMOMO (10). Trata-se de um modelo de regressão de *Poisson* multiplicativo, ajustado para a sobredispersão, que considera o número de óbitos semanais como a variável dependente e as semanas ISO como unidade de tempo. A atividade gripal (IA), as infeções por RSV e a temperatura extrema (ET) foram incluídas como variáveis independentes, e o modelo foi ajustado para a tendência e sazonalidade.

A mortalidade atribuível ao RSV, à gripe e às temperaturas extremas adversas foi estimada para toda a população portuguesa e para os seguintes grupos etários: 0-4 anos, 5-14 anos, 15-64 anos e 65 e mais anos de idade. A mortalidade atribuível a cada um destes fatores foi obtida pela subtração da mortalidade estimada pelo modelo, isolando o efeito individual de cada fator, à mortalidade estimada pelo modelo considerando nulo o efeito dos três fatores. Foram calculadas as razões entre a mortalidade atribuível ao RSV e a mortalidade atribuível à gripe para a população geral e estratificada por grupo etário.

_Resultados

No período em estudo observaram-se quatro epidemias de gripe em Portugal. As épocas 2014/2015 e 2016/2017 foram as duas épocas com valores de taxa de incidência de síndrome gripal por gripe mais elevados. Na primeira época os vírus do subtipo A(H3) co-circularam com os vírus do tipo B sendo que na época 2016/2017 se observou uma dominância do vírus do tipo A(H3). As épocas em que se verificou uma atividade gripal menos intensa foram a época 2015/2016 (dominância de vírus do tipo A(H1)) e a época 2017/2018 (co-circulação dos vírus do tipo B e do subtipo A(H3)) (gráfico 1). Em relação à circulação de RSV, as épocas 2014/2015 e 2015/2016 foram aquelas em que se foi detetado um maior número de casos de síndrome gripal por RSV (gráfico 2).

Durante o período de estudo, observou-se um excesso de mortalidade por todas as causas na população portuguesa nas épocas 2014/2015, 2016/2017 e 2017/2018 (gráfico 3). Nesses invernos a mortalidade atribuível às infeções por

Gráfico 1: Taxa de incidência de síndrome gripal por gripe (índice de Goldstein) ($/10^5$) entre as épocas 2014/2015 e 2017/2018.

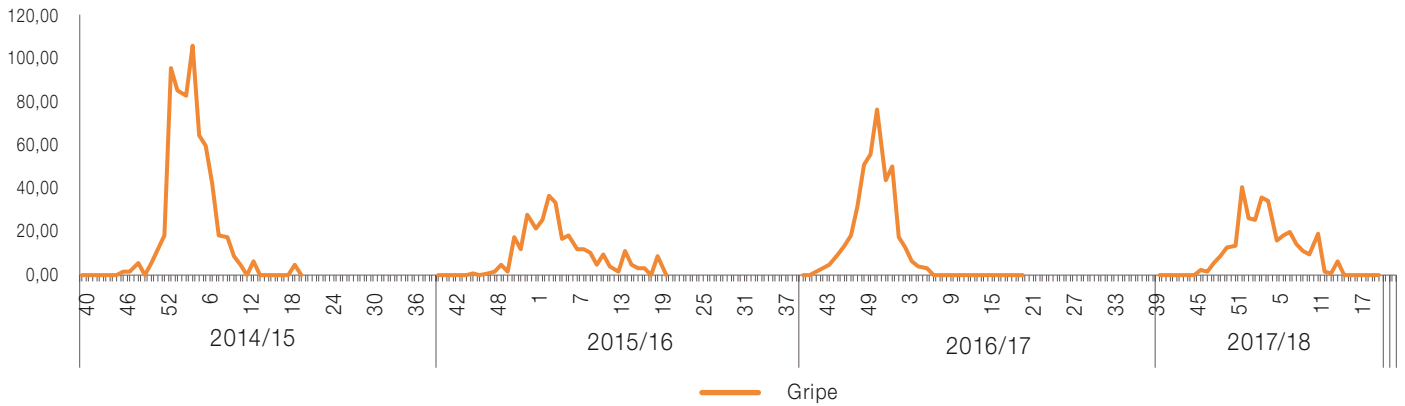


Gráfico 2: Taxa de incidência de síndrome gripal por vírus sincicial respiratório (RSV) ($/10^5$) entre as épocas 2014/2015 e 2017/2018.

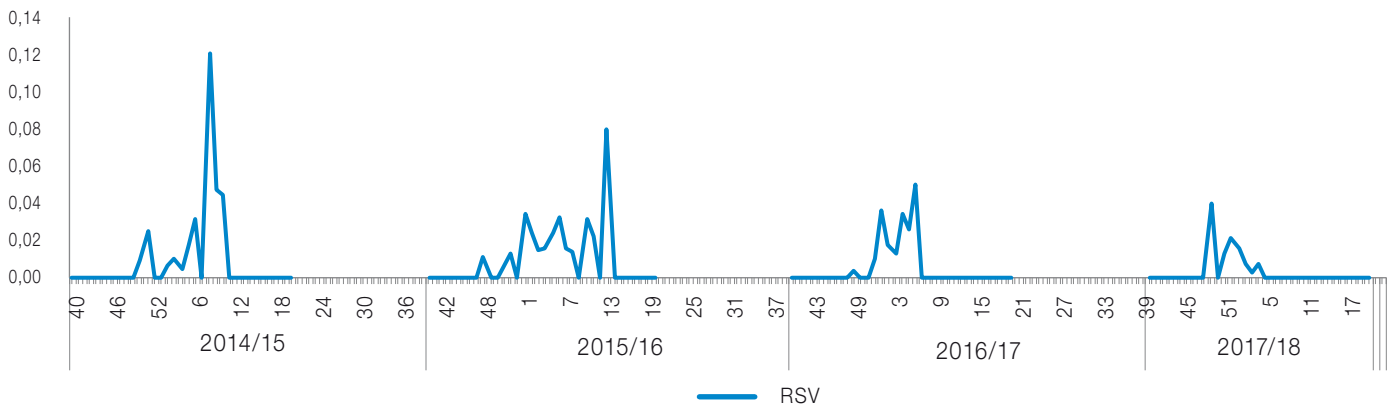
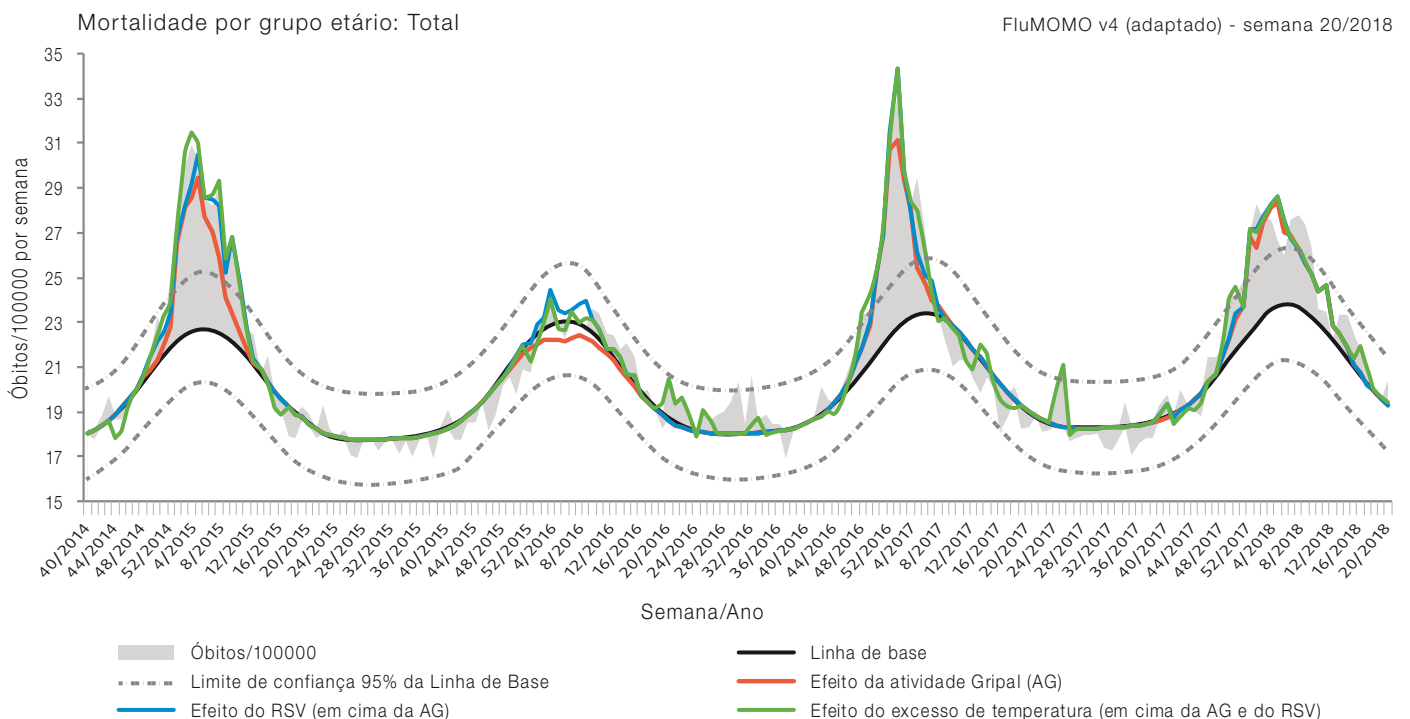


Gráfico 3: Mortalidade por todas as causas atribuível à gripe, vírus sincicial respiratório (RSV e temperaturas extremas em Portugal entre as semanas 40/2014 e 20/2018.



RSV correspondeu a 0,41, 0,14 e 0,08 da mortalidade atribuível à gripe, no período compreendido entre as semanas 40 e 20 das épocas acima referidas. Em relação à mortalidade por todas as causas, a mortalidade atribuível ao RSV representou 2,3%, 0,9% e 0,4% da mortalidade observada nesses períodos.

Apesar de globalmente a mortalidade atribuível ao RSV ser menor do que a atribuível à gripe, em algumas épocas e nos grupos etários com menos de 65 anos, a mortalidade por RSV foi igual ou superior à mortalidade atribuível à gripe (**tabela 1**), em especial nos grupos etários abaixo dos 15 anos de idade.

Tabela 1: Razão entre a mortalidade atribuível à gripe e ao vírus sincicial respiratório (RSV), estratificada por época e grupo etário.

	Grupo etário	Razão RSV/Gripe
2014/2015	0-4 anos	0,79
	5-14 anos	1,88
	15-44 anos	0,24
	≥ 65 anos	0,45
	Total	0,41
2016/2017	0-4 anos	2,00
	5-14 anos	0,13
	15-44 anos	1,03
	≥ 65 anos	0,10
	Total	0,14
2017/2018	0-4 anos	0,00
	5-14 anos	0,89
	15-44 anos	0,11
	≥ 65 anos	0,07
	Total	0,08

_Discussão

Estes resultados são a primeira estimativa da mortalidade atribuível ao RSV na população portuguesa e demonstram um peso não negligenciável do RSV na mortalidade por todas as causas durante o inverno. De acordo com este estudo, o RSV contribuiu para 2,3%, 0,9% e 0,4% da mortalidade por todas as causas observada nas épocas 2014/2015, 2016/2017 e

2017/2018. Estes resultados estão em conformidade com o observado anteriormente tanto na Europa, como nos Estados Unidos da América (3,11), embora as nossas estimativas sejam de menor magnitude na maioria das épocas. Esta diferença pode estar relacionada com a estimativa da taxa de incidência de infeções por RSV que, no nosso entender, estará subestimada no sistema de vigilância da gripe, mas também pelos diferentes métodos de análise e períodos de estudo.

A mortalidade atribuível ao RSV foi muito variável ao longo do período em estudo, apresentado valores inferiores aos atribuíveis à gripe nas épocas em que se observaram excessos de mortalidade. Nestas épocas os grupos etários, nos quais o impacto do RSV na mortalidade parece ter sido superior foram os grupos mais jovens, em especial, os grupos etários 0-5 anos e 5-14 anos. Contudo, o reduzido número de óbitos observados nestes grupos etários impõe precauções na interpretação destes valores.

Na época de 2015/2016 em que não se observou mortalidade atribuível à gripe, a mortalidade atribuível ao RSV parece ter sido de maior magnitude (gráfico 3). Nesta época a atividade gripal observada foi de baixa intensidade e com predomínio do vírus A(H1N1)pdm09, o que está de acordo com o observado noutros estudos (2,3,11), que referem que a mortalidade atribuível ao RSV pode ser superior à mortalidade atribuível aos vírus da gripe A(H1) e B. No entanto, em 2017/2018 a Europa experimentou um excesso de mortalidade potencialmente associado à circulação de vírus da gripe do A(H1N1)pdm09 e B, contradizendo a hipótese do menor efeito destes vírus no risco de morrer (12). Salienta-se, no entanto, que as estimativas de mortalidade atribuíveis ao RSV na época 2015/2016 possam estar sobrestimadas, pelo que estes resultados devem ser interpretados à luz desta limitação.

Quando comparamos estas estimativas com aquelas que consideram apenas o efeito da gripe e das temperaturas extremas (13-15), verificamos que com o novo modelo a mortalidade atribuível à gripe é menor, na maioria dos anos em estudo, do que aquela estimada com o modelo anterior que considera apenas o efeito da gripe e das temperaturas extremas (dados não publicados). Tal está de acordo com a hipótese de parte da mortalidade atribuível à gripe com

anteriores modelos poder ser explicada pela circulação de outros agentes, nomeadamente, o RSV.

Como principais limitações deste trabalho apontamos o facto de não termos estimativas de incidência de gripe e RSV desagregadas por grupo etário, pelo que tivemos de assumir que a circulação dos vírus respiratórios foi semelhante nos vários grupos etários. Por outro lado, dado o reduzido número de óbitos em alguns grupos etários as estimativas por grupo etário têm pouca precisão. Por fim, é de referir que as deteções de RSV podem subestimar a verdadeira incidência da infeção na população portuguesa, por terem sido realizadas no âmbito do programa de vigilância da gripe, no qual os locais sentinela são, na sua maioria, em cuidados de saúde primários e em ambulatório, onde a probabilidade de identificar doentes com RSV, em especial, bebés e crianças jovens, poderá ser menor. Consideramos que pelo facto de não ter havido alterações no sistema de vigilância da gripe durante o período em estudo, as estimativas de incidência de síndrome gripal por RSV são comparáveis ao longo do tempo, apesar da possibilidade de estarem subestimadas e da grande diferença na sua magnitude em relação à incidência de síndrome gripal por gripe.

Apesar das limitações apresentadas, o nosso estudo sugere que na população portuguesa, a mortalidade atribuível ao RSV não é negligenciável, podendo em alguns invernos, e em grupos etários mais jovens, ser até superior à mortalidade atribuível à gripe. Num período em que se pretendem identificar os grupos de maior risco de complicações por RSV, para definição das estratégias de vacinação, estes resultados apontam a necessidade de adaptação dos actuais sistemas de vigilância de gripe, ou o investimento em sistemas dedicados para o RSV, a par da necessidade de adaptação do sistema de vigilância da mortalidade durante o inverno.

Referências bibliográficas:

- (1) Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344(25):1917-28. doi: 10.1056/NEJM200106213442507.
- (2) Falsey AR, McElhaney JE, Beran J, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. *J Infect Dis*. 2014;209(12):1873-81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4038137/>
- (3) Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86. doi:10.1001/jama.289.2.179
- (4) Fleming DM, Taylor RJ, Lustig RL, et al. Modelling estimates of the burden of Respiratory Syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC Infect Dis* 2015;15:443. doi: 10.1186/s12879-015-1218-z.
- (5) Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al.; RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946-958. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5592248/>
- (6) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):415-20. <https://pediatrics.aappublications.org/content/134/2/415.long>
- (7) Broberg EK, Waris M, Johansen K, et al. ; European Influenza Surveillance Network. Seasonality and geographical spread of respiratory syncytial virus epidemics in 15 European countries, 2010 to 2016. *Euro Surveill*. 2018;23(5). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.5.17-00284>
- (8) Páscoa R, Rodrigues AP, Silva S, et al. Comparison between influenza coded primary care consultations and national influenza incidence obtained by the General Practitioners Sentinel Network in Portugal from 2012 to 2017. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192681. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192681>
- (9) Nielsen J, Krause TG, Mølbak K. Influenza-associated mortality determined from all-cause mortality, Denmark 2010/11-2016/17: The FluMOMO model. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018 Apr 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6086850/>
- (10) European Monitoring of Excess Mortality for Public Health Action. Mortality monitoring in Europe, 2018 [Em linha] [consult. 11/3//2019]. Disponível em: <http://www.euromomo.eu/>
- (11) van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W, et al. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *J Infect Dis*. 2012;206(5):628-39. doi: 10.1093/infdis/jis415.
- (12) Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect*. 2019 Feb 18. pii: S1198-743X(19)30058-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.011>
- (13) Guiomar R, Costa I, Cristóvão P, et al. Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da época 2014/2015. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2015. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/3175>
- (14) Guiomar R, Pechirra P, Cristóvão P, et al. Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da época 2016/2017. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2017. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/4797>
- (15) IPechirra P, Cristóvão P, Costa I, et al. Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da época 2017/2018. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2018. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/5619>