

_título:

Programa Nacional de Vigilância da Gripe

_subtítulo:

Relatório da época 2019/2020

_edição:
INSA, IP

_autores: Departamento de Doenças Infecciosas, Departamento de Epidemiologia
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 (colaboração)

Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (colaboração)

_local / data:
Lisboa
novembro 2020

 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 2019/2020. - Departamento de Doenças Infecciosas, 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, 2020. - 99 p. : il.

ISBN: 978-989-8794-98-7 (*online*)

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2024.

Título: Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da época 2019/2020

Autores: Pedro Pechirra, Paula Cristóvão, Inês Costa, Patrícia Conde, Raquel Guiomar
Departamento de Doenças Infecciosas

Ana Paula Rodrigues, Susana Silva, Ana Rita
Departamento de Epidemiologia

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 editorial: Elvira Silvestre

Composição gráfica: Francisco Tellechea

Lisboa, novembro de 2020

Relatório elaborado em novembro de 2020 e disponibilizado em fevereiro de 2024.

Processo de elaboração, edição e disponibilização em data posterior, por motivos da pandemia da COVID-19.

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



→ Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge

_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 2019/2020

_edição:
INSA, IP

_autores: Departamento de Doenças Infecciosas, Departamento de Epidemiologia
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 (colaboração)
Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe (colaboração)

_local / data:
Lisboa
novembro 2020

Índice

Autores	5
Agradecimentos	6
Siglas, acrónimos e abreviaturas	7
Resumo/Abstract	9
I – Programa Nacional de Vigilância da Gripe	19
1. Introdução.....	21
2. Descrição do programa, componentes e redes de vigilância.....	23
2.1 Período de vigilância.....	23
2.2 Definição de caso.....	23
2.3 Componentes do PNVG.....	24
2.4 Vigilância clínica de síndrome gripal.....	24
2.5 Vigilância laboratorial dos casos de gripe.....	25
2.6 Vigilância da gripe em UCI e Enfermarias.....	26
2.7 Monitorização da mortalidade por “todas as causas” – sistema Vigilância Diária da Mortalidade (VDM).....	48
2.8 Redes de vigilância.....	29
II – Resultados da época 2019/2020	33
1. Vigilância clínica de síndrome gripal.....	35
1.1 Ocorrência dos casos de síndrome gripal.....	35
1.2 Caracterização dos casos de síndrome gripal.....	36
1.3 Incidência de síndrome gripal.....	36
2. Vigilância laboratorial dos casos de gripe.....	38
2.1 Caracterização virológica.....	38
2.2 Ocorrência no tempo.....	39
2.3 Ocorrência no espaço.....	40
2.4 Caracterização dos casos de gripe.....	42
2.5 Grávidas e gripe.....	43
2.6 Doenças crónicas e gripe.....	44
2.7 Vacinação antigripal e casos de gripe.....	45
2.8 Terapêutica antiviral.....	46
2.9 Diagnóstico diferencial de vírus respiratórios.....	46
2.10 Sinais e sintomas na síndrome gripal.....	49

3. Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe	50
3.1 Casos reportados	50
3.2 Outros agentes respiratórios detetados	54
3.3 caracterização dos casos de infeção respiratória em que ocorreu o óbito	56
4. Análise antigénica, genética e da suscetibilidade aos antivirais para o vírus da gripe	56
4.1 Caracterização antigénica do vírus da gripe	56
4.2 Caracterização genética do vírus da gripe	57
4.3 Avaliação da suscetibilidade aos antivirais	60
5. Monitorização da mortalidade por todas as causas – sistema Vigilância Diária da Mortalidade (VDM)	61
6. Vigilância de gripe em UCI e enfermarias na época 2019/2020 em Portugal	65
6.1 Vigilância da gripe em UCI	65
6.2 Vigilância da gripe em Enfermarias (Fase Piloto)	65
III – Discussão e conclusões	75
IV – Comentário final	83
Anexos	87
Anexo 1 – Informação suplementar: definições, aspetos metodológicos específicos, tratamento e análise dos dados	89
Anexo 2 – Lista dos participantes no PNVG: Rede Médicos-Sentinela	93
Anexo 3 – Lista dos participantes no PNVG: Projeto EuroEVA	95
Anexo 4 – Lista dos participantes no PNVG: Rede de Serviços de Urgência	97
Anexo 5 – Lista dos participantes no PNVG: Rede de Serviços de Obstetrícia	98
Anexo 6 – Lista de membros da Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe	99

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

Ana Paula Rodrigues, Ana Rita Torres

Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.

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

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

Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe e Outros Vírus Respiratórios, Departamento de Doenças Infecciosas, 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 ; Tiago Azeredo Costa³ ; Maria João Cardoso³ ; Fernando Rodrigues⁴ ; João Pereira-Vaz⁴ ; Lurdes Correia⁴ ; Lucília Araújo⁴ ; Graça Andrade⁵ ; José Alves⁵ ; Raquel Sanches⁵ ; Ludivina Freitas⁵ ; Neuza Figueira⁵ ; Luísa Mota Vieira Raquel Sanches⁶ ; Rita Cabral Veloso⁶ ; Jácome Bruges Armas⁷ ; Ana Rita Pimentel Couto⁷ ; Margarida Santos⁷ ; Fernanda Moniz⁷ ; José Melo Cristino⁸ ; Carlos Ribeiro⁸ ; Rosário Barreto⁸ ; Dinah Carvalho⁸ ; Teresa Meira⁸ ; 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 ; Fernando Fonseca¹⁶ ; Nádia Sousa Martins¹⁶ ; Adriana Pedrosa¹⁷ ; Ana Cristina Silva¹⁷ ; Ana Paula Castro¹⁸ ; Helena Marques¹⁸ ; Cláudia Santos¹⁸ ; Paulo Pereira¹⁸.

¹ Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P., Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe e Outros Vírus Respiratórios; ² Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, E.P.E.; ³ Centro Hospitalar e Universitário de São João, E.P.E.; ⁴ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.; ⁵ Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal, E.P.E.; ⁶ Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, E.P.E.; ⁷ Hospital do Santo Espírito de Angra do Heroísmo, E.P.E.; ⁸ Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte, E.P.E.; ⁹ Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E.; ¹⁰ Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira, E.P.E.; ¹¹ Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E.; ¹² Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, E.P.E.; ¹³ Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.; ¹⁴ Unidade Local de Saúde da Guarda; ¹⁵ Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, E.P.E.; ¹⁶ Centro Hospitalar Póvoa do Varzim/Vila do Conde, E.P.E.; ¹⁷ Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, E.P.E.; ¹⁸ Centro Hospitalar e Universitário do Porto, 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

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 Bártolo 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. Nélcio 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 2019/2020.

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 Doutora Ausenda Machado, coordenadora do estudo EuroEva.

Aos Colegas do DEP que foram elementos-chave para o registo, validação e análise dos dados (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.

À Alice Rodrigues pelos registos na base de dados do PNVG.

Siglas, acrónimos e abreviaturas

ACES – Agrupamento de Centros de Saúde

AdV – Adenovirus

CH – Centro Hospitalar

CS – Centro de Saúde

DDI – Departamento de Doenças Infeciosas

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 realizada no âmbito 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, permitindo identificar e caracterizar os vírus da gripe em circulação em cada inverno e detetar vírus da gripe com potencial pandémico.

Durante a época de 2019/2020 foram notificados ao programa de vigilância 1.034 casos de síndrome gripal (SG) e realizada a colheita de amostra biológica a 80,8% destes casos. Aproximadamente 60% dos casos de SG notificados eram do sexo feminino e 11% correspondiam a indivíduos com 65 ou mais anos.

Durante o inverno 2019/2020, foi observada uma atividade gripal de intensidade baixa. O período epidémico ocorreu entre a semana 1/2019 e a semana 9/2019 (fevereiro). O valor mais elevado da taxa de incidência semanal de síndrome gripal ($89,3/10^5$) ocorreu em janeiro, na semana 4/2019.

Durante esta época, observou-se uma incidência cumulativa de 756,2 por 100.000 habitantes, menor do que a observada na época 2018/19 (933,0 por 100.000 habitantes).

A taxa de síndrome gripal registou valores mais altos para o grupo etário entre os 0 e 4 anos, este dado deve ser interpretado de forma cautelosa dada a dimensão reduzida do número de casos notificados semanalmente em cada grupo etário.

Nas 831 amostras de casos de SG analisadas laboratorialmente, foi identificado o vírus da gripe em 42% (349/831) destas. Nas amostras positivas para gripe, o vírus influenza B da linhagem Victoria foi identificado em 54,2% (189/349), o subtipo A(H1)pdm09 em 39,5% (138/349), o vírus A(H3) em 6,0% (21/349) e vírus influenza B da linhagem Yamagata em 0,3% (1/349).

Os casos de gripe foram detetados entre a semana 39/2019 e a semana 11/2020 em circulação com outros vírus respiratórios igualmente associados a casos de SG. O maior número de casos de gripe ocorreu entre os meses de dezembro de 2019 e fevereiro de 2020.

No que diz respeito à distribuição geográfica dos casos de gripe, e apesar da maioria dos casos notificados serem provenientes da região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo, do Norte e do Centro, foi na região dos Açores (72,1%; 44/61), seguida pelas regiões do Centro (47,2%; 76/161), Alentejo (47,1%; 24/51) e Lisboa e Vale do Tejo (46,7%; 129/276) que se registou uma maior frequência relativa de casos de gripe. Nas regiões do Norte e do Algarve a percentagem de positivos foi de 30,2% (65/215) e de 17,2% (10/58), respetivamente.

Nas regiões com um número significativo de notificações (Norte, Centro e Lisboa e Vale do Tejo) os vírus B/Victoria foram detetados na primeira metade da época enquanto os vírus A(H1)pdm09 na segunda metade. Na região dos Açores foi observado o quadro inverso, com os vírus A(H1)pdm09 a predominarem no início da época.

O primeiro caso de gripe foi confirmado na semana 43/2019 na região dos Açores, sendo do subtipo A(H1)pdm09. Os vírus do subtipo A(H3) foram detetados na segunda metade da época nas regiões de Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo e Algarve. O único vírus B/Yamagata foi detetado na região do Norte na semana 48/2019.

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 8,7% dos casos SG. A percentagem mais elevada de casos de gripe foi verificada no grupo etário dos 5-14 anos (68,8% IC95% 55,6-81,9) e dos 0-4 anos (65,0% IC95% 44,1-85,9).

A proporção de casos de gripe confirmados laboratorialmente foi mais elevada no sexo masculino, correspondendo 59,1% (IC 95%: 53,8-64,5) dos casos confirmados laboratorialmente.

Foram notificados 81 casos do grupo de risco das mulheres grávidas, tendo sido detetada a infeção pelo vírus da gripe em 55,6% (IC 95%: 44,7-66,4; 45/81) dos casos, um valor mais elevado do que o encontrado nas mulheres não grávidas (47,7%; IC 95%: 39,7-55,6; 72/151) e na totalidade dos casos SG (homens

e mulheres) notificados na presente época (42,0%). Estes resultados devem ser analisados com cautela devido ao número reduzido de casos notificados de mulheres grávidas. Para este grupo, foi realizada a pesquisa de outros vírus respiratórios nas amostras negativas para gripe, tendo sido identificados outros vírus respiratórios em 17% dos casos. O rinovírus humano (hRV) foi identificado em 10 (12%) casos. Foram também identificados casos positivos para vírus sincicial respiratório, coronavírus humano e metapneumovírus humano.

Em 292 doentes foi referida a presença de pelo menos uma doença crónica, constituindo um grupo de risco para as complicações e doença grave associada ao vírus da gripe. O maior número de casos de SG foi notificado nos portadores de doença crónica cardiovascular, obesidade, doença respiratória crónica e diabetes. Foi nos doentes com obesidade que a maior proporção de casos de gripe foi confirmada laboratorialmente (34,5%).

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 informação relativa à administração da vacina antigripal foi reportada em 723 casos, 104 (14,4%) dos quais referiram ter sido vacinados. Foram considerados vacinados e imunizados 91 indivíduos, tendo sido confirmada a infeção pelo vírus da gripe em 23,1% (21) destes casos.

A terapêutica antiviral está recomendada para o tratamento e profilaxia da gripe, foi prescrita

em 82 casos de SG, com idades compreendidas entre os 0 e os 90 anos, em 47 casos (57,3%) foi referida a presença de doença crónica. Foi confirmada a infeção pelo vírus da gripe em 35,4% destes casos (29/82), a maioria do subtipo A(H1)pdm09 e da linhagem Victoria do tipo B.

O diagnóstico diferencial de outros vírus respiratórios foi realizado nos casos de SG negativos para o vírus da gripe, o que permitiu a identificação de outros vírus em 18% (152/831) dos casos. Foram detetados com maior frequência os vírus: rinovírus humano (48,7%; 74/152), coronavírus humano (19,1%; 29/152), metapneumovírus humano (13,2%; 20/152) e o vírus sincicial respiratório (11,2%; 17/152). A deteção de outros vírus respiratórios foi verificada em elevada frequência no grupo etário das crianças dos 0-4 anos (80,0%; 16/20) e dos 5-14 anos (77,1%; 37/48). 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.

A análise dos sintomas/sinais, considerados para a definição de caso de SG foi possível constatar que na época 2019/2020, a febre, mal-estar, cefaleia e calafrios indicaram um risco aumentado de confirmação laboratorial de um caso de gripe. A dor de garganta apresentou um maior risco de confirmação de infeção respiratória por rinovírus.

Após a declaração de pandemia COVID-19 pela OMS a 11 de março de 2020, procedemos à pesquisa do vírus SARS-CoV-2 nas amostras negativas para o vírus da gripe e para outros

vírus respiratórios (n=330), o vírus SARS-CoV-2 foi detetado em 3 casos de SG, todos eles com data de início da doença (a 13 de março e 9 de abril de 2020) posterior à declaração de pandemia.

A Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, constitui o sistema não sentinela de base hospitalar de elevada importância e complementar dos sistemas sentinela de base comunitária. Na época de 2019/2020 foram notificados 21909 casos de infeção respiratória, tendo sido detetado o vírus da gripe em 4446 casos, na sua maioria do tipo A (63,7%; n=2830). Os subtipos A(H1)pdm09 e A(H3) foram detetados em 16% (n=725) e 5% (n=217) dos casos de gripe, respetivamente. O vírus da gripe do tipo B foi identificado em 1602 casos (36%). A maior percentagem de casos de gripe foi observada em indivíduos entre os 5 e os 14 anos de idade (54,1%; IC 95% 51,4-56,8) e nos jovens e adultos entre os 15-44 anos (34,6%; IC 95% 33,0-36,2). O vírus influenza do tipo B foi detetado com maior frequência nos indivíduos com idades entre 5 e 14 anos (62,7%), os vírus influenza do tipo A foi maioritário nos adultos com 65 ou mais anos (82,4%). Os laboratórios da rede realizaram também o diagnóstico laboratorial de outros agentes respiratórios, o vírus sincicial respiratório foi o agente respiratório mais frequentemente detetado, tendo sido identificado em 59% dos casos, seguido dos picornavírus (rinovírus, enterovírus e parechovírus) detetado em 12% dos casos. A maioria dos casos positivos para os outros agentes respiratórios foi detetada nas crianças até aos 4 anos, e predominante neste grupo etá-

rio o RSV (63,9%). O RSV foi ainda detetado em 65,3% dos casos com idade superior aos 64 anos. As infeções por dois ou mais agentes são mais frequentes nas crianças até aos 14 anos. Foi reportado o óbito em 7 casos com o diagnóstico laboratorial positivo para o vírus da gripe [3 por influenza A(H1N1)pdm09, 2 por influenza A não subtipado e 2 por influenza B].

A caracterização antigénica demonstrou que os vírus influenza B da linhagem Victoria caracterizados eram semelhantes à estirpe B/Washington/2/2019 (clade 1A), diferentes da estirpe B/Colorado/06/2017, que esteve integrada na vacina antigripal da época 2019/2020. Os vírus A(H1N1)pdm09 eram semelhantes à estirpe vacinal A/Brisbane/02/2018, pertencentes ao subclade 6B.1A5A (representado pela estirpe A/Norway/3433/2018) e não foram detetados vírus recombinantes do subtipo A(H1N2). Os vírus do subtipo A(H3N2) caracterizados eram semelhantes à estirpe vacinal 2019/2020 (A/Kansas/04/2017, clade 3C.2a1b). Apenas foi detetado um vírus do tipo B da linhagem Yamagata pertencente ao clade 3 e semelhante a B/Phuket/3073/2013, contemplado na vacina quadrivalente disponibilizada em Portugal desde a época 2019/2020.

A avaliação da suscetibilidade dos vírus da gripe aos antivirais foi efetuada através de testes fenotípicos e genotípicos. Não foram identificados vírus com redução de suscetibilidade aos inibidores da neuraminidase, oseltamivir e zanamivir. A sequenciação da neuraminidase e da polimerase não revelou a presença de substituições associadas à resistência aos inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir) ou ao baloxavir.

Durante a época de gripe 2019/2020 observaram-se excessos de mortalidade por todas as causas em dois períodos. O primeiro coincidente com o período epidémico de gripe em que se estimaram 834 óbitos em excesso, e o segundo coincidente com a pandemia COVID-19 com um excesso estimado de 1.100 óbitos. As mulheres e o grupo etários acima dos 85 anos de idade foram os grupos com maiores impactes em ambos os períodos. Na globalidade, durante toda a época, estimaram-se cerca de 920 óbitos 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 bem como à pandemia COVID-19.

Na época 2019/2020 participaram na vigilância da gripe em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) 33 UCI pertencentes a 24 hospitais. Durante esta época foram reportados 120 casos de gripe. Verificou-se um aumento apreciável da proporção de casos de gripe admitidos em UCI entre as semanas 50 de 2019 e 04 de 2020, em que foi atingido o valor máximo (6,7%); a partir daí decresceu, com algumas flutuações, aproximando-se progressivamente da linha de base, onde se manteve a partir da semana 15.

Foi identificado o vírus influenza A em 82% das amostras e o B em 18%, tendo sido subtipadas 25%.

Cerca de 60% dos doentes tinha 55 ou mais anos de idade; 84% tinha doença crónica subjacente ou fatores de risco, sendo a patologia cardiovascular a mais frequente (40%).

A proporção de vacinados contra a gripe sazonal foi de 25%. Verificou-se que 30% dos doentes que tinham recomendação para a vacina estavam, de facto, vacinados.

Foi prescrito oseltamivir a 94% dos doentes e zanamivir a 2%; 64% necessitaram de ventilação mecânica invasiva e 9% teve suporte de oxigenação por membrana extracorporal (ECMO).

A taxa de letalidade foi estimada em 23%.

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.

Na época 2019/2020 participaram na vigilância da gripe 8 enfermarias de 2 hospitais, num total de 189 camas. Durante esta época foram reportados 103 casos de gripe, 98 pediátricos e 5 adultos, que serão analisados separadamente.

A proporção de casos de gripe aumentou a partir da semana 49 de 2019, com algumas flutuações, atingindo o valor mais elevado (25%) na semana 04 de 2020, após o qual decresceu até atingir a linha de base na semana 13 de 2020.

Nas enfermarias pediátricas, foi identificado o vírus influenza A em 53% dos casos e o B em 46%, tendo sido identificados, em 1%, simultaneamente os tipos A e B. Foi identificado o subtipo ou linhagem em 45% das amostras. A maior parte das crianças (61%) tinha menos de 6 anos de idade. Verificou-se que 34% tinha doença crónica subjacente ou fatores de risco, sendo a doença renal e a asma as mais frequentes (6%). A proporção de vacinados contra a gripe sazonal foi de 5%; 12% das crianças

que tinham recomendação para a vacina estavam, de facto, vacinadas. Foi prescrito oseltamivir a 97% das crianças, 6% foram submetidas a ventilação invasiva e 1% a terapêutica de substituição renal. A zaragatoa faríngea foi utilizada para o diagnóstico de todas as crianças. Não ocorreu qualquer óbito.

Nas enfermarias de adultos, foi identificado o vírus influenza A em 60% dos casos e o B em 40%, tendo sido subtipadas 40% das amostras. Verificou-se que 1 doente estava grávida e era obesa. Nenhum dos doentes estava vacinado contra a gripe sazonal. A todos os doentes foi prescrito oseltamivir e utilizada a zaragatoa faríngea para diagnóstico. Não ocorreu qualquer óbito.

A pandemia COVID-19 veio dificultar a vigilância da gripe, principalmente a partir do mês de março de 2020, quando alguns pontos focais deixaram de reportar, dado o aumento de pressão sobre as enfermarias. No entanto, considera-se que o impacto dessa dificuldade terá sido minimizado pelo facto da atividade gripal, nessa altura, ser residual.

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 2019/2020 season, 1,034 cases of Influenza like syndrome (ILI) were notified to the surveillance Program, biological samples were collected from 80.8% of these cases. Approximately 60% of ILI reported cases were female and 11% corresponded to individuals aged 65 years or older.

During the 2019/2020 winter, low-intensity flu activity was observed. The epidemic period occurred between week 1/2019 and week 9/2019 (February) and the highest value of the weekly ILI incidence rate ($89.3/10^5$) was observed in January, week 4/2019.

During this season, a cumulative incidence of 756.2 ILI cases / 100,000 inhabitants was observed, lower than that observed in the previous 2018/19 season (933.0 / 100,000 inhabitants).

The ILI incidence rate was higher values in the age group 0 – 4 years old, this data should be interpreted with caution given the small number

of cases reported weekly in each age group.

Influenza virus was identified in 42% (349/831) of the nasopharyngeal swabs. In influenza-positive samples, lineage B / Victoria virus was identified in 54.2% (189/349), the A(H1)pdm09 subtype in 39.5% (138/349), the A(H3) virus in 6.0% (21/349) and influenza B / Yamagata virus in 0.3% (1/349).

Influenza cases were detected between week 39/2019 and week 11/2020 in co-circulation with other respiratory viruses also associated with ILI cases. The highest number of flu cases occurred between December/2019 and February/2020.

With regard to the geographic distribution of influenza cases, and despite the fact that the majority of reported cases come from the Lisboa and Vale do Tejo health region, North and Centre, the higher relative frequency of flu cases was observed in the Azores region (72.1%; 44/61), followed by the regions of the Center (47.2%; 76/161), Alentejo (47.1%; 24/51) and Lisboa and Vale do Tejo (46.7%; 129/276). In the North and Algarve regions, the percentage of flu cases was 30.2% (65/215) and 17.2% (10/58), respectively.

In regions with a significant number of notifications (North, Center and Lisboa and Vale do Tejo), was noticed that influenza B/Victoria viruses were detected in the first half of the season while A(H1)pdm09 viruses in the second half of the season. In the Azores

region, the opposite situation was observed, with A(H1)pdm09 viruses predominating at the beginning of the season. At Azores region, the first influenza A(H1)pdm09 case was confirmed on week 43/2019. Viruses of subtype A(H3) were detected in the second half of the season in the regions of Lisbon and Vale do Tejo, Alentejo and Algarve. The only B/Yamagata virus was detected in the North region in week 48/2019.

ILI cases were mainly aged 15 years and over. The group of children up to 14 years old represents only 8.7% of all ILI cases. The highest percentage of flu cases was seen in the age group of 5-14 years old (68.8% CI95% 55.6-81.9; 33/48) and 0-4 years old (65.0% CI95% 44.1-85.9; 13/20).

The proportion of laboratory-confirmed influenza cases was higher in males, accounting for 59.1% (95% CI: 53.8-64.5) of laboratory-confirmed cases.

Were reported 81 cases in pregnant women, a risk group, with influenza virus infection being detected in 55.6% (95% CI: 44.7-66.4; 45/81) of the cases, a higher value than found in non-pregnant women (47.7%; 95%CI: 39.7-55.6; 72/151) and in all ILI cases (men and women) reported during the season (42.0%). These results should be analysed with caution due to the reduced number of reported ILI in pregnant women.

The search for other respiratory viruses was carried out in the negative samples for influenza, and other respiratory viruses were identified in 17% of the cases. Human rhinovirus (hRV) was identified in 10 (12%) cases. Posi-

tive cases for respiratory syncytial virus, human coronavirus and human metapneumovirus were also identified.

In 292 ILI patients, the presence of at least one chronic disease was reported, being a risk group for complications and severe illness associated with the influenza virus. The highest number of ILI cases was reported in patients with chronic cardiovascular disease, obesity, chronic respiratory disease and diabetes. It was in obese patients that the highest proportion of flu cases was confirmed (34.5%).

The vaccine, as the most important measure to prevent severe disease, is strongly recommended for people aged 60+, chronically ill and immunosuppressed patients, pregnant women and healthcare workers. Information regarding the administration of the flu vaccine was reported in 723 cases, 104 (14.4%) of whom reported having been vaccinated. A total of 91 individuals were considered vaccinated and immunized, with influenza virus infection confirmed in 23.1% (21) of these cases.

Antiviral therapy is recommended for the treatment and prophylaxis of influenza, it was prescribed in 82 ILI cases, aged between 0 and 90 years, in 47 cases (57.3%) the presence of chronic disease was reported. Influenza virus infection was confirmed in 35.4% of these cases (29/82), the majority of subtype A(H1)pdm09 and type B/Victoria lineage.

The differential diagnosis of other respiratory viruses was performed in ILI cases negative for the influenza virus, which allowed the identification of other viruses in 18% (152/831) of the

cases. The most frequently detected viruses were: human rhinovirus (48.7%; 74/152), human coronavirus (19.1%; 29/152), human metapneumovirus (13.2%; 20/152) and syncytial virus respiratory (11.2%; 17/152). The detection of other respiratory viruses was regular in the age group of children aged 0-4 years (80.0%; 16/20) and aged 5-14 years (77.1%; 37/48). The search for other respiratory viruses in ILI negative influenza cases revealed the circulation and involvement of other respiratory virus in ILI cases.

The analysis of the symptoms/signs, considered for the definition of a ILI case, showed that in the 2019/2020 season, fever, malaise, headache and chills indicated an increased risk of laboratory confirmation for influenza. Sore throat presented a higher risk for confirming a rhinovirus respiratory infection.

After the declaration of a COVID-19 pandemic by the WHO on March 11, 2020, the SARS-CoV-2 laboratory diagnosis were performed in samples negative for the influenza virus and other respiratory viruses (n=330); the SARS-CoV-2 was detected in 3 ILI cases, all of them with disease onset date (between March 13 and April 9, 2020) after the declaration of the COVID-19 pandemic.

The Portuguese Network of Laboratories for the Diagnosis of Influenza constitutes a highly important non-sentinel hospital-based system that complements community-based sentinel systems. In the 2019/2020 season, 21909 cases of respiratory infection were reported, with the flu virus detected in 4446 cases, majority influenza type A (63.7%; n=2830).

A(H1)pdm09 and A(H3) subtypes were detected in 16% (n=725) and 5% (n=217) of influenza cases, respectively. Influenza type B virus was identified in 1602 cases (36%). The highest percentage of flu cases was observed in individuals between 5 and 14 years old (54.1%; 95%CI 51.4-56.8) and in young people and adults between 15-44 years old (34.6 %;CI 95% 33.0-36.2). Type B influenza virus was detected more frequently in individuals aged between 5 and 14 years (62.7%), although influenza type A were detected mainly in adults aged 65 years and older (82.4%). Network laboratories also carried out laboratory diagnosis for other respiratory agents, respiratory syncytial virus was the most frequently detected, it has been identified in 59% of cases, followed by picornaviruses (rhinovirus, enterovirus and parechovirus) detected in 12% of the cases. Most positive cases for other respiratory agents were detected in children under 4 years old, and RSV predominated in this age group (63.9%). RSV was also detected in 65.3% of adults aged above 64 years old. Infections by two or more agents were more frequent in children up to 14 years of age. Death was reported in 7 cases with the laboratory diagnosis positive for the influenza virus [3 for influenza A(H1)pdm09, 2 for influenza A non-subtyped and 2 for influenza B].

The antigenic characterization confirmed that B/Victoria viruses were similar to B/Washington/2/2019 strain (clade 1A), different from the B/Colorado/06/2017 strain, which was integrated into the 2019/2020 influenza vaccine composition. The A(H1N1)pdm09 viruses were sim-

ilar to the vaccine strain A/Brisbane/02/2018, belonging to the 6B.1A5A subclade (represented by the A/Norway/3433/2018 strain) and no recombinant viruses of the A(H1N2) subtype were detected. The A(H3N2) subtype viruses characterized were similar to vaccine strain 2019/2020 (A/Kansas/04/2017, clade 3C.2a1b). Only one type B/Yamagata belonged to clade 3 and similar to B/Phuket/3073/2013, included in the quadrivalent vaccine available in Portugal since the 2019/2020 season.

The evaluation of influenza virus's antivirals susceptibility was carried out through phenotypic and genotypic tests. Neuraminidase and polymerase sequencing did not reveal the presence of substitutions associated with resistance to neuraminidase inhibitors (oseltamivir and zanamivir) or baloxavir.

During the 2019/2020 flu season, excess all-cause mortality was observed in two periods. The first overlaps with the flu epidemic period in which an excess of 834 deaths were estimated, and the second happen together with the COVID-19 pandemic with an estimated excess of 1,100 deaths. Women and the age group above 85 years old were the groups with the greatest impact in both periods. Overall, during the whole season, around 920 deaths were estimated attributable to the flu epidemic. In other European countries, excess all-cause mortality was also observed, possibly attributable to the influenza epidemic as well as the COVID-19 pandemic.

During the season 2019/2020, 33 Intensive Care Units (ICU) of 24 hospitals participated on influenza surveillance. During that period, 120 cases were reported. There was an increase in the proportion of flu cases admitted to ICU between weeks 50 of 2019 and 04 of 2020, when the maximum value was reached (6.7%); thereafter the value decreased, with some fluctuations, gradually approaching the baseline, where it remained since week 15.

Influenza A virus was identified in 82% of samples and B in 18%; 25% of the samples were subtyped.

About 60% of the cases were 55 years of age or older; 84% had underlying chronic disease or risk factors, of which the most frequent pathology was cardiovascular (40%).

The proportion of vaccinated against seasonal influenza was 25%; 30% of patients who had a vaccine recommendation were, in fact, vaccinated.

Oseltamivir was prescribed to 94% of patients and zanamivir to 2%; 64% of the patients needed invasive mechanical ventilation and 9% had support of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

The case fatality rate was estimated on 23%.

This influenza surveillance in ICU should be improved in coming seasons in order to reduce the sub-notification and to enhance the completeness of epidemiological data collected for each patient.

During the influenza season 2019/2020, 8 wards from 2 hospitals, in a total of 189 beds, participated in the influenza surveillance. During that period, 103 cases were reported, 98 paediatric and 5 adults, which will be analysed separately.

The proportion of flu cases increased since week 49 of 2019, with some fluctuations, until the highest value (25%) was achieved in week 04 of 2020; after that, it decreased towards the baseline on week 13 of 2020.

In paediatric wards, influenza A virus was identified in 53% of cases and B in 46%; types A and B were simultaneously identified in 1% of cases. The subtype or lineage of the virus was identified in 45% of the samples. Most children (61%) were under 6 years of age. It was found that 34% of children had underlying chronic disease or risk factors, with kidney disease and asthma being the most frequent (6%). The proportion of vaccinated against seasonal influenza was 5%; 12% of children who had a vaccine recommendation were, in fact, vaccinated. Oseltamivir was prescribed to 97% of children, 6% were supported by invasive ventilation and 1% renal replacement therapy. Pharyngeal swab was used for the diagnosis of all children. No deaths were reported.

In adult wards, influenza A virus was identified in 60% of cases and B in 40%; 40% of the samples were subtyped. It was found that 1 patient was, simultaneously, pregnant and obese. None of the patients were vaccinated against seasonal flu. All patients were prescribed with oseltamivir and submitted to pharyngeal swab for their diagnosis. No deaths were reported.

The COVID-19 pandemic has been an additional difficulty to the influenza surveillance, especially since March 2020, when some focal points stopped reporting, due to the increased pressure on the wards. However, as the flu activity was residual, at that time, we considered that the potential impact of this difficulty was reduced.



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. Disponível em: <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 2019/2020, 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 e todo o ano, sendo este aspeto especialmente relevante na eventualidade da ocorrência de um surto fora a 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 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 (EVA) 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 tempo real em multiplex (procedimento DDI URIRPE801) 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 antissoros 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 e Enfermarias

2.6.1. 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 2019/2020;
- Caracterizar os casos de gripe por sexo, idade, presença de doença crónica subjacente ou fatores de risco, 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 numa parceria entre a Direção-Geral da Saúde (DGS) e o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), na área da vigilância da gripe, 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 foi de 24 na época 2019/2020, 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 2020 ago 12). Disponível em: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/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, bem como o número total de doentes admitidos por todas as causas.

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 laboratórios dos hospitais sem capacidade para identificar e subtipar os vírus puderam enviar 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 ou fatores de risco, obesidade (Índice de Massa Corporal ≥ 30), gravidez, terapêutica antiviral prescrita ou outras medidas de suporte terapêutico, informação laboratorial e alta/óbito.

Para evitar duplicações, foram cruzadas algu-

mas 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 em que houve conhecimento da 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.

2.6.2. Vigilância da gripe em Enfermarias (teste-piloto)

Objetivos

- Estimar a proporção de casos de gripe admitidos em enfermarias por semana, na época 2019/2020;
- Caracterizar os casos de gripe por sexo, idade, presença de doença crónica subjacente ou fatores de risco, estado vacinal dos doentes, tipo e subtipo de vírus identificado, medidas terapêuticas aplicadas e alta/óbito.

Material e métodos

Com a mesma metodologia utilizada para as Unidades de Cuidados Intensivos (pág. 8), foram incluídas na vigilância da gripe, em 2019/2020, 8 enfermarias de 2 hospitais, num total de 189 camas:

- Hospital Dona Estefânia:
 - Enfermaria de pediatria (15 camas).
- Hospital Nélio Mendonça
 - Pediatria (20 camas)
 - Medicina 3 (36 camas)
 - Medicina 5 (27 camas)
 - Segundo Nascente (10 camas)
 - Terceiro Poente (32 camas)
 - Internamento de Grávidas, Sala de Indução e Sala de Partos (18 camas)
 - Internamento de Puérperas (31 camas)

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

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.

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

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>

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 Obstetrícia
- Rede de Médicos do Projeto EuroEVA
- Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe
- Rede de UCI

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 2018/2019,

acordaram em participar no PNVG, com o envio de produtos biológicos e/ou notificações clínicas de SG ao LNRVG e DEP, 161 médicos de família pertencentes à Rede Médicos-Sentinela.

Destes, 69 médicos efetivamente reportaram informação clínica, dos quais 39 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*).

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

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 2018/2019 foi operacionalizado com a participação de 67 Serviços de Urgência (SU) e 9 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, 45 SUs (67,2%) e 5 GGs (55,6%) 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 Infeciosas (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 vaci-

na sazonal e pandémica durante e após a época de gripe^{14,15}.

Durante a época de 2018/2019, 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 2018/2019, com o envio de produtos biológicos, 71 médicos de família pertencentes à Rede Médicos-Sentinela ou médicos recrutados especificamente para participarem neste projeto.

Destes, 46 (64,8%) 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 cons-

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>

tituída 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 2018/2019.

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

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_30) ou gravidez, terapêutica antiviral prescrita ou outras medidas de suporte terapêutico, óbito ou alta e informação laboratorial.

Todas as 2ª feiras foi enviado um e-mail aos pontos focais lembrando a necessidade de notificarem os casos. Para evitar duplicações foram cruzadas algumas variáveis (data de nascimento, sexo, data de admissão em 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.

A duração do internamento em UCI foi esti-

mada 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).

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 hiper tensão); 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 cor ticoterapia; 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>



Resultados



1 Vigilância clínica de síndrome gripal

1.1. Ocorrência dos casos de síndrome gripal

Entre a semana 40/2019 (30 de outubro a 06 de novembro) e a semana 22/2020 (25 a 31 de maio) foram notificados ao Programa Nacional de Vigilância da Gripe 1.034 casos de Síndrome

Gripal (SG), relativos à época de 2019/2020. O número de casos identificados por cada uma das componentes do Programa está indicado no **Quadro I**.

A distribuição de casos de SG notificados ao longo da época, por data de início de sintomas, 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 2019/2020.

Componente	Notificação exclusivamente clínica	Notificação clínica e laboratorial	Total
Serviços de Urgência	–	335	335
Médicos-Sentinela	203	255	458
EuroEVA*	–	168	168
Serviços de obstetria	–	73	73
Total	203	831	1034

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

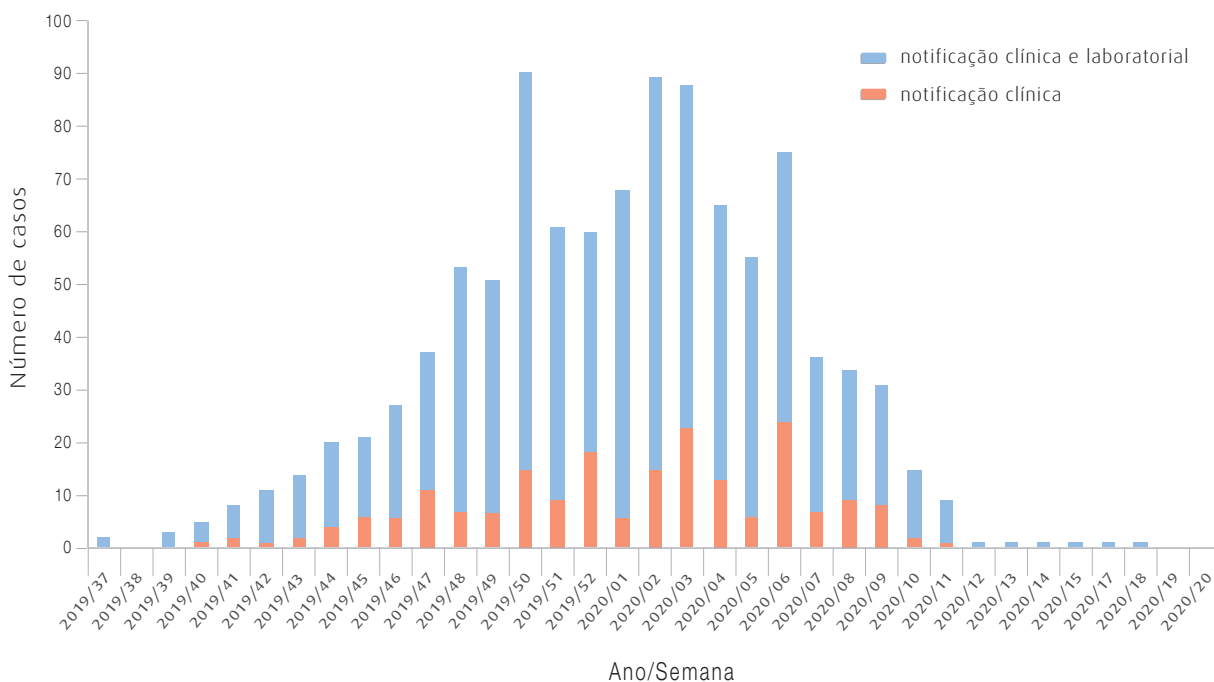


Figura 1 – Distribuição semanal de casos de síndrome gripal, notificados clinicamente e laboratorialmente ao Programa Nacional de Vigilância da Gripe na época 2019/2020, por data de início de sintomas.

1.2. Caracterização dos casos de síndrome gripal

Aproximadamente 60% dos casos de SG notificados eram do sexo feminino e 11% correspondiam a indivíduos com 65 ou mais anos (Quadro II).

Quadro II – Distribuição dos casos de síndrome gripal por grupo etário e sexo, na época 2019/2020.

Grupo etário	Homens		Mulheres	
	N	%	N	%
0-4 anos	24	2,4	27	2,7
5-14 anos	34	3,3	32	3,1
15-64 anos	270	26,5	439	43,1
65 e mais anos	81	8,0	111	10,9
Total	409	40,2	609	59,8

Nota: foram excluídos 2 casos sem informação sobre a idade e 9 casos sem informação sobre género.

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 – componente clínica ou laboratorial) que têm uma população sob observação definida¹⁸.

Na época 2019/2020, observou-se uma atividade gripal de intensidade baixa. O período epidémico ocorreu entre as semanas 50/2019 (09 a 15 de dezembro) e 06/2020 (03 a 09 de fevereiro) tendo-se observado, até ao final da época de vigilância [semana 20/2020 (11 a 17 de maio)], um valor máximo de taxa de incidência igual a $56,2/10^5$, registado na semana 03/2020 (taxa de incidência provisória). Depois da atualização das taxas de incidência de síndrome gripal, feita como o usual após o final da época (data da atualização: 30/08/2020), o valor máximo da taxa de incidência definitiva observado foi de $62,2/10^5$ (semana 03/2020) (Figura 2).

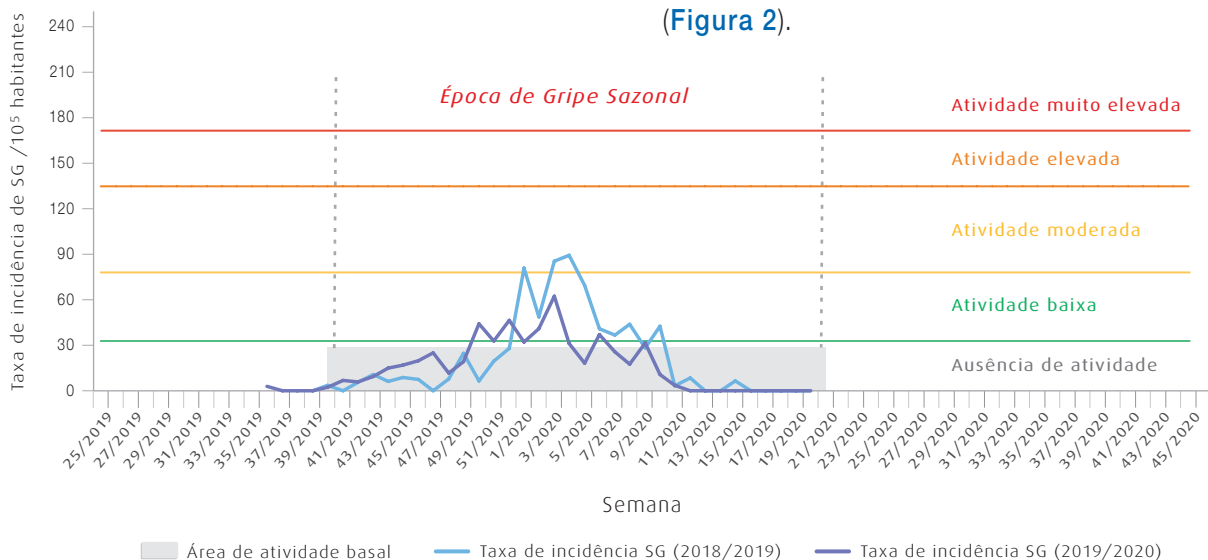


Figura 2 – Taxa de incidência semanal de síndrome gripal nas épocas de 2018/19 e 2019/20 (dados definitivos). A verde, amarelo, laranja e vermelho estão representados os limites superiores do intervalo de confiança a 95% a partir do qual a atividade gripal é classificada relativamente à intensidade baixa, moderada, elevada e muito elevada, respetivamente. A sombreado cinzento está representada a área de atividade basal de síndrome gripal (SG).

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

¹⁸ Rodrigues AP, Batista I, Silva S. Médicos-Sentinela: O Que Se Fez Em 2017. Lisboa; 2019.

Por oposição ao que se observou na época de 2018/19, em que a taxa de incidência de incidência de síndrome gripal se revelou mais elevada no grupo etário entre os 15 e 64 anos, em 2019/20 a taxa de síndrome gripal registou valores mais altos para o grupo etário entre os 0 e 4 anos (**Figura 3** e **Quadro III**). Estas diferenças devem ser interpretadas de forma cautelosa dada a dimensão reduzida do número de casos notificados semanalmente em cada grupo etário.

Quadro III – Incidência cumulativa de síndrome gripal (por 100.000 habitantes), distribuída por grupo etário, na época 2018/19 e 2019/20 (dados definitivos).

Grupo etário (anos)	Incidência cumulativa época (por 100.000 habitantes)	
	2018/19	2019/20
0-4 anos	228,3	950,5
5-14 anos	865,9	692,7
15-64 anos	1.095,0	850,3
65 e mais anos	577,6	464,8
Total	933	756,2

¹⁹ Direção-Geral da Saúde. *Norma COVID-19: Fase de Mitigação*. Portugal; 2020.

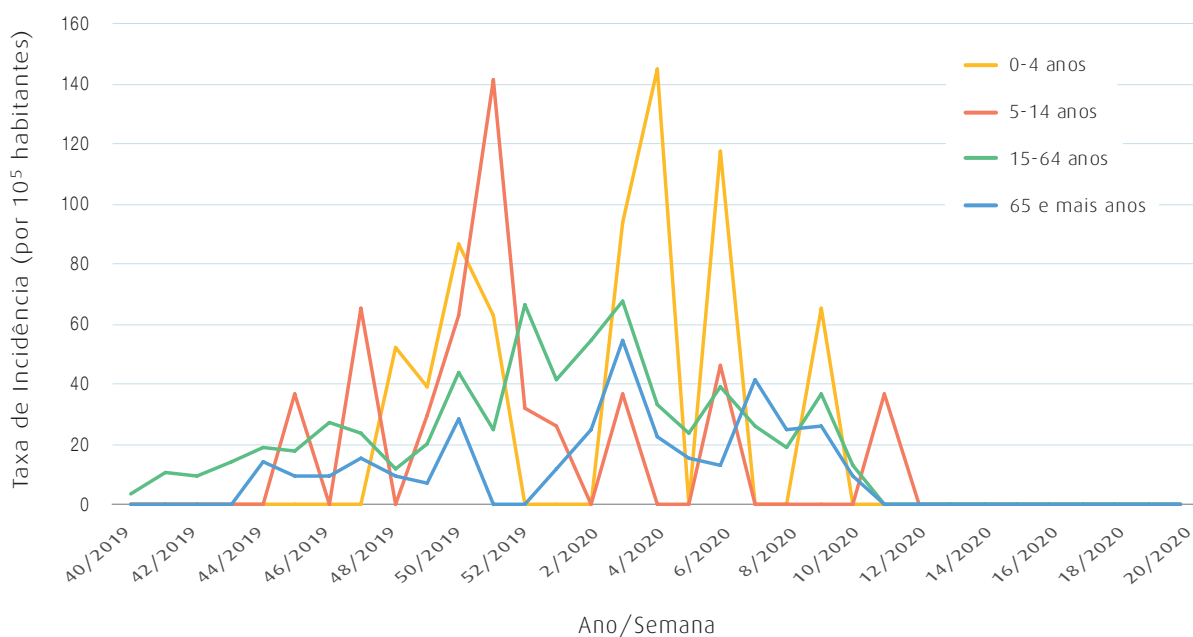


Figura 3 – Taxa de incidência semanal de síndrome gripal (por 100.000 habitantes), distribuída por grupo etário, na época de 2019/20 (dados definitivos).

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

O número total de casos identificados na população sob observação durante a época gripal (semana 40/2019 à semana 20/2020) foi usado para calcular a estimativa de uma *proxy* da incidência cumulativa de SG em Portugal por 100.000 habitantes, na época 2018/2019. Durante esta época, observou-se uma incidência

cumulativa de 756,2 por 100.000 habitantes, menor do que a observada na época 2018/2019 (933,0 por 100.000 habitantes) (**Quadro III**). É de notar contudo, que devido à reestruturação dos serviços de saúde em Portugal, conforme a Norma n.º 004/2020 de 23/03/2020, a vigilância sentinela não decorreu como o usual a partir

da semana 13/2020 (23 a 29 de março): a partir das 00:00 horas do dia 26 de março de 2020, os casos de infeções respiratórias agudas passaram a ser encaminhados para as Áreas Dedicadas COVID-19 em cada Serviço de Urgência (ADC-SU) e Áreas Dedicadas COVID-19 Comunidade (ADC-COMUNIDADE). Esta reestruturação poderá ter tido efeitos no número de casos de SG reportados pela rede Médicos-Sentinela e conseqüentemente, nos valores de incidência cumulativa apurados para 2019/2020.

2. Vigilância laboratorial dos casos de gripe

2.1 Caracterização virológica

Durante a época de vigilância da gripe de 2019/2020 foram realizadas 831 colheitas de

exsudados da nasofaringe nos casos de SG notificados, correspondendo a 80% 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 42% (349/831) dos casos de SG notificados ao laboratório do INSA durante a época de 2019/2020 (**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 Victoria em 54,2% (189/349) dos casos; 39,5% (138/349) do vírus do subtipo A(H1)pdm09; 6,0% (21/349) do vírus A(H3) e 0,3% (1/349) do vírus influenza B da linhagem Yamagata (**Figura 4**).

Quadro IV – Casos de SG caracterizados laboratorialmente, na época 2019/2020.

Época	N.º total casos SG notificados	N.º casos com exsudado da nasofaringe	% casos com exsudado da nasofaringe
2019/2020	1029	831	80,8%

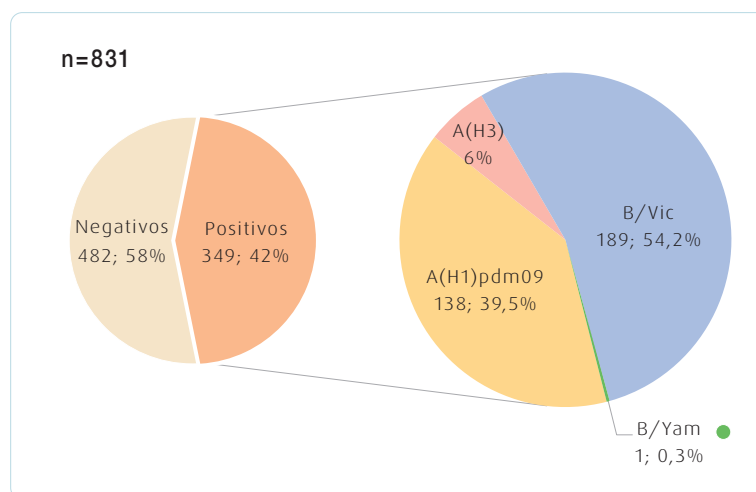


Figura 4 – Distribuição percentual dos vírus da gripe detetados em casos de SG na época 2019/2020

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 39/2019 e a semana 11/2020 em co circulação com outros vírus respiratórios igualmente associados a casos de SG.

O maior número de casos de gripe foi detetado durante os meses de dezembro de 2019, janeiro e fevereiro de 2020 (Figura 5).

Os vírus da gripe do tipo B (linhagem Victoria) e do subtipo A(H1)pdm09 foram co-dominantes na época de 2019/2020, tendo sido detetados praticamente ao longo de toda a época. O vírus do subtipo A(H3) foi detetado em menor numero essencialmente na segunda metade da época de vigilância, a partir do final de dezembro de 2019. Na época 2019/2020 foi detetado apenas um caso positivo do tipo B da linhagem Yamagata (Figura 6).

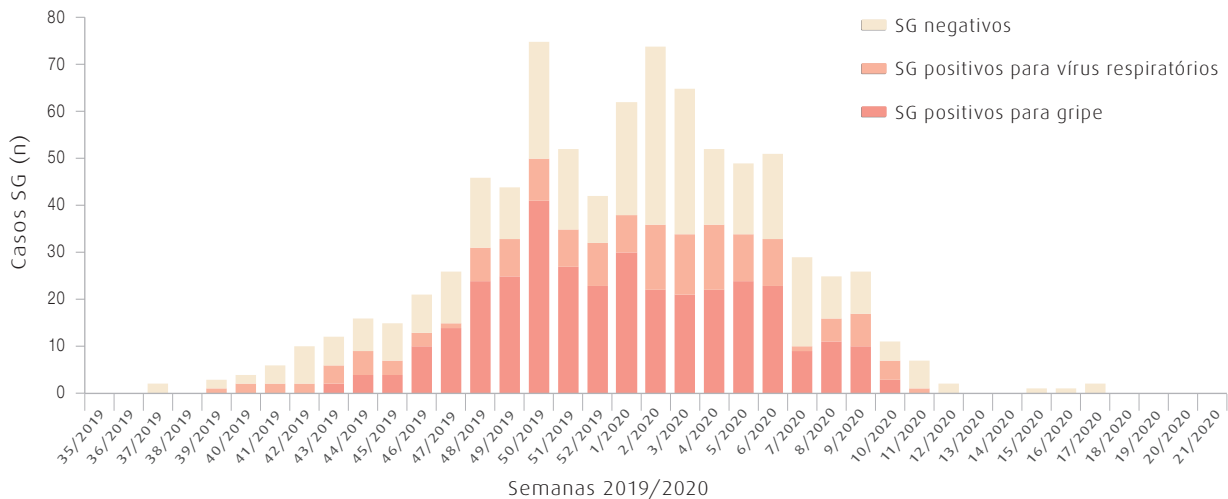


Figura 5 – Distribuição semanal de casos de síndrome gripal (SG) positivos para vírus da gripe e outros vírus respiratórios detetados na época 2019/2020.

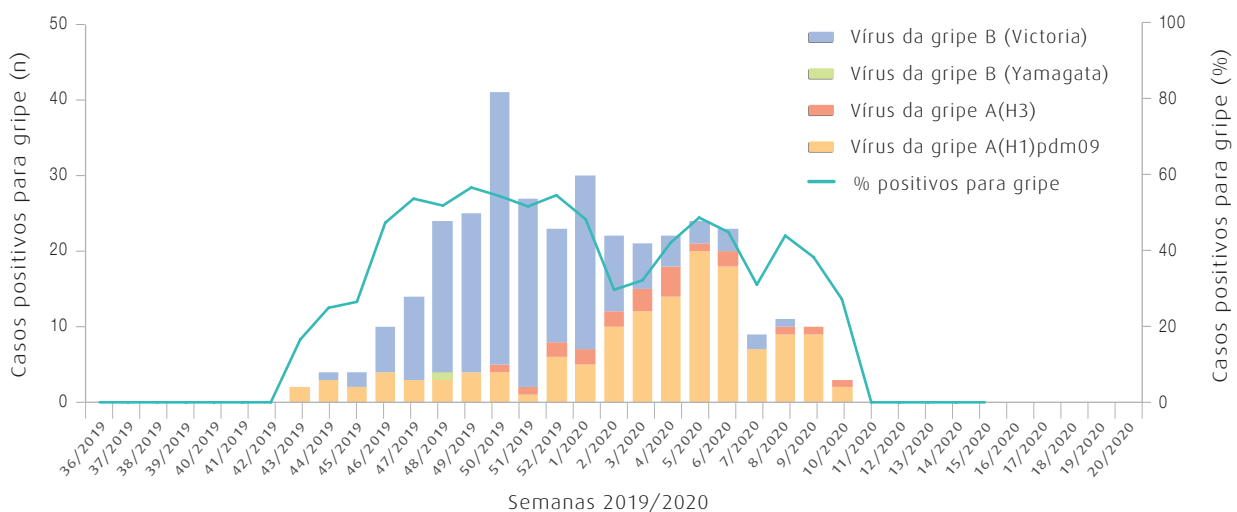


Figura 6 – Distribuição semanal e percentagem de casos positivos para o vírus da gripe na época 2019/2020.

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 do Centro.

Os restantes casos de SG foram notificados pelas regiões dos Açores, Algarve e Alentejo em número decrescente. Na região da Madeira foram notificados 3 casos SG (**Quadro V**).

A maior percentagem de casos positivos para o vírus da gripe foi observada na região dos Açores (72,1%; 44/61), seguida pelas regiões do Centro (47,2%; 76/161), Alentejo (47,1%; 24/51) e Lisboa e Vale do Tejo (46,7%; 129/276). Nas regiões do Norte e do Algarve a percentagem de positivos foi de 30,2% (65/215) e de 17,2% (10/58), respectivamente (**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 2019/2020 (**Figura 7**).

Nas regiões com um número significativo de notificações (Norte, Centro e Lisboa e Vale do Tejo) os vírus B/Victoria foram detetados na primeira metade da época enquanto os vírus A(H1)pdm09 na segunda metade. Na região dos Açores foi observado o quadro inverso, com os vírus A(H1)pdm09 a predominarem no início da época.

O primeiro caso de gripe foi confirmado na semana 43/2019 na região dos Açores, sendo do subtipo A(H1)pdm09 (**Figura 7**).

A maioria dos vírus A(H3) foram detetados na segunda metade da época nas regiões de Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo e Algarve. O único vírus B/Yamagata foi detetado na região do Norte na semana 48/2019.

Não foi possível observar qualquer tendência nas regiões do Alentejo, Algarve e Açores devido ao número muito reduzido de casos de gripe notificados e detetados (**Figura 7**).

Quadro V – Casos de SG positivos para o vírus da gripe por região de saúde na época 2019/2020.

Região de origem da notificação	N.º exsudados analisados	N.º casos positivos	% casos positivos	influenza A		influenza B	
				A(H1)pdm09	A(H3)	B/Victoria	B/Yamagata
Norte	215	65	30,2	29	1	34	1
Centro	161	76	47,2	35		41	
Lisboa e Vale do Tejo	276	129	46,7	44	6	79	
Alentejo	51	24	47,1	7	6	11	
Algarve	58	10	17,2		7	3	
Madeira	3		0,0				
Açores	61	44	72,1	23	1	20	
Não refere	6	1	16,7			1	
Total	831	349	42,0	138	21	189	1

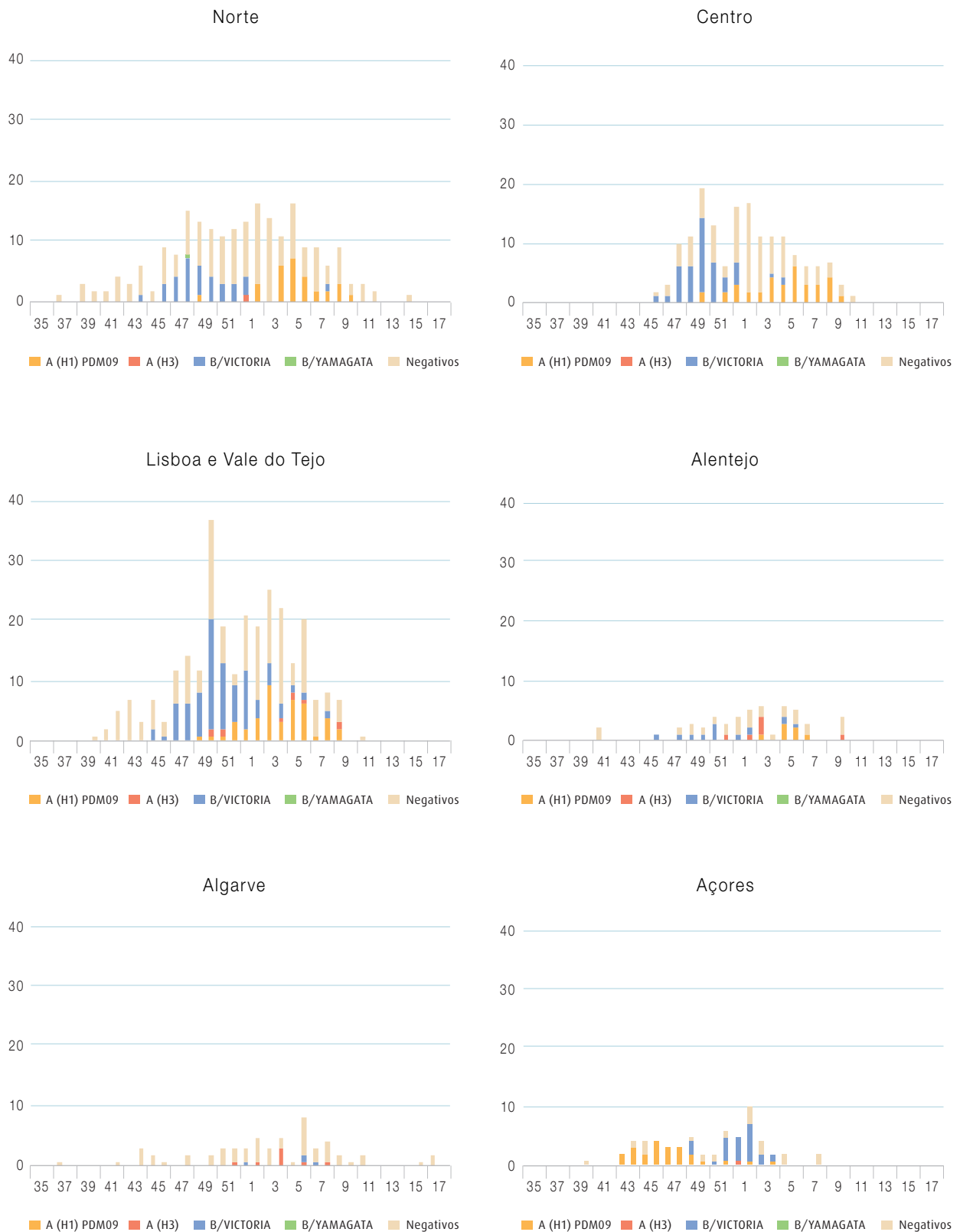


Figura 7 – Distribuição semanal dos casos de gripe identificados em cada uma das regiões de saúde, durante a época de 2019/2020. (Nota: na região da Madeira apenas foram notificados 3 casos de SG, negativos para o vírus da gripe)

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 8,7% 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 dos 5-14 anos (68,8% IC95% 55,6-81,9; 33/48) e dos 0-4 anos (65,0% IC95% 44,1-85,9; 13/20) (Figura 8).

Relativamente à distribuição de casos por sexo, observou-se um maior número de casos SG notificados do sexo feminino (499/822; 60,7%), o que representa um valor mais elevado do que é encontrado na constituição da população portuguesa.

A proporção de casos de gripe confirmados laboratorialmente foi também distinta entre os sexos, 48,3%; (IC 95%:43,9-52,7) no sexo feminino e 59,1% (IC 95%:53,8-64,5) no sexo masculino (Quadro VI).

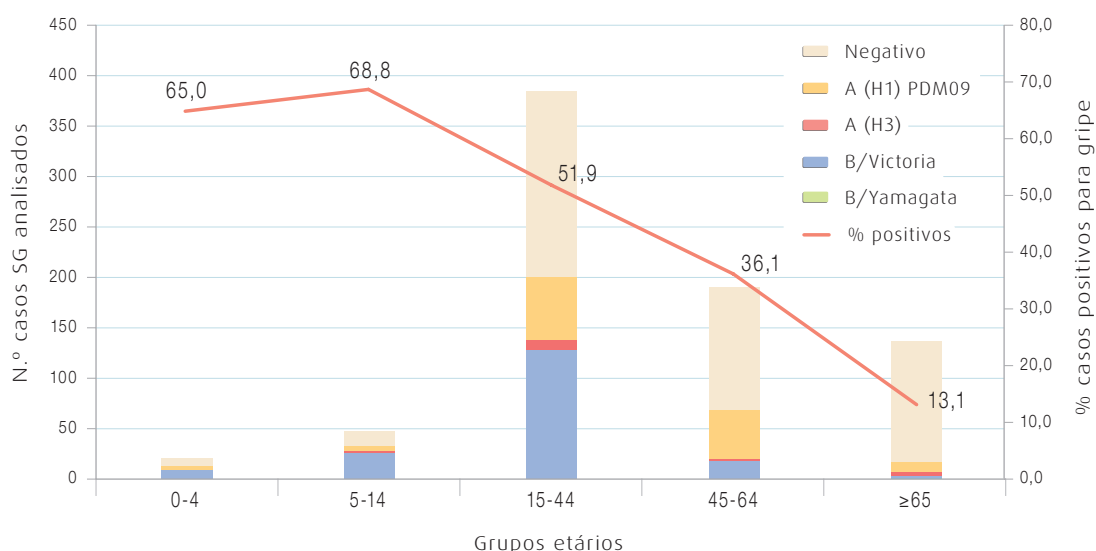


Figura 8 – Distribuição e percentagem de casos de gripe por grupo etário na época 2019/2020.

Quadro VI – Distribuição dos casos de gripe por sexo, na época 2019/2020.

Foram excluídos da análise 9 casos, por não apresentarem informação sobre o sexo. IC50% – intervalo de confiança em 95%.

Sexo	2019/2020				
	Síndrome Gripal (SG)		Gripe		% população portuguesa*
	N.º de casos SG analisados	Casos SG notificados % (IC95%)	N.º casos gripe	Casos de gripe % (IC95%)	
Feminino	499	60,7 (57,4-64,0)	241	48,3 (43,9-52,7)	52,0
Masculino	323	39,3 (36,0-42,6)	191	59,1 (53,8-64,5)	8,0
Total	822	100	347	42,2 (38,8-45,6)	47,2

* Segundo dados do INE (2019), disponível em (actualizado a 15.06.2020):

https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&contexto=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 81 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 55,6% (IC95%: 44,7-66,4; 45/81) dos casos de SG notificados, um valor mais elevado do que o encontrado nas mulheres não grávidas (47,7%; IC95%: 39,7-55,6; 72/151) e na totalidade dos casos SG (homens e mulheres) notificados na presente época (42,0%) (**Quadro VII**). Estes resultados devem ser analisados com cautela devido ao numero reduzido de casos notificados de mulheres grávidas.

O vírus da gripe B/Victoria, 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.

Verifica-se que a percentagem de mulheres grávidas infetadas com o vírus B/Victoria é superior quando comparada com a mesma

percentagem nas mulheres não grávidas e na população em geral (**Quadro VII**). O inverso é observado para a percentagem de mulheres grávidas infetadas com o vírus A(H1)pdm09. No entanto, devido ao numero reduzido de casos notificados, estas diferenças não são significativas.

Foi recolhida a informação relativa à toma da vacina antigripal da época 2019/2020 no grupo das 81 grávidas: 63 grávidas não se encontravam vacinadas [em 34 foi confirmada infeção pelo vírus da gripe], 5 grávidas estavam vacinadas (em 2 casos foi confirmada infeção pelo vírus da gripe B/Victoria) e em 13 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 55% (45/81) dos casos de SG notificados em mulheres grávidas foi identificado o vírus da gripe e em 17% (14/81) dos casos foi identificado um outro vírus respiratório.

O rinovírus humano (hRV) foi identificado em 10 (12%) casos. Foram também identificados casos positivos para vírus sincicial respiratório, coronavírus humano e metapneumovírus humano (**Figura 9**).

Quadro VII – Casos de gripe em mulheres grávidas e em idade fértil, na época 2019/2020.

População	n	positivos (%)	IC95% positivos	B/Victoria	IC95% B/Victoria	A(H1)pdm09	IC95% A(H1)pdm09	A(H3)	IC95% A(H3)
Grávidas	81	45 (55,6%)	44,7-66,4	31 (68,9%)	55,4-82,4	12 (26,7%)	13,8-39,6	2 (4,4%)	0-10,5
Não grávidas em idade fértil (15-44 anos)	151	72 (47,7%)	39,7-55,6	45 (62,5%)	51,3-73,7	26 (36,1%)	25,0-47,2	1 (1,4%)	0-4,1
Total de casos de SG	831	349 (42,0%)	38,6-45,4	189 (54,2%)	48,9-59,4	138 (39,5%)	34,4-44,7	21 (6,0%)	3,5-8,5

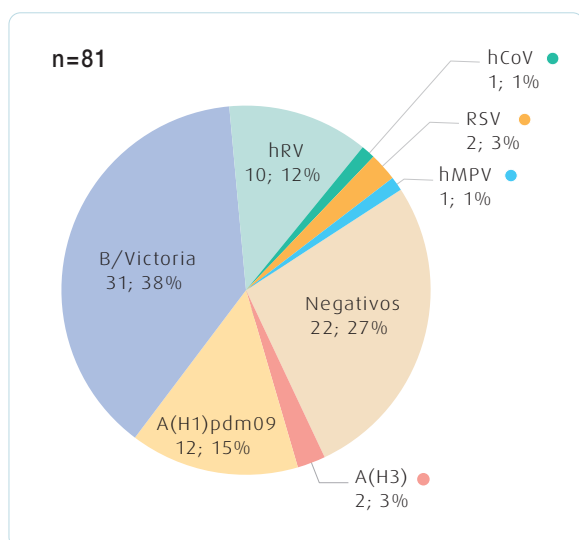


Figura 9 – Vírus respiratórios detetados em casos de SG em mulheres grávidas, na época 2019/2020.

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 2019/2020 foi recolhida a informação referente às doenças crónicas nos casos de SG (**Quadro VIII**). Em 292 doentes foi claramente referida e identificada a presença de pelo menos uma doença crónica.

As doenças crónicas mais frequentes foram a doença cardiovascular, obesidade, doença respiratória crónica e diabetes (**Quadro VIII**).

Foi nos doentes com obesidade que a maior proporção de casos de gripe foi confirmada laboratorialmente (34,5%).

Os doentes com doença neuromuscular, hepática, renal crónica e com imunodeficiência congénita ou adquirida foram os notificados em menor número (**Quadro VIII**).

Quadro VIII – Casos de gripe detetados em doentes crónicos, na época 2019/2020.

Doença Crónica	% positivos (IC95%)	B/ Victoria	A(H1) pdm09	A(H3)	Total
Diabetes	19,6 (9,2-30,0)	3	7	1	56
D. cardiovascular	23,3 (15,8-30,9)	6	18	4	120
D. renal crónica	0	0	0	0	12
D. hepática crónica	0	0	0	0	6
Obesidade	34,5 (24,4-44,7)	8	18	3	84
D. respiratória crónica	25,6 (16,2-35,0)	10	5	6	82
Imunodeficiência congénita ou adquirida	28,6 (4,9-52,2)	2	2	0	14
D. neuromuscular com compromisso da função respiratória	100	0	2	0	2
Outra*	43,6 (30,5-56,7)	10	13	1	55
Total	32,2 (26,8-37,6)	34	49	11	292

* Reumática, metabólica, neoplásica, alérgica, psicológica e psiquiátrica

2.7 Vacinação antigripal e casos de gripe

A informação relativa à administração da vacina antigripal foi reportada em 723 casos, 104 (14,4%) dos quais referiram ter sido vacinados (**Quadro IX**). A estes indivíduos as vacinas foram administradas entre outubro de 2019 e janeiro de 2020.

Nos casos vacinados, os indivíduos foram considerados imunizados 14 dias após a data da administração da vacina antigripal²⁰.

Nos 95 casos notificados como vacinados e que referiram a idade foram detetados 23 (24,2%) casos de infeção pelo vírus da gripe (**Quadro X**).

Foram considerados vacinados e imunizados 91 indivíduos, em 23,1% (21) destes casos foi confirmada a infeção pelo vírus da gripe.

A maior percentagem de falhas da vacina ocorreu no grupo etário dos 15 aos 44 anos (58,8%; 10/17) (**Quadro X**).

Quadro IX – Administração da vacina antigripal nos casos de SG notificados, na época 2019/2020.

Administração da vacina antigripal	N.º casos SG notificados	%
Vacinados	104	14,4
Não vacinados	619	85,6
Total*	723	100

* Não estão incluídos 108 casos para os quais não foi obtida informação sobre a administração da vacina antigripal

Quadro X – Proporção de casos de SG notificados e vacinados em 2019/2020 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	0	0	0	0
15-44 anos	19 (17)	9 (7)	10 (10)	52,6 (58,8)
45-64 anos	17 (17)	12 (12)	5 (5)	29,4 (29,4)
≥65 anos	59 (57)	51 (51)	8 (6)	13,6 (10,5)
Total**	95 (91)	72 (70)	23 (21)	24,2 (23,1)

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

** Não estão incluídos 9 casos para os quais não foi obtida informação sobre o grupo etário

¹⁹ 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>

²⁰ 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>

2.8 Terapêutica antiviral

A terapêutica antiviral está recomendada para o tratamento e profilaxia da gripe^{22,23}. 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 446 (53,7%) casos de SG do total dos analisados laboratorialmente em 2019/2020. Os antivirais foram prescritos em 82 casos de SG, com idades compreendidas entre os 0 e os 90 anos, e início dos sintomas ocorreu entre setembro de 2019 e abril de 2020.

Dos 82 casos SG com prescrição de antiviral, 47 casos (57,3%) apresentavam doença crónica. Em termos comparativos, no universo dos casos SG aos quais não foi prescrito antiviral, apenas 32,4% (118/364) tinha doença crónica.

Nos casos SG com prescrição de antiviral, foi confirmada a infeção pelo vírus da gripe em 35,4% destes casos (29/82), a maioria do sub-tipo A(H1)pdm09 e da linhagem Victoria do tipo B (**Figura 10**).

2.9 Diagnóstico diferencial de vírus respiratórios

Em 60,3% (501/831) das 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 (42%, 349/831).

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% (152/831) dos casos.

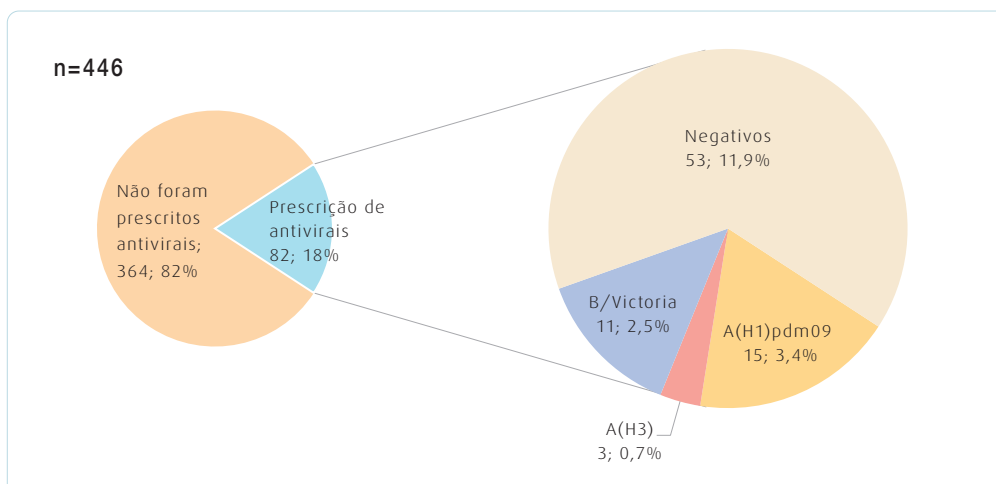


Figura 10 – Prescrição de antivirais específicos para a gripe nos casos de SG notificados, na época 2019/2020.

²² 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>

²³ 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>

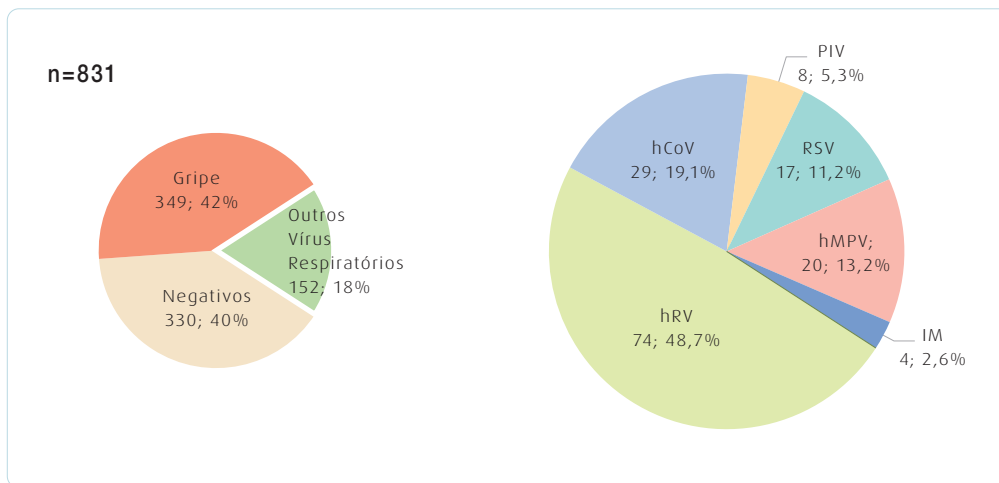


Figura 11 – Distribuição das amostras de SG segundo o resultado do diagnóstico diferencial na época de 2019/2020. AdV – adenovírus; hCoV – coronavírus humano; hMPV – metapneumovírus humano; hRV – rinovírus humano; IM – infecção mista; PIV – vírus parainfluenza; RSV – vírus sincicial respiratório.

O rinovírus humano (48,7%; 74/152) foi o predominante entre os outros vírus respiratórios detectados no inverno 2019/2020 (**Figura 11** e **12**).

Em seguida, o coronavírus humano (19,1%; 29/152), o metapneumovírus humano (13,2%; 20/152) e o vírus sincicial respiratório (11,2%; 17/152) foram os detectados com mais frequência.

O vírus parainfluenza (5,3%; 8/152) foi detectado com a frequência mais baixa.

As infecções mistas entre o vírus influenza e outros vírus respiratórios não foram objeto de estudo, no entanto foram detectadas co-infecções por 2 ou mais vírus respiratórios, excluindo o vírus da gripe, em 2,6% (4/152) 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 detectado em circulação ao longo de toda a época de vigilância da gripe.

O coronavírus humano e o RSV, identificados num menor número de casos, foram detectados essencialmente nos meses de dezembro, janeiro e fevereiro, período coincidente com o de maior atividade gripal na época de 2019/2020 (**Figura 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 no grupo etário das crianças dos 0-4 anos (80,0%; 16/20) e dos 5-14 anos (77,1%; 37/48) (**Quadro XI**).

O vírus da gripe foi detectado também com maior frequência nos grupos etários dos 5-14 anos (68,7%; 33/48) e dos 0-4 anos (65,0%; 13/20).

O rinovírus humano teve uma maior frequência no grupo etário dos 65+ anos (15,3%).

Nas crianças até aos 4 anos, além do vírus da gripe, o coronavírus humano (10%) foi o mais

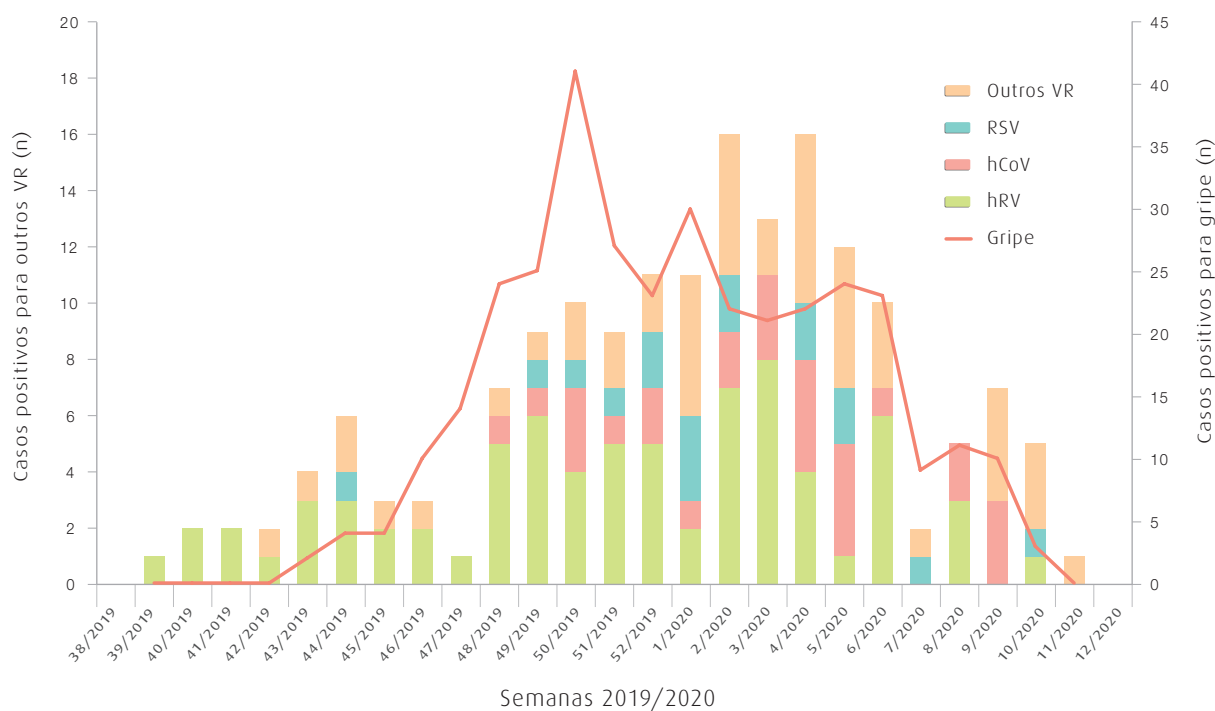


Figura 12 – Detecção dos vírus da gripe, vírus sincicial respiratório (RSV), rinovírus (hRV) e coronavírus humano (hCoV), em amostras de SG, por semana na época de 2019/2020.

frequente. Foi também neste grupo etário que as infecções mistas atingiram uma maior proporção (5%). O rinovírus foi o mais frequentemente detetado nos restantes grupos etários (**Quadro XI**).

Quadro XI – Distribuição dos casos de SG por grupo etário e por resultado do diagnóstico diferencial, época 2019/2020.

Grupo etário	Reportados (%)	Positivos (%) ^a	Gripe (%) ^a	hCoV (%) ^a	hMPV (%) ^a	hRV (%) ^a	IM (%) ^a	PIV (%) ^a	RSV (%) ^a
0-4	20 (2,6)	16 (80,0)	13 (65,0)	2 (10,0)	0	0	1 (5,0)	0	0
5-14	48 (6,1)	37 (77,1)	33 (68,7)	1 (2,1)	0	2 (4,2)	0	0	1 (2,1)
15-44	385 (49,3)	265 (68,8)	200 (51,9)	15 (3,9)	7 (1,8)	36 (9,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	5 (1,3)
45-64	191 (24,5)	96 (50,2)	69 (36,1)	5 (2,6)	2 (1,1)	10 (5,2)	1 (0,5)	3 (1,6)	6 (3,1)
≥65	137 (17,5)	63 (45,9)	18 (13,1)	5 (3,6)	11 (8,0)	21 (15,3)	1 (0,7)	3 (2,2)	4 (2,9)
Total ^b	781 (100)	477 (61,1)	333 (42,6)	28 (3,6)	20 (2,6)	69 (8,8)	4 (0,6)	7 (0,9)	16 (2,0)

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

^b Foram excluídos 20 casos para os quais não foi obtida informação sobre a idade

2.10 Sinais e sintomas na síndrome gripal

Foi avaliada a associação de cada um dos sintomas/sinais, considerados para a definição de caso de SG, nos casos de gripe e de infeção rinovírus, em comparação com os casos de síndrome gripal negativos (**Quadro XII**).

É possível constatar que na época 2019/2020, a febre, mal-estar, cefaleia e calafrios indicaram um risco aumentado de confirmação laboratorial de um caso de gripe. A dificuldade

respiratória está negativamente associada à confirmação laboratorial de um caso de gripe (**Quadro XII**).

A dor de garganta apresentou um maior risco de confirmação de infeção respiratória por rinovírus (**Quadro XII**).

Para uma análise mais detalhada dos sinais e sintomas e dos *odds ratio* (OR) calculados, consultar o ponto 1.4. do **Anexo I**.

Quadro XII – Associação entre a presença dos sintomas/sinais nos casos de infeção por vírus da gripe, por coronavírus e rinovírus. Sinais/sintomas com *odds ratios* estatisticamente significativos a negrito (associação positiva a azul e associação negativa a verde/sublinhado).

	Gripe	Gripe Linhagem B/Victoria	Vírus Respiratórios Rinovirus
	Início súbito	Início súbito	Início súbito
Sinais/Sintomas sistémicos	Febre	Febre	Febre
	Mal estar	Mal estar	Mal estar
	Cefaleia	Cefaleia	Cefaleia
	Mialgia	Mialgia	Mialgia
	Calafrios	Calafrios	
Sinais/Sintomas respiratórios	Tosse	Tosse	Tosse
	Dor de garganta	Dor de garganta	Dor de garganta
	<u>Dificuldade respiratória</u>	<u>Dificuldade respiratória</u>	Dificuldade respiratória

2.11 Diagnóstico de SARS-CoV-2

Após a declaração de pandemia COVID-19 pela OMS a 1 de março de 2020, procedemos à pesquisa do vírus SARS-CoV-2 nas amostras negativas para o vírus da gripe e para outros vírus respiratórios (n=330, ver **Figura 11**). O vírus SARS-CoV-2 foi detetado em 3 casos de SG, todos eles com data de início da doença (a 13 de março e 9 de abril de 2020) posterior à declaração de pandemia. Estes casos são relativos a 2 indivíduos do sexo masculino (com 57 e 62 anos de idade) e a um caso do sexo feminino (74 anos). Os casos de março

eram provenientes dos distritos do Porto e de Faro, enquanto que o caso de abril foi detetado no distrito de Bragança. Quanto à presença de doenças crónicas, um dos casos não tinha qualquer doença crónica, o segundo caso tinha doença respiratória crónica e o terceiro diabetes e doença cardiovascular.

Todos os 3 casos apresentavam dificuldade respiratória. Sintomas como a febre ou o mal-estar/prostração foram reportados em 2 doentes. As mialgias e os calafrios foram descritos em apenas 1 indivíduo.

3. Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe

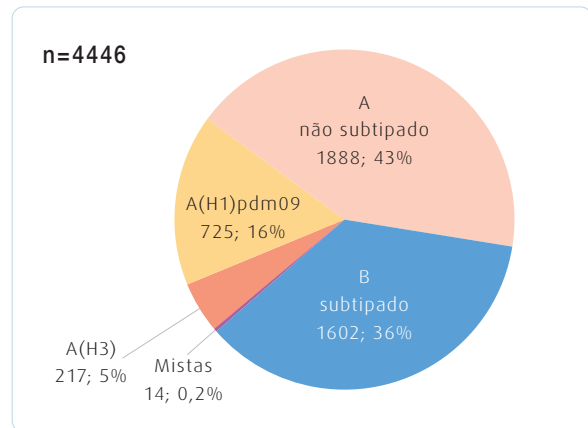
3.1 Casos reportados

Foram notificados durante a época de 2019/2020, pelos Laboratórios da Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, um total de 21909 casos de infeção respiratória, entre a semana 39 de 2019 e a semana 20 de 2020. O vírus influenza A foi pesquisado em 21865 casos e o vírus do tipo B em 21857 casos.

O maior número de notificações foi observado entre janeiro e fevereiro de 2020 (semanas 1/2020 a 7/2020), observando-se o maior número de notificações na semana 6/2020 (n=1521) (**Figura 13**).

O vírus da gripe foi detetado em 4446 casos de infeção respiratória (**Figura 14**). O vírus da gripe do tipo A foi detetado em 63,7% (n=2830) dos casos notificados. Em 43% (n=1888) dos casos positivos, o vírus A não foi subtipado.

Figura 14 – Tipos e subtipos do vírus da gripe detetados pela Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, na época 2019/2020 (n=4446).



Os vírus A(H1)pdm09 e A(H3) foram detetados em 16% (n=725) e 5% (n=217) dos casos de gripe, respectivamente.

O vírus da gripe do tipo B foi identificado em 1602 casos (36%). Foram também identifica-

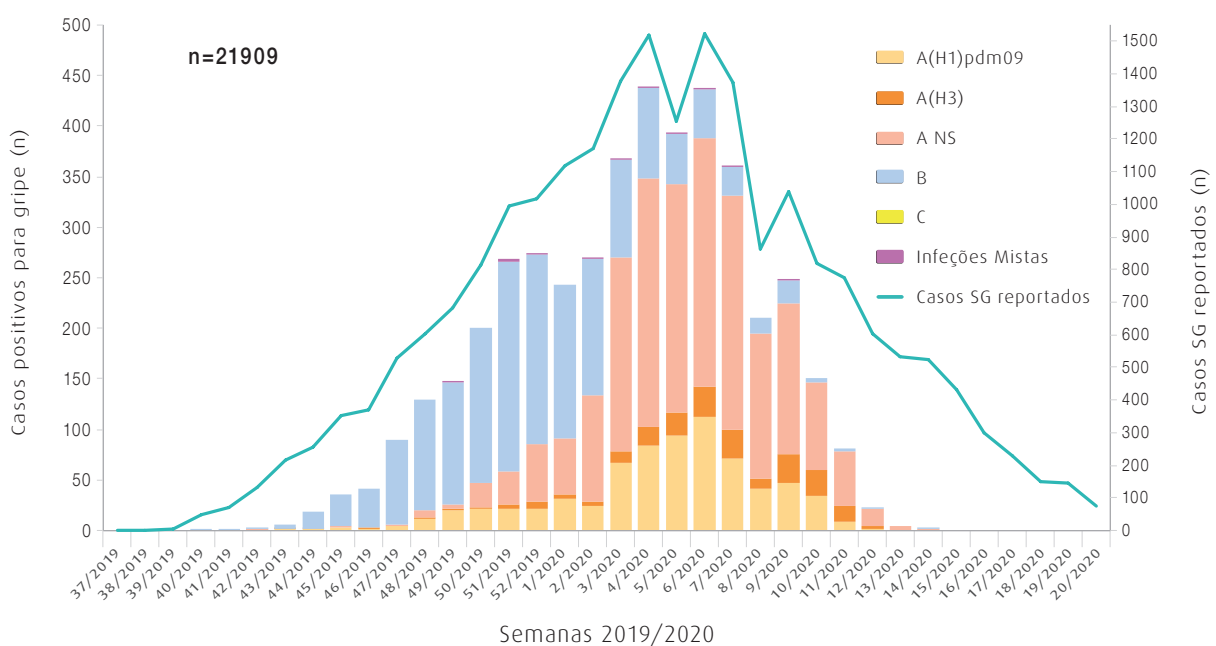


Figura 13 – Número de casos de síndrome gripal e vírus da gripe detetados pela Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, na época 2019/2020 (n=21909).

dos 14 casos de infeção mista (0,2%), na sua maioria entre o vírus A e B (**Figura 14**).

A distribuição dos casos de gripe por sexo e por grupo etário foi analisada em 21106 casos para os quais foi obtida informação sobre o sexo.

Observou-se uma percentagem de casos positivos para gripe ligeiramente superior no sexo feminino [sexo feminino: 21,2% (95%IC 20,5-22,0; 2250/10592); sexo masculino: 20,1% (95%IC 19,3-20,8; 2111/10514)] (**Quadro XIII**). A deteção dos diferentes tipos e subtipos do vírus da gripe foi também semelhante nos dois sexos.

A maior percentagem de casos de gripe foi observada em indivíduos entre os 5 e os 14 anos de idade (54,1%; IC 95% 51,4-56,8) e nos jovens e adultos entre os 15-44 anos (34,6%; IC 95% 33,0-36,2). Foi no grupo etário dos 65+ anos que o vírus da gripe foi detetado numa proporção mais reduzida (10,7%; IC 95% 10,0-11,4).

Quando analisamos a distribuição dos tipos/subtipos do vírus influenza pelos diferentes grupos etários verifica-se que foi nos indivíduos com idades entre 5 e 14 anos o vírus influenza do tipo B foi detetado com maior frequência (62,7%). Já o vírus influenza do tipo A

Quadro XIII – Distribuição dos casos de gripe por sexo na época 2019/2020.

Sexo	Casos SG	Casos positivos influenza n (%)	Influenza B n (%)	Influenza A não subtipado n (%)	Influenza A(H3) n (%)	Influenza A(H1)pdm09 n (%)	Infeções Mistas n (%)
Feminino	10592	2250 (21,2)	830 (36,9)	968 (43,0)	108 (4,8)	336 (14,9)	8 (0,4)
Masculino	10514	2111 (20,1)	764 (36,2)	904 (42,8)	106 (5,0)	331 (15,7)	6 (0,3)
Total	21106	4361 (20,7)	1594 (36,6)	1872 (42,9)	214 (4,9)	667 (15,3)	14 (0,3)

* Foram excluídos da análise 803 casos para os quais não foi obtida informação sobre o sexo

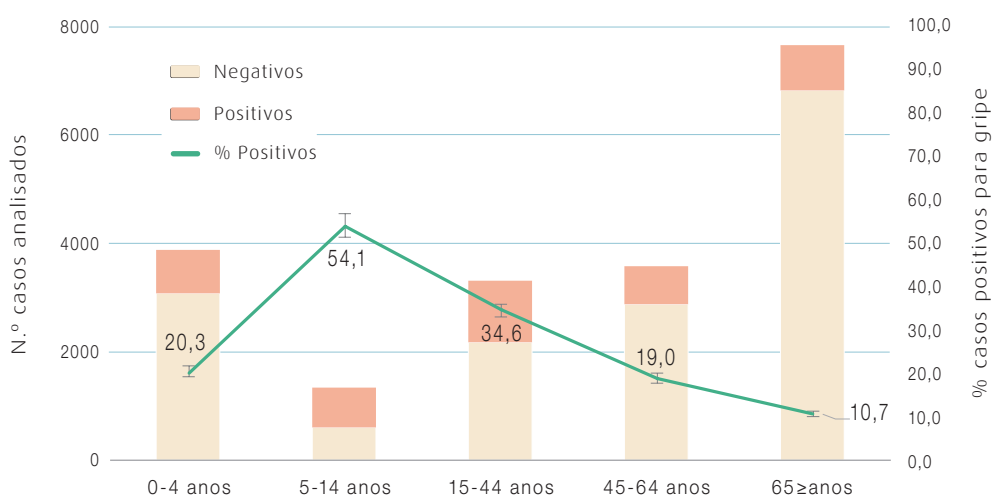


Figura 15 – Casos de gripe detetados por grupo etário na época 2019/2020. Não foram incluídos na análise 2121 casos sem informação sobre o grupo etário. Barras representam intervalo confiança a 95%.

(de ambos os subtipos e não subtipados) foi maioritário nos doentes com 65 ou mais anos (82,4%). Nas crianças com menos de 15 anos foi o subtipo A(H1)pdm09 que foi detetado em maior proporção comparativamente com o subtipo A(H3) (**Quadro XIV**).

Nos 16527 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 criar 3 grupos distintos de doentes:

- casos em ambulatório (n=11684)
- casos em internamento hospitalar (n=6776)
- casos de internamento em Unidades de Cuidados Intensivos (n=1051)

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 23,0% (2686/11684) dos casos em ambulatório, em 16,6% (1128/6776) dos casos de internamento hospitalar e em 11,8% (124/1051) dos casos de internamento em UCIs.

Na época de 2019/2020, o vírus predominante nos casos notificados em ambulatório, em internamento e internamento em UCI foi o vírus da gripe do tipo A (**Figura 16**).

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 crianças entre os 5 e os 14 anos (60,6%, 46,6% e 41,2% em ambulatório, internamento e internamento em UCI, respetivamente) na sua maioria foram detetados vírus da gripe do tipo B.

Quadro XIV – Proporção de casos de gripe detetados por grupo etário na época de 2019/2020.

Vírus da gripe (%)	Grupos etários				
	0-4 anos	5-14 anos	15-44 anos	45-64 anos	65 + anos
A não subtipado	39,8	23,5	34,5	57,5	59,7
A(H3)	6,4	6,6	2,7	4,9	6,5
A(H1)pdm09	18,6	7,2	10,7	21	16,2
B	35,2	62,7	52,1	16,6	17,6

Não foram incluídos na análise 2121 casos sem informação sobre o grupo etário e 14 casos de infeção por dois ou mais vírus da gripe (infeções mistas)

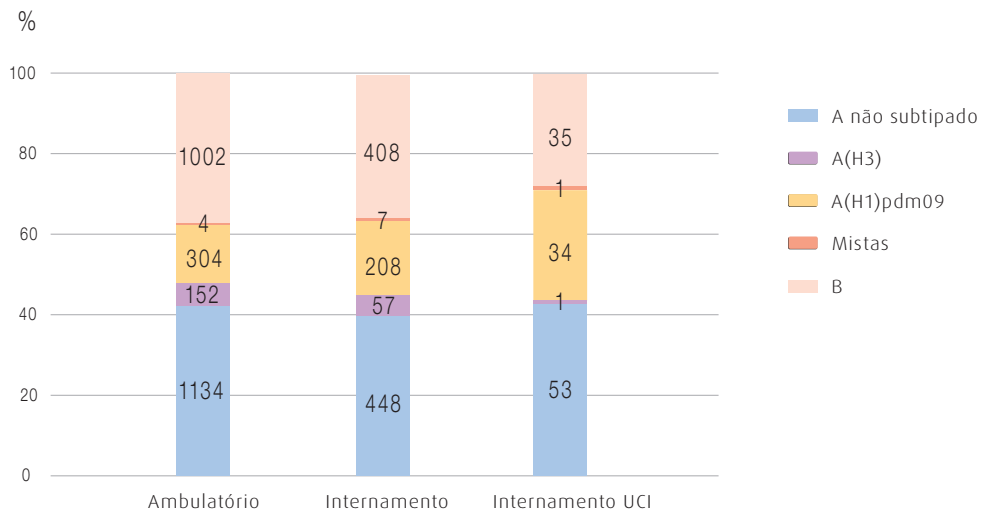


Figura 16 – Tipos e subtipos do vírus da gripe detetados por tipo de consulta/internamento, na época 2019/2020, pela Rede Laboratorial.

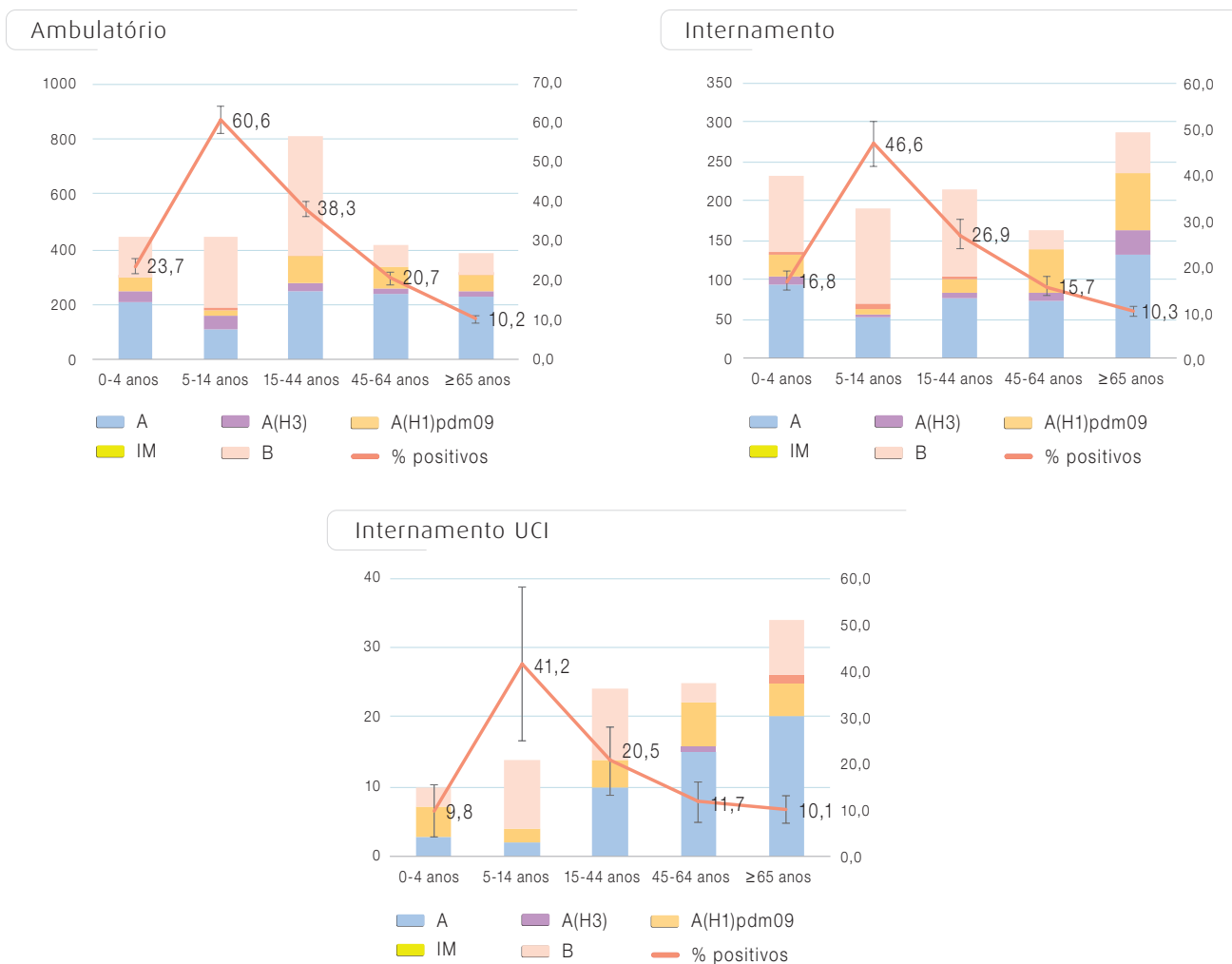


Figura 17 – Número e proporção de casos de gripe por grupo etário detetados em ambulatório, em internamento hospitalar e em internamento em UCI, na época de 2019/2020. Barras representam intervalo confiança a 95%.

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 3551 casos foi detetado pelo menos um agente respiratório (**Figura 18**).

O vírus sincicial respiratório foi o agente respiratório mais frequentemente detetado, tendo sido identificado em 59% dos casos), seguido dos picornavírus (rinovírus, enterovírus e parechovírus) detetado em 12% dos casos.

Foram também identificados em menor proporção: bactérias (5%), o metapneumovírus humano (4%), o adenovírus (3%), o coronavírus humano (3%), o vírus parainfluenza (2%), e o bocavírus humano (1%). Foram registadas infeções mistas numa proporção considerável de casos (11%; 397/3551) (**Figura 18**).

O maior número de casos positivos para agentes respiratórios foi verificado entre as semanas 50/2019 e 7/2020, período que se sobrepõe

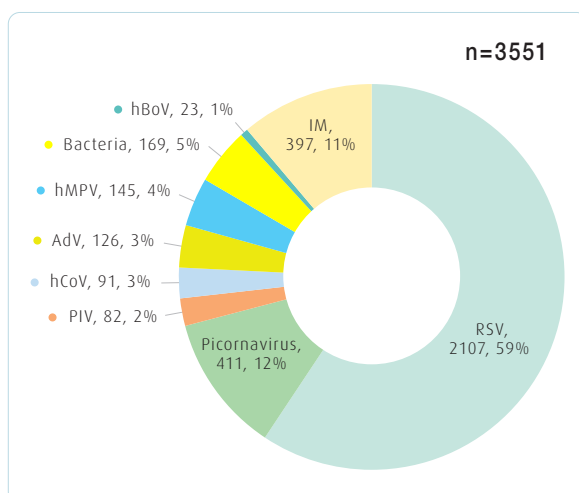


Figura 18 – Agentes respiratórios detetados pela RPLDG na época 2019/2020 (n=3551).

em larga medida com o período epidémico da gripe na época de 2019/2020 (**Figura 19**).

A distribuição temporal dos vírus respiratórios, de acordo com a sua deteção laboratorial, demonstra que, à excepção do RSV, do metapneumovírus humano e do coronavírus humano, os restantes agentes respiratórios pesquisados apresentam uma circulação ao longo de todos os meses de inverno (**Figura 19**).

A circulação do vírus RSV sobrepõe-se largamente com a circulação do vírus da gripe e é detetado num número elevado de casos também durante o período epidémico da gripe (**Figuras 13 e 19**).

O número de deteções de metapneumovírus humano foi mais elevado na fase final da época de vigilância 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**).

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 (61,0%), sendo igualmente o agente predominante nos restantes grupos etários, no entanto a sua frequência aumentou proporcionalmente com a idade. O RSV foi ainda detetado em 65,0% dos casos com idade superior aos 64 anos (**Figura 20**).

Nos casos com idade superior a 5 anos, para além do RSV, os picornavírus e as bactérias são também detetados em número considerável.

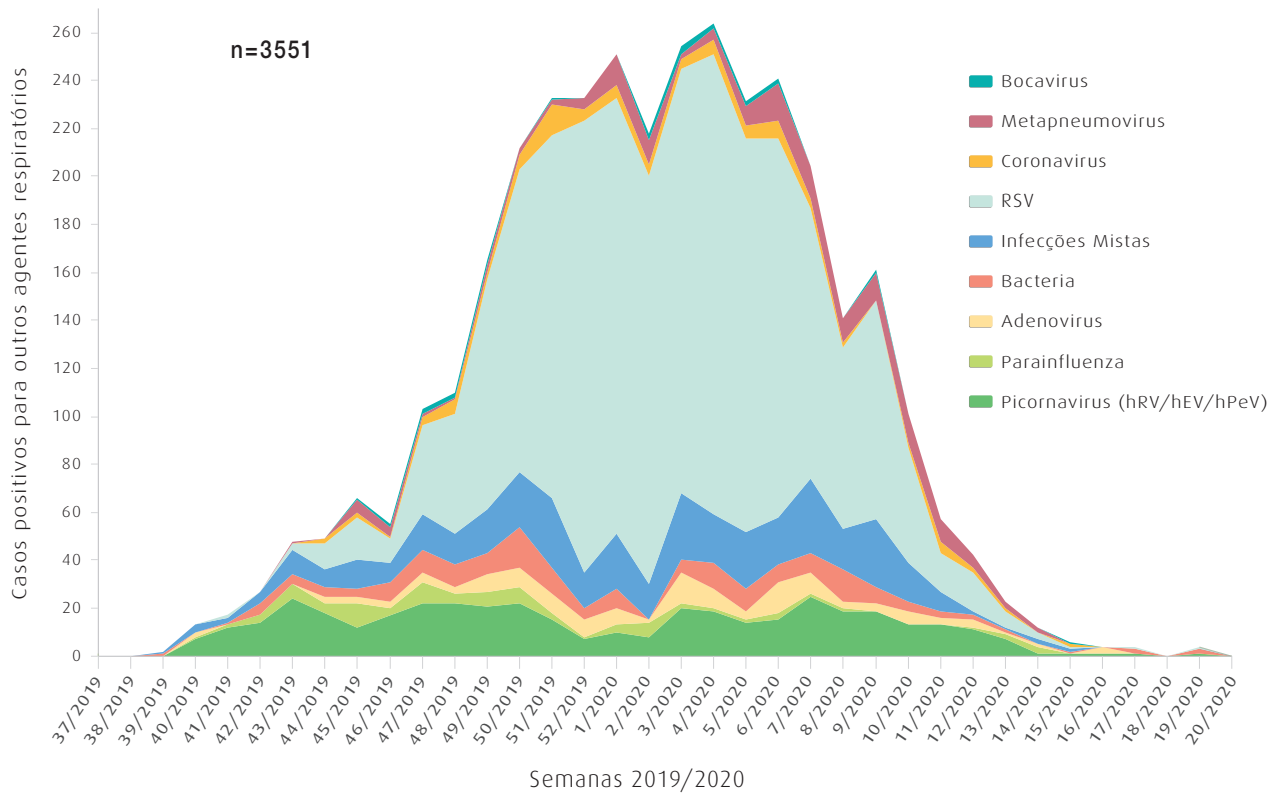


Figura 19 – Distribuição temporal dos agentes respiratórios detectados pela RPLDG ao longo da época 2019/2020 (n=3551).

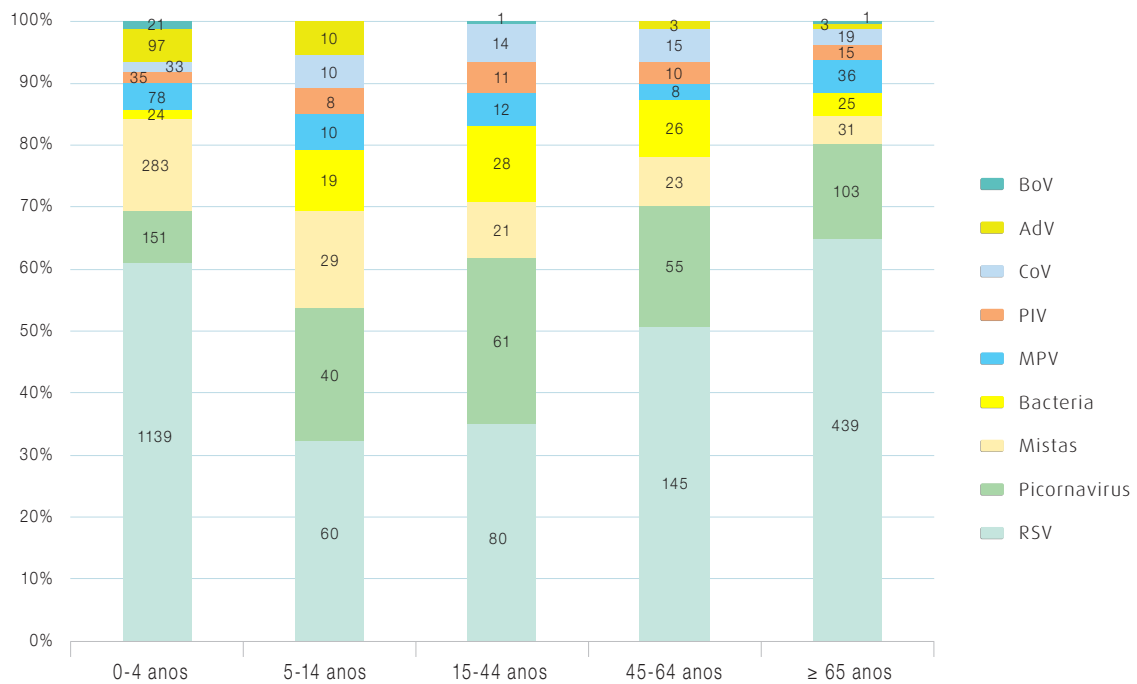


Figura 20 – Distribuição por grupos etários dos agentes respiratórios detectados pela RPLDG na época 2019/2020 (n=3232). Foram excluídos da análise 322 casos para os quais não foi obtida informação sobre o grupo etário.

As infeções mistas atingem uma maior proporção nas crianças até aos 14 anos (15,2% dos 0 aos 4 e 15,6% dos 5 aos 14). Nos grupos etários dos 15-44 e dos 45-64 anos foram encontradas infeções mistas em 9,2% e 8,1% dos casos, respectivamente, e tiveram uma menor expressão nos doentes com 65+ anos (4,6%) (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 5091 dos casos notificados. Em 68 destes casos (1,3%) foi confirmado o óbito. Os indivíduos eram, na sua maioria, adultos com idade superior a 65 anos.

Em 7 dos casos fatais, o diagnóstico laboratorial foi positivo para o vírus da gripe [3 por influenza A(H1N1)pdm09, 2 por influenza A não subtipado e 2 por influenza B]. Nos restantes 7 dos casos, em que se verificou o óbito, foi detetado outro agente respiratório: os picornavírus (em 3 casos), o RSV (1 caso), uma bactéria (1 caso), o hCoV (1 caso) e infeção mista (1 caso).

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

Durante a época de gripe 2019/2020, o LNRVG procedeu à análise complementar de amostras biológicas, selecionadas a partir do total de amostras recebidas no LNRVG, quer através do PNVG, quer através da Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe.

4.1 Caracterização antigénica do vírus da gripe

Foram isolados e analisados antigenicamente 90 vírus da gripe: 57 influenza B/Victoria, 30 influenza do subtipo A(H1N1)pdm09 e 3 influenza A(H3) (Figura 21).

Os vírus influenza B da linhagem Victoria caracterizados eram semelhantes à estirpe B/Washington/2/2019, sendo diferente da estirpe B/Colorado/06/2017, que esteve integrada na vacina antigripal da época 2019/2020²⁴.

Os vírus A(H1N1)pdm09, caracterizados eram semelhantes à estirpe vacinal A/Brisbane/02/2018, que integrou a vacina da época 2019/2020²⁵.

A caracterização dos vírus do subtipo A(H3), pelo método de inibição de hemaglutinação, tem revelado algumas dificuldades devido à fraca capacidade demonstrada por estes vírus para aglutinarem as hemácias. Contudo, foram caracterizados antigenicamente 3 isolados virais do subtipo A(H3) sendo estes semelhantes à estirpe vacinal de 2019/2020 (A/Kansas/04/2017)²⁶.

²⁴ World Health Organisation (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccine for use in the 2019/2020 northern hemisphere influenza season. 2020; (February 2019): 1-9. Em: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/

²⁵ World Health Organisation (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccine for use in the 2019/2020 northern hemisphere influenza season. 2020; (February 2019): 1-9. Em: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/

²⁶ World Health Organisation (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccine for use in the 2019/2020 northern hemisphere influenza season. 2020; (February 2019): 1-9. Em: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/

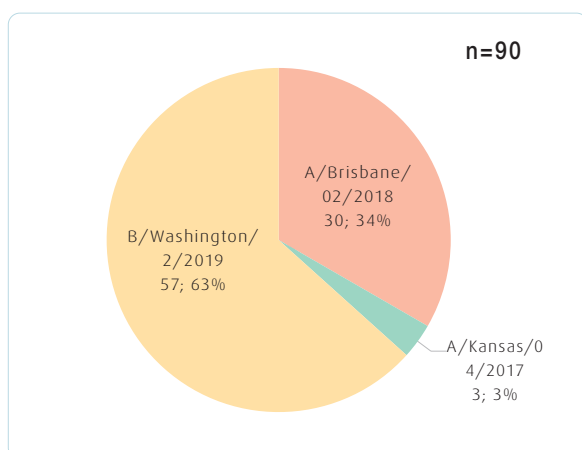


Figura 21 – Caracterização antigénica dos vírus influenza A e B, isoladas na época 2019/2020.

4.2 Caracterização genética do vírus da gripe

Os vírus da gripe detetados no Inverno de 2019/2020 foram caracterizados geneticamente com base na subunidade HA1 da hemaglutinina.

Ao longo do período de vigilância, os vírus caracterizados foram selecionados entre as semanas 34/2019 e 5/2020, abrangendo todo o período epidémico. No total, foram caracterizados geneticamente 127 vírus da gripe: 107 do tipo B (106 da linhagem Victoria e 1 da linhagem Yamagata), 17 do subtipo A(H1)pdm09 e 3 do subtipo A(H3) (**Quadro XV** e **Figuras 22, 23**).

Os vírus influenza B da linhagem Victoria caracterizados pertencem ao clade 1A, inserindo-se no subclade representado pela estirpe de referência B/Washington/02/2019 (recomendada para a composição da vacina da gripe para o hemisfério Sul 2020). Os vírus deste subclade 1A(3)B apresentam uma tripla deleção de aminoácidos (nas posições 162-164). Os vírus B/Victoria caracterizados apresentam 7 substituições de aminoácidos em relação à estirpe vacinal do hemisfério Norte 2019/2020, B/Colorado/06/2017:

Quadro XV – Subtipos, linhagens e grupos filogenéticos dos vírus da gripe caracterizados geneticamente (subunidade HA1 da hemaglutinina) na época 2019/2020 (n=127).

Subtipo/Linhagem	Grupo filogenético	N.º de vírus
A(H3)	A/Hong Kong/2675/2019 (subgrupo 3C.2a1b) +T135K-B	2
	A/South Australia/34/2019 (subgrupo 3C.2a1b) +T131K	1
	A/Switzerland/8060/2017 (subgrupo 3C.2a2)	0
	A/Cote d'Ivoire/544/2016 (subgrupo 3C.2a3)	0
A(H1)pdm09	A/Norway/3433/2018 (subgrupo 6B.1A5A)	17
	A/Denmark/2728/2019 (subgrupo 6B.1A2)	0
	A/Zambia/1-364/2018 (subgrupo 6B.1A7)	0
B/Yamagata	B/Massachusetts/2/2012 (clade 2)	0
	B/Phuket/3073/2013 (clade 3)	1
B/Victoria	B/Brisbane/60/2008 (clade 1A)	0
	B/Colorado/06/2017 (subclade 1A Δ162-163)	0
	B/Hong Kong/269/2017 (subclade 1A Δ162-164A)	0
	B/Washington/02/2019 (subclade 1A Δ162-164B)	106
Total vírus caracterizados		127

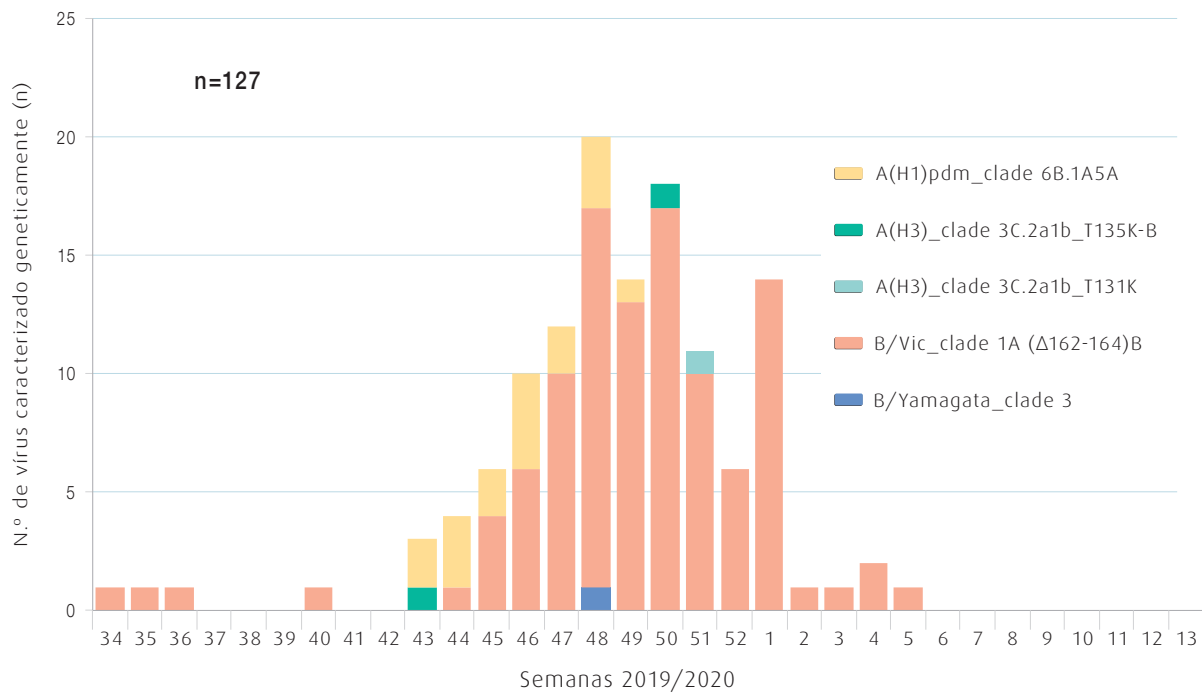


Figura 22 – Distribuição semanal dos vírus da gripe caracterizados geneticamente (subunidade HA1 da hemaglutinina) na época 2019/2020 (n=127).

G129D (em local antigénico), G133R, K136E, V180I, T197N (em local antigénico), K498R, além de uma deleção na posição 164²⁷.

À semelhança do que acontece com a maioria dos vírus influenza A(H1)pdm09 detetados a nível europeu²⁸, os vírus A(H1)pdm09 caracterizados geneticamente (n=17) agruparam-se no subclade 6B.1A5A (representado pela estirpe A/Norway/3433/2018), um dos 7 subclades que emergiram a nível global em 2018/19 dentro do clade 6B.1A²⁹. Os vírus A(H1)pdm09 caracterizados apresentam 9 substituições de aminoácidos (3 em locais

antigénicos – l.a.) da hemaglutinina em relação à estirpe vacinal do hemisfério Norte 2019/2020, A/Brisbane/02/2018: G45R, N129D, T185I (l.a.), D187A (l.a.), Q189E (l.a.), R223Q, N260D, A282P, V298I.

Foi também caracterizada a neuraminidase dos 17 vírus da gripe A(H1)pdm09. Todas as neuraminidasas caracterizadas são do subtipo N1, não tendo sido detetado nenhum vírus sazonal recombinante A(H1N2)^{30,31}.

Os 3 vírus A do subtipo H3 caracterizados pertenciam ao clade 3C.2a1b (um dos vários

²⁷ 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

²⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza virus characterisation, summary Europe, July 2020. Stockholm: ECDC; 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/influenza-virus-characterisation-summary-europe-july-2020>

²⁹ World Health Organisation (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccine for use in the 2019/2020 northern hemisphere influenza season. 2020; (February 2019): 1-9. Em: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/

³⁰ Meijer Adam, Swaan Corien M, Voerknecht Martin, Jusic Edin, van den Brink Sharon, Wijsman Lisa A, Voordouw Bettie CG, Donker Gé A, Slevén Jacqueline, Dorigo-Zetsma Wendelien W, Svraka Sanela, van Boven Michiel, Haverkate Manon R, Timen Aura, van Dissel Jaap T, Koopmans Marion PG, Bestebroer Theo M, Fouchier Ron AM. Case of seasonal reassortant A(H1N2) influenza virus infection, the Netherlands, March 2018. *Euro Surveill.* 2018;23(15):pii=18-00160. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.15.18-00160>

³¹ Wiman Åsa, Enkirch Theresa, Carnahan AnnaSara, Böttiger Blenda, Hagey Tove Samuelsson, Hagstam Per, Fält Rosmarie, Brytting Mia. Novel influenza A(H1N2) seasonal reassortant identified in a patient sample, Sweden, January 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(9):pii=1900124. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.9.1900124>

grupos genéticos atualmente em circulação na Europa): 2 vírus pertenciam ao subclade 3C.2a1b+T135K-B (representado por A/Hong Kong/2675/2019) e 1 vírus ao subclade 3C.2a1b+T131K-B (representado por A/South Australia/34/2019) (Figura 23)³². Todos eles apresentam pelo menos 14 substituições de aminoácidos na hemaglutinina em relação à estirpe vacinal A/Kansas/14/2017 (do clade 3C.3a) sendo que as primeiras 10 situam-se em locais antigénicos: E62G, N91S, K92R, N121K, K144S, S159Y, K160T, N171K, V186G/D, Y219S, R326K, I406V, M478I e G484E^{33,34}.

O único vírus do tipo B da linhagem Yamagata detetado e caracterizado (linhagem já contemplada na vacina quadrivalente administrada no nosso país em 2019/20) pertence ao clade 3 e apresenta 3 substituições em relação à antiga estirpe vacinal B/Phuket/3073/2013³⁶: L172Q, D232N e M251V^{37,38}.

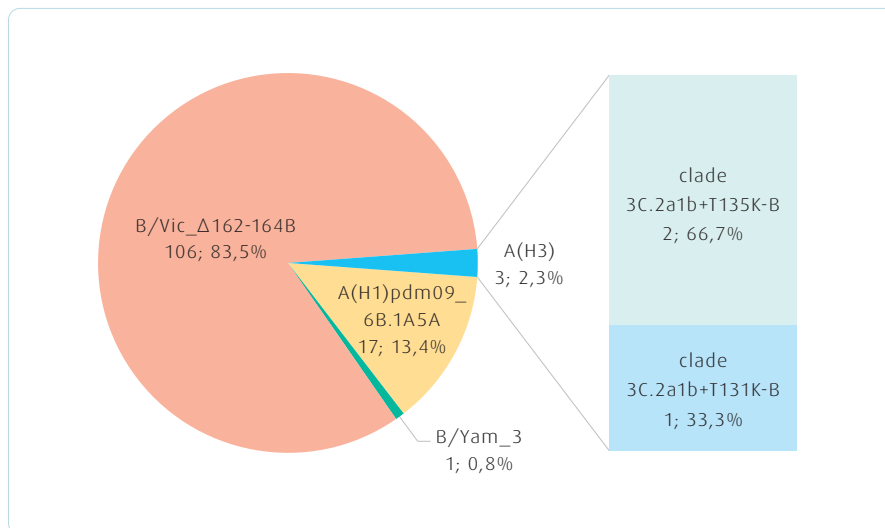


Figura 23 – Vírus da gripe caracterizados geneticamente (subunidade HA1 da hemaglutinina) na época 2019/2020 (n=127).

³² European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza virus characterisation, summary Europe, July 2020. Stockholm: ECDC; 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/influenza-virus-characterisation-summary-europe-july-2020>

³³ 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

³⁴ World Health Organisation (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccine for use in the 2019/2020 northern hemisphere influenza season. 2020; (February 2019): 1-9. Em: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/

³⁵ World Health Organisation (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccine for use in the 2019/2020 northern hemisphere influenza season. 2020; (February 2019): 1-9. Em: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/

³⁶ 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

³⁷ 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

³⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza virus characterisation, summary Europe, July 2020. Stockholm: ECDC; 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/influenza-virus-characterisation-summary-europe-july-2020>

4.3 Avaliação da susceptibilidade aos antivirais

A avaliação da susceptibilidade dos vírus da gripe aos antivirais foi efetuada através de testes fenotípicos e genotípicos.

O ensaio de inibição da neuraminidase usando um substrato fluorescente ácido 2'-(4-metilumbeliferil) - α -D-N-acetilneuramínico (MUNANA) para determinar os valores de IC50 para oseltamivir e zanamivir foi realizado para uma seleção de 12 vírus do subtipo A(H1)pdm09 e a 12 B/Victoria.

Nenhum dos vírus dos subtipos A(H1)pdm09 ou B/Victoria apresentou redução de susceptibilidade aos inibidores da neuraminidase, oseltamivir e zanamivir. Os valores médios de IC50 para o oseltamivir e zanamivir, foram 0,41 (entre 0,18-0,79) e 0,60 (entre 0,30-2,26) para o vírus influenza A(H1)pdm09, 24,40 (entre 14,08-33,99) e 1,67 (entre 0,26-3,24) para influenza B/Victoria. A razão dos valores de IC50 com a mediana mostrou que os vírus A(H1)pdm09 e B/Victoria tinham um perfil de inibição normal de acordo com as normas da OMS ³⁹.

Os testes genotípicos de avaliação de susceptibilidade aos antivirais foram efectuados numa seleção de 20 vírus da gripe: 17 influenza A(H1)pdm09 e 3 influenza A(H3), as substituições de aminoácidos na neuraminidase (NA) relacionadas com a resistência ao oseltamivir e ao zanamivir foram avaliadas. Dez substitui-

ções de aminoácidos na proteína da polimerase (PA) associada à resistência ao baloxavir foram também monitorizadas.

A sequenciação da NA e da PA não revelou a presença de substituições atualmente associadas à resistência aos inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir) ou ao baloxavir.

Durante a época de 2019/2020, a nível europeu e mundial, foram detetados casos esporádicos de resistência aos inibidores da neuraminidase ⁴⁰.

³⁹ Pozo F, Lina B, Andrade HR et al (2013) Guidance for clinical and public health laboratories testing for influenza virus antiviral drug susceptibility in Europe. *Journal of Clinical Virology* 57 (2013) 5– 12. doi: 10.1016/j.jcv.2013.01.009

⁴⁰ European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza virus characterisation, summary Europe, July 2020. Stockholm: ECDC; 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/influenza-virus-characterisation-summary-europe-july-2020>

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

Durante a época de gripe 2019/2020 o número de óbitos por todas as causas em Portugal esteve acima dos esperado em dois períodos. O primeiro entre as semana 3/2020 e 5/2020,

que foi coincidente com a epidemia de gripe, e o segundo entre as semanas 13/2020 e 15/2020 coincidente com a pandemia COVID-19 (Figura 24 e Figura 25) ⁴¹.

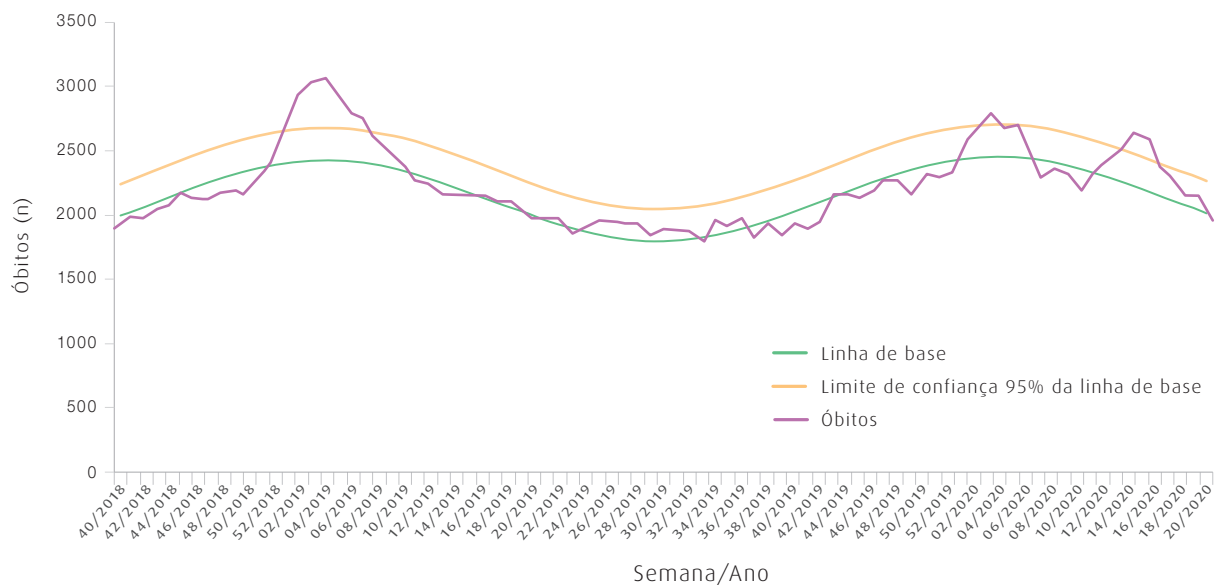


Figura 24 – Evolução da mortalidade semanal (número absoluto) por todas as causas, desde a semana 40/2018 até à semana 20/2020.

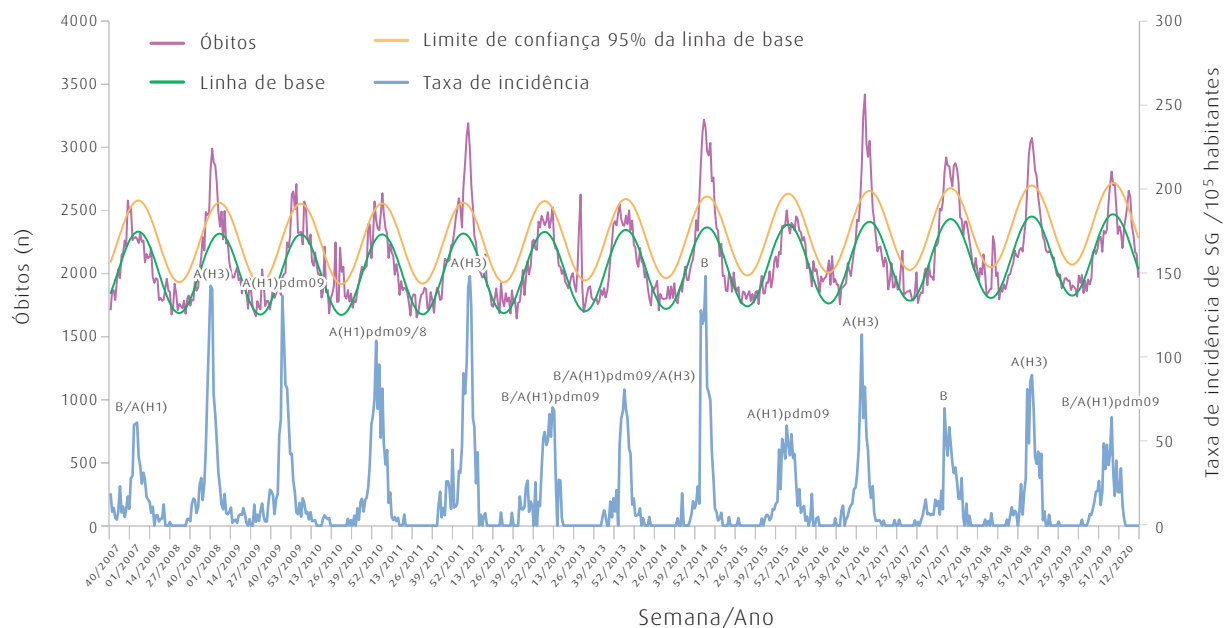


Figura 25 – Evolução da mortalidade semanal (número absoluto) por todas as causas e da taxa de incidência de síndrome gripal (dados definitivos), desde a semana 40/2007 até à semana 20/2020.

⁴¹ As linhas de base foram estimadas com a série temporal da mortalidade semanal entre a semana 40/2007 e a semana 35/2020 disponível a 29 de setembro de 2020, e os dados de mortalidade estão atualizados à data de 29 de setembro de 2020.

Aplicando um método de regressão cíclica foram construídas linhas de base que correspondem à mortalidade esperada sem o efeito de fatores externos 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 geral e estratificado por sexo, grupo etário e região de saúde. Relativamente ao período 1, potencialmente associados à epidemia de gripe, por serem temporalmente coincidentes, estimamos um total de 834 (IC95%: 415;1.253) óbitos em excesso em relação ao esperado, o que corresponde a uma taxa de 8/100.000 habitantes e a um excesso relativo à linha de base de 11 % (IC95%: 8 a 15%). O excesso de mortalidade neste período atingiu o seu valor máximo na semana 3/2020 (excesso relativo de 14%) (Figura 26).

No segundo período estimamos um total de 1.100 (IC95%: 681;1.519) óbitos em excesso em relação ao esperado, o que corresponde a uma taxa de 11/100.000 habitantes e a um

excesso relativo à linha de base de 16% (IC95%: 13 a 20%). O excesso de mortalidade neste período atingiu o seu valor máximo na semana 14 de 2020 (excesso relativo de 19%) (Figura 26).

Através da análise estratificada (Quadro XVI), verifica-se que neste primeiro período o excesso de óbitos foi observado, de forma significativa, em todas as regiões de saúde do continente à exceção do Alentejo, bem como em ambos os sexos, sendo mais elevado no sexo feminino (7/100.000 *versus* 4/100.000 habitantes). Por último, observou-se um aumento do excesso de óbitos com a idade, em particular no grupo etário com mais de 85 anos (161/100.000 habitantes). No segundo período, foram observados excessos de mortalidade nas regiões Norte, Centro e Alentejo, em ambos os sexos e nos grupos etários acima dos 75 anos. De salientar que no grupo etário com mais de 85 anos o excesso de mortalidade atingiu uma taxa de 279/100.000 habitantes.

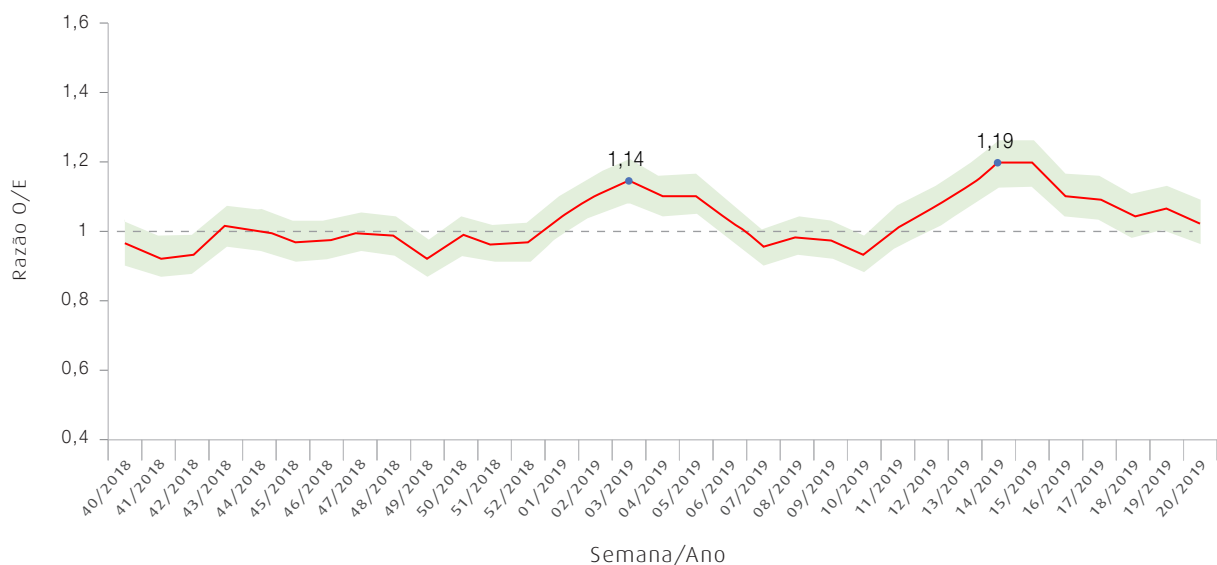


Figura 26 – Evolução semanal da razão entre óbitos observados e esperados, semana 40/2019 a semana 20/2020 e respetivo intervalo de confiança a 95% (zona verde).

Quadro XVI – Número de óbitos e taxa em excesso, por sexo, grupo etário e região de saúde, na época 2019/2020.

	Período 1		Período 2	
	Excesso de óbitos n (IC95%)	Excesso de óbitos /100.000 habitantes	Excesso de óbitos n (IC95%)	Excesso de óbitos /100.000 habitantes
Sexo				
Feminino	362 (173;551)	7	919 (620;1.218)	17
Masculino	178 (53;303)	4	383 (206;560)	8
Grupo etário				
0-14	–	–	–	–
15-24	–	–	–	–
25-44	–	–	–	–
45-64	–	–	–	–
65-74	64 (22;106)	5	–	–
75-84	–	–	357 (204;510)	45
85+	521 (309;733)	161	899 (626;1.172)	279
Região				
Norte	214 (89;339)	6	666 (490;842)	19
Centro	237 (133;341)	14	217 (113;321)	13
LVT	129 (35;223)	4	–	–
Alentejo	–	–	64 (25;103)	14
Algarve	99 (52;146)	23	–	–
Açores	–	–	–	–
Madeira	–	–	–	–

Durante os períodos de excesso de mortalidade observado ocorreram três eventos que podem explicar este aumento do risco de morrer. Especificamente, a epidemia de gripe sazonal cujo período epidémico decorreu entre as semanas 50/2020 e 06/2020, com um pico na semana 03/2019, temperaturas baixas no início de janeiro (Figura 27) e a pandemia COVID-19, cuja notificação dos primeiros casos em Portugal ocorreu na semana 10/2020.

Para estimar a mortalidade atribuível à epidemia de gripe e às temperaturas extremas, 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 FluMOMO⁴² do projeto Europeu EuroMOMO⁴³. Com base nesta abordagem, e considerando um histórico desde a semana 40/2014 até à semana 20/2019, estimaram-se 920 (IC95% 766 a 1.083) óbitos atribuíveis à gripe. As temperaturas extremas nesta época não tiveram impacto significativo na mortalidade.

⁴² 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.

⁴³ EuroMOMO: European Monitoring Mortality for Public Health Action. <http://www.euromomo.eu>

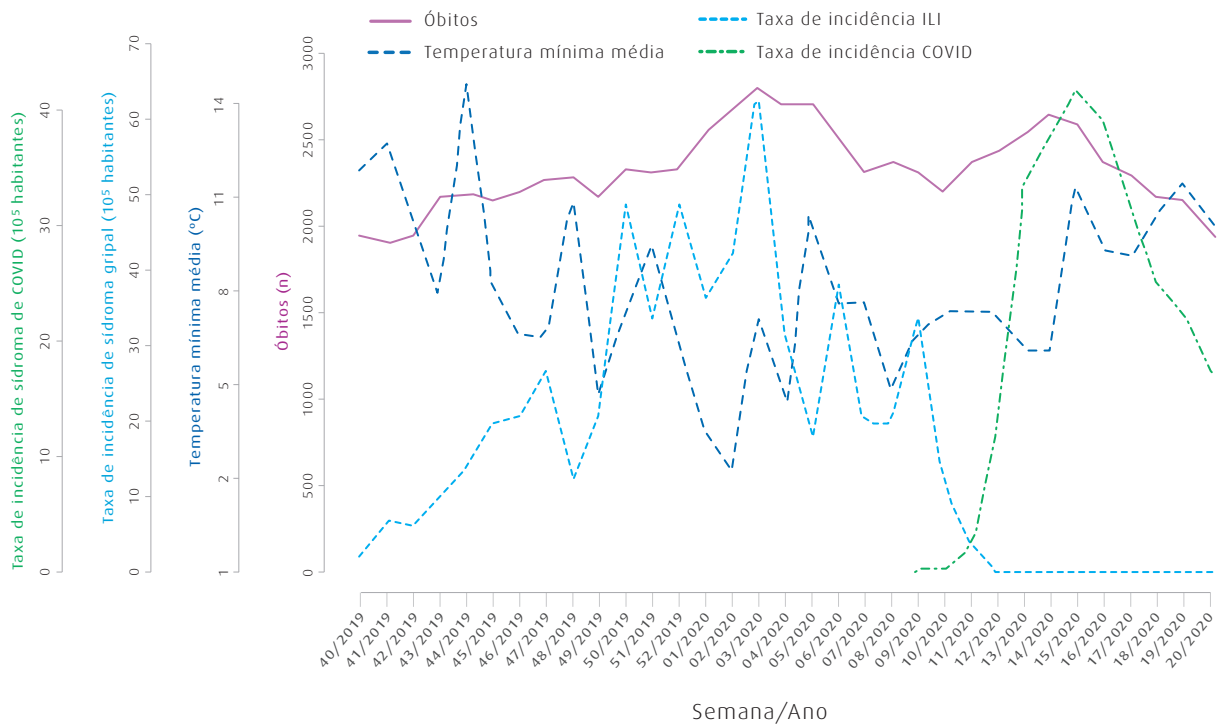


Figura 27 – Número de óbitos por todas as causas registados semanalmente, temperatura mínimas médias, taxa de incidência de Síndrome Gripal (dados definitivos) e taxa de incidência semanal de COVID-19 entre as semanas 40/2019 e 20/2020.

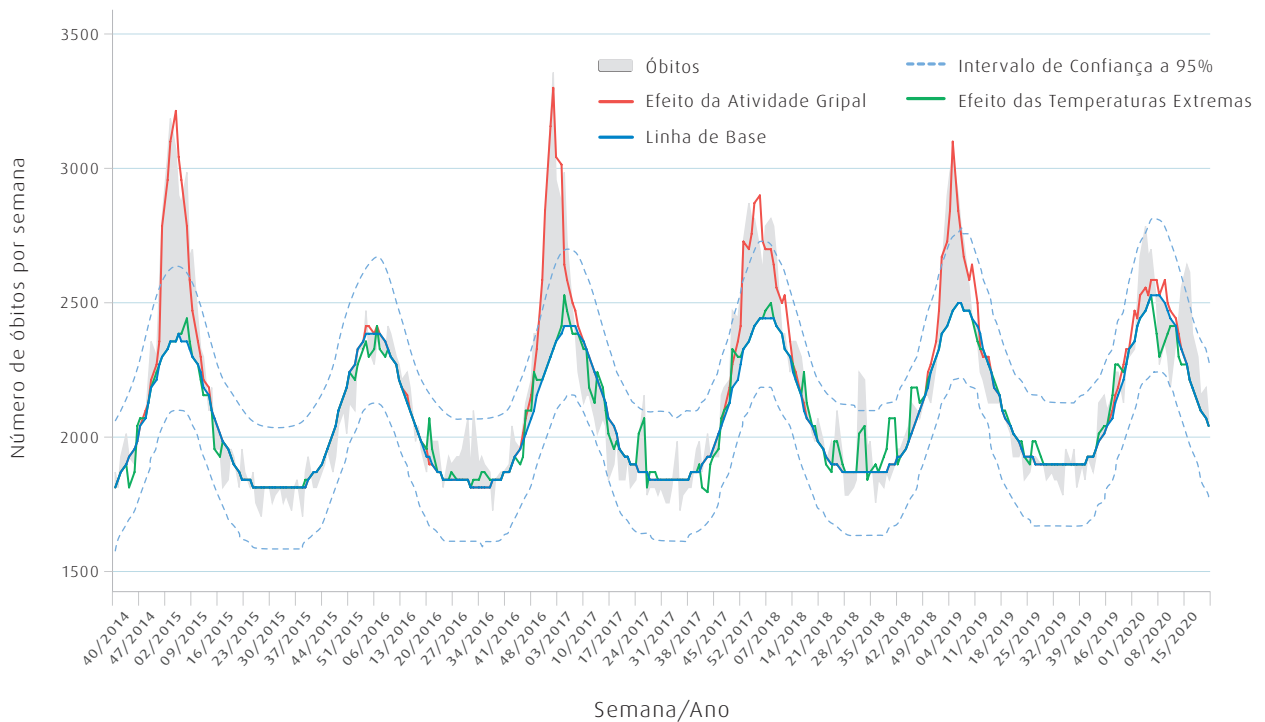


Figura 28 – Número de óbitos por todas as causas registados semanalmente, linha de base da mortalidade (linha sólida) e respetivo intervalo de confiança a 95% (tracejado), desvios da mortalidade observada à linha de base (área a cinzento), componente da mortalidade associada às temperaturas extremas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

6. Vigilância de gripe em UCI e Enfermarias na época 2019/2020 em Portugal

6.1. Vigilância da gripe em UCI

Nesta época foram reportados 120 casos de gripe por 33 UCI de 24 hospitais, tendo sido possível obter informação adicional relativamente a 119 casos.

Verificou-se um aumento apreciável da proporção de casos de gripe admitidos em UCI entre as semanas 50 de 2019 e 04 de 2020, em que foi atingido o valor máximo (6,7%); a partir daí decresceu, com algumas flutuações, aproximando-se progressivamente da linha de base, onde se manteve a partir da semana 15 (Quadro XIX e Figura 30).

Quadro XIX – N.º 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 2018/2019

Ano/Semana	2019												2020										Total												
	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9		10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
N.º de casos de gripe	0	0	0	0	0	2	1	2	0	0	3	6	3	10	5	13	15	11	12	8	9	4	9	3	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	120
N.º de hospitais	16	21	22	22	21	22	21	23	20	20	19	17	12	19	19	18	18	15	17	18	16	15	15	11	16	12	16	13	12	15	12	12	-		
N.º de UCI	18	29	30	30	28	29	27	31	26	29	28	23	18	28	27	24	26	20	24	26	23	24	19	20	15	21	18	21	18	15	20	15	16	-	
N.º de admissões na UCI	196	298	306	332	263	307	286	322	256	312	267	218	134	250	259	224	255	189	244	234	253	203	189	179	102	119	115	102	114	91	123	115	137	-	
Proporção de doentes com gripe em UCI	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,3	0,6	0,0	0,0	1,1	2,8	2,2	4,0	1,9	5,8	6,7	5,8	4,9	3,4	3,6	2,0	4,8	1,7	2,9	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	

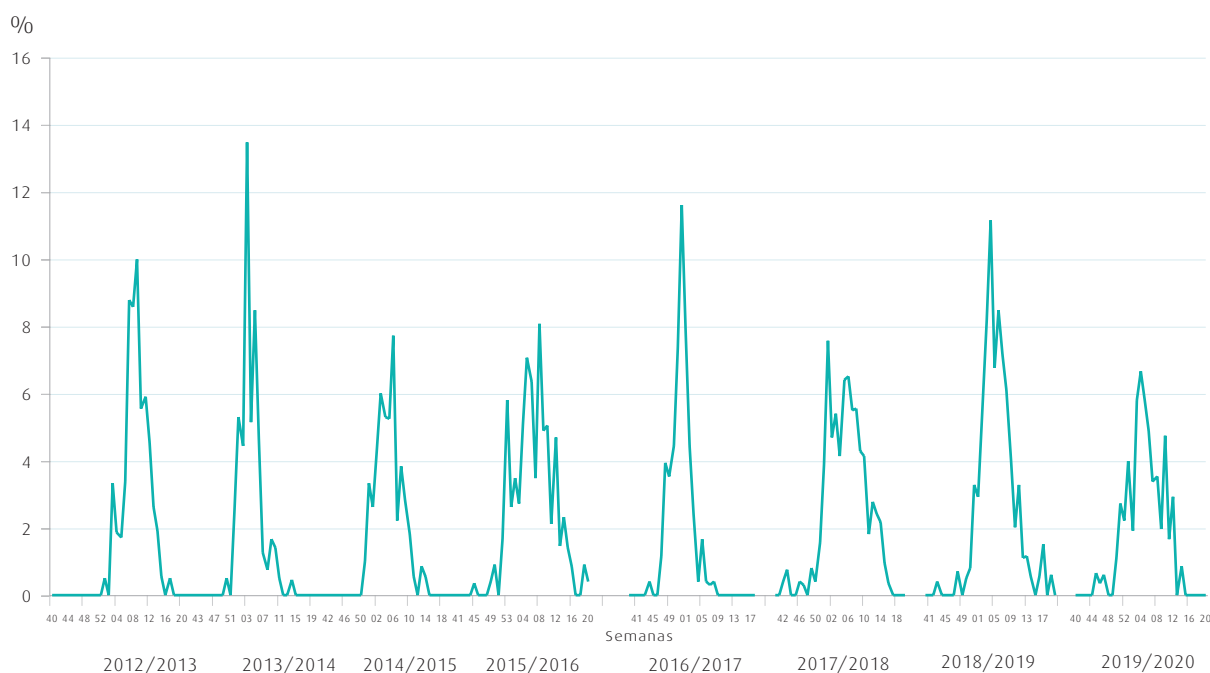


Figura 30 – Evolução semanal da proporção de doentes com gripe em UCI, desde a época 2012/2013

Tipo de vírus influenza identificado

Foi identificado o vírus influenza A em 98 (82,4%) amostras e o B em 21(17,6%), tendo sido identificado o subtipo ou linhagem em 30(25,2%).

A distribuição dos casos por vírus identificado encontra-se no **Quadro XX**.

Quadro XX – Distribuição dos casos por vírus identificado na época 2019/2020.

Vírus identificado	N.º de casos (n=119)	%
A(H1N1)	21	17,6
A(H3N2)	9	7,6
A não subtipado	68	57,1
B sem linhagem	21	17,6

Sexo e idade dos doentes

A proporção de homens (60,5%) foi superior à de mulheres.

Cerca de 60% dos doentes tinha idade igual ou superior a 55 anos.

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

Quadro XXI – Distribuição dos casos por grupo etário na época 2019/2020.

Grupo etário	N.º de casos (n=118)	%
00-02	4	3,4
03-09	1	0,8
10-14	2	1,7
15-24	5	4,2
25-34	1	0,8
35-44	14	11,9
45-54	20	16,9
55-64	22	18,6
65e+	49	41,5

Presença de doença crónica ou fatores de risco

Verificou-se que 100(84%) doentes tinham doença crónica subjacente ou fatores de risco (**Quadro XXII**), tendo a doença cardiovascular sido reportada em 39,5% dos doentes e a obesidade e diabetes em 27,1%.

Quadro XXII – Presença de doença crónica subjacente e fatores de risco, por ordem decrescente de frequência, na época 2019/2020

Doença*	N.º de casos (n=119)	%
Cardiovascular	47	39,5
Obesidade	32	27,1
Diabetes	32	27,1
DPOC	26	21,8
Renal	24	20,2
Oncológica	14	11,8
VIH	6	5,0
Hepática	5	4,2
Asma	4	3,4
Neuromuscular	2	1,7

* 1 ou mais são possíveis

Estado vacinal dos doentes

Do total de doentes em que o estado vacinal é conhecido, verificou-se que 19(25,3%; n=75) estavam vacinados contra a gripe sazonal.

Considerando os 103(86,6%; n=119) doentes com recomendação para a vacinação contra a gripe sazonal (65 e mais anos ou doença crónica subjacente ou fatores de risco), 19(30,2%; n=63) estavam vacinados.

Terapêutica antiviral e de suporte

Foram prescritos antivirais a 113(95,0%; n=119) doentes, nomeadamente oseltamivir a 112 (94,1%) e zanamivir a 2(1,7%).

Foram realizadas terapêuticas adicionais de suporte, cuja distribuição se encontra no **Quadro XXIII**.

Quadro XXIII – Terapêuticas prescritas aos doentes, por ordem decrescente de frequência, na época 2019/2020.

Terapêutica*	Nº de casos (n=119)	%
Oseltamivir	112	94,1
Ventilação mecânica invasiva	76	63,9
Terapêutica de substituição renal	27	22,7
Oxigenação por membrana extracorporal (ECMO)	11	9,2

* 1 ou mais são possíveis

Tipo de amostra biológica colhida para diagnóstico

A zaratogoa faríngea foi utilizada para o diagnóstico de 115(96,6%; n=119) casos e o aspirado endotraqueal ou lavado brônquico ou alveolar para 8(6,7%; n=119). Em 4(3,4%; n=119) doentes, foram realizados ambos os procedimentos; nenhum foi submetido a biópsia.

Óbitos e taxa de letalidade

Durante a estadia em UCI faleceram 21 doentes, estimando-se a taxa de letalidade em 23,3%(n=90). Daqueles, 18(85,7%) tinham doença crónica subjacente ou fatores de risco.

Salienta-se que 66,7% dos óbitos tinham 65 ou mais anos de idade (**Quadro XXIV**).

Quadro XXIV – Distribuição dos óbitos reportados por grupo etário, na época 2019/2020.

Grupo etário	Nº de óbitos (n=21)	%
15-24	1	4,8
35-44	1	4,8
45-54	2	9,5
55-64	3	14,3
65 e +	14	66,7

Evolução de alguns Indicadores

O **Quadro XXV** resume os indicadores grupo etário, proporção de amostras subtipadas e vírus em circulação entre as épocas 2012/2013 e 2019/2020.

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%), 2014/2015 (55,9%) e 2018/2019 (50,5%).

A proporção de amostras subtipadas tem variado, registando-se os valores mais elevados nas épocas 2013/2014 (92,5%), 2015/2016 (90,3%) e 2012/2013 (80%). Nas restantes, a proporção de amostras subtipadas foi de 56% ou menos, verificando-se o valor mais baixo em 2019/2020 (25,2%).

Relativamente aos vírus em circulação, verificou-se que o A(H1N1) circulou em todas as épocas, com prevalências elevadas, acima de 75%, por ordem decrescente, nas épocas 2015/2016 (90,3%), 2013/2014 (83,2%) e 2012/2013 (76,8%).

O vírus A(H3N2) co-circulou em 7 das 8 épocas, excetuando 2015/2016, tendo a prevalência mais elevada sido estimada em 49,1% em 2016/2017 e abaixo dos 30% nas outras épocas (**Quadro XXV**).

Relativamente à taxa de vacinação antigripal dos doentes com diagnóstico de gripe (**Quadro XXVI**), destaca-se que os valores mais elevados ocorreram nas épocas 2016/2017 (33,3%), 2019/2020 (25,3%) e 2018/2019 (24,7%).

Quadro XXV – Distribuição dos grupos etários e vírus circulante, em UCI, por época (%).

	2012/2013	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020
<45 anos	18,9	25,0	17,2	22,3	5,1	10,0	12,8	22,9
45-64	51,6	50,0	25,69	49,7	19,5	34,0	36,7	35,6
65 e + anos	29,5	25,0	55,9	27,4	75,4	56,0	50,5	41,5
amostras subtipadas (%)	80	92,5	36,6	90,3	50	32,5	55,9	25,2
Vírus circulante (%)								
A(H1N1)	76,8	83,2	19,4	90,3	0,9	24,9	29,8	17,6
A(H3N2)	1,1	9,3	10,8	—	49,1	6,7	26,1	7,6
A não subtipado	7,4	7,5	19,4	6,6	50,0	21,5	43,6	57,1
B Yamagata	2,1	—	6,5	—	—	0,5	—	—
B Victoria	—	—	—	—	—	0,5	—	—
B sem linhagem	12,6	—	44,1	3,1	—	45,5	0,5	17,6
A + B (mesmo doente)	—	—	—	—	—	0,5	—	—

Quadro XXVII – Evolução da taxa de vacinação antigripal dos doentes com gripe por época (%).

	2012/2013	2013-20014	2014/2015	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020
Vacinados (%)	6,2	3,8	15,0	7,8	33,3	13,9	24,7	25,3

Limitações do Sistema de vigilância

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 foi de 320 em 33 UCI. Aquele número pode variar, tendo em conta que algumas camas poderão ser também utilizadas em cuidados intermédios, se necessário. Salienta-se ainda que o número de UCI varia ao longo da época, uma vez que nem todas 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 admitidos por todas as causas das UCI que, de facto, responderam, reportando zero ou mais casos.

Considerando 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. Igualmente, 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.

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.

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 após a 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 adicionais para ultrapassar esta limitação não foi possível, até ao momento. Salienta-se, ainda, que 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, estes resultados deverão ser interpretados com cautela.

Agradecimentos

Os autores agradecem às equipas de especialistas que participaram na vigilância da gripe durante época 2019/2020, nomeadamente, do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge e aos Pontos-focais das UCI:

- Hospital Dr. Manoel Constâncio Abrantes: Carla Castanheira; Nuno Catorze;
- Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada: Anuschka Langner;
- Hospital de Santo António dos Capuchos, Hospital Curry Cabral, Hospital Dona Estefânia, Hospital de São José e Hospital de Santa Marta: Francisco Matos; Nélia Ginja;
- Hospital de Cascais – Dr. José de Almeida: Armindo Dias Ramos;
- Hospital Amato Lusitano: Daniela Franco;
- Hospital Pêro da Covilhã: Vítor Branco;
- Hospital de São Francisco Xavier: Pedro Póvoa;
- Hospital Egas Moniz: Maria Eduarda Carmo;
- Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Isabel Serra Dall’Ara;
- Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães: Anabela Bártolo;
- Hospital Beatriz Ângelo: Carlos André Palos; Raquel Nazareth; Ursula Segura;
- Hospitais da Universidade de Coimbra: José Luís Luzio;
- Hospital do Litoral Alentejano: Maria Dulce Pinto Pascoalinho;
- Hospital Pulido Valente: Filipe Froes;
- Hospital de Santa Maria: Lídia Fernandes; Marisa Vieira; Pilar Azevedo;
- Centro Hospitalar de São João: Rodrigo Pimentel;
- Hospital Vila Franca de Xira: João Gonçalves Pereira;
- Hospital de São Teotónio: Eduardo Melo;
- Hospital dos Lusíadas: Joana Silvestre;
- Hospital Dr. Nélio Mendonça: Susana Chaves; Leonor Castro.

6.2 Vigilância da gripe em Enfermarias (Fase Piloto)

Nesta época foram reportados 103 casos de gripe pelas 8 enfermarias que participaram na vigilância, incluindo 98 casos pediátricos e 5 adultos, que serão analisadas separadamente.

A proporção de casos de gripe aumentou a partir da semana 49 de 2019, com algumas flutuações, atingindo o valor mais elevado (25%) na semana 04 de 2020, após o qual decresceu até atingir a linha de base na semana 13 de 2020 (**Quadro XXVII**).

Nas enfermarias de adultos, foi identificado o vírus influenza A em 3(60%) casos e o B em 2(40%), tendo sido identificado o subtipo ou linhagem em 2(40%), das quais 2(40%) eram A(H3N2) (**Quadro XXIX**).

Quadro XXIX – Distribuição dos casos das enfermarias de adultos por vírus identificado na época 2019/2020.

Vírus identificado	Número de casos (n=5)	%
A(H3N2)	2	40,0
A não subtipado	1	20,0
B sem linhagem	2	40,0

Quadro XXVII – N.º de casos de gripe, hospitais e enfermarias que reportaram admissões por todas as causas e proporção de doentes com gripe por semana, na época 2019/2020.

Ano/Semana	2019												2020												Total												
	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		12	13	14	15	16	17	18	19	20			
N.º de casos de gripe	0	0	0	0	0	1	1	4	4	4	3	9	6	3	4	10	7	10	9	8	11	6	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	103
N.º de hospitais	1	1	1	1	1	2	2	3	3	3	2	2	3	2	3	3	2	3	3	3	3	3	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
N.º de Enfermarias	1	1	1	1	1	2	4	6	6	6	4	4	4	4	5	5	2	6	5	5	5	5	3	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
N.º de admissões em Enfermaria	9	9	12	9	11	28	74	102	123	129	75	64	80	68	95	99	28	93	111	94	99	80	59	25	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
Proporção de doentes com gripe em Enfermaria	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,6	1,4	3,9	3,3	3,1	4,0	14,1	7,5	4,4	4,2	10,1	25,0	10,8	8,1	8,5	11,1	7,5	3,4	0,0	2,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-		

Tipo de vírus influenza identificado

Nas enfermarias pediátricas, foi identificado o vírus influenza A em 52(53,1%) casos e o B em 45 casos(45,9%); num caso(1,0%) foram identificados simultaneamente os tipos A e B (**Quadro XXVIII**).

Foi identificado o subtipo ou linhagem em 44(44,9%) amostras, das quais 26(59,1%) eram A(H1N1) e 17(38,6%) A(H3N2); numa(2,3%), foram identificados simultaneamente os subtipos A(H1N1) e A(H3N2).

Quadro XXVIII – Distribuição dos casos das enfermarias pediátricas por vírus identificado na época 2019/2020.

Vírus identificado	N.º de casos (n=98)	%
A(H1N1)	26	26,5
A(H3N2)	17	17,3
A(H1N1) e A(H3N2)	1	1,0
A não subtipado	8	8,2
B sem linhagem	45	45,9
A não subtipado + B sem linhagem	1	1,0

Sexo e idade dos doentes

Nas enfermarias pediátricas, verificou-se que 58(59,2%) crianças era do sexo masculino.

A maior parte (61,3%) tinha menos de 6 anos de idade.

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

Quadro XXX – Distribuição dos casos das enfermarias pediátricas por grupo etário na época 2019/2020.

Grupo etário	N.º de casos (n=98)	%
<01	13	13,3
01-02	27	27,6
03-05	20	20,4
06-10	19	19,4
11-17	19	19,4

Nas enfermarias de adultos, verificou-se que todos os casos eram do sexo feminino, com idade compreendida entre os 18 e os 34 anos.

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

Quadro XXXI – Distribuição dos casos das enfermarias de adultos por grupo etário na época 2019/2020.

Grupo etário	N.º de casos (n=5)	%
18-24	1	20,0
25-34	4	80,0

Presença de doença crónica ou fatores de risco

Nas enfermarias pediátricas, verificou-se que 33(33,7%) crianças tinham doença crónica subjacente ou fatores de risco (**Quadro XXXII**), tendo a doença renal e a asma sido as mais frequentes (6 casos; 6,1%).

Nas enfermarias de adultos, verificou-se que 1(20%) doente estava grávida e era obesa.

Quadro XXXII – Presença de doença crónica subjacente e fatores de risco nos casos das enfermarias pediátricas, por ordem decrescente de frequência, na época 2019/2020.

Doença	N.º de casos (n=98)	%
Renal	6	6,1
Asma	6	6,1
Cardíaca	4	4,1
Hepática	2	2,0
Neuromuscular	2	2,0
Obesidade	1	1,0

Estado vacinal dos doentes

Nas enfermarias pediátricas, 5(5,1%) crianças estavam vacinadas.

Considerando as 33 crianças com recomendação para a vacinação contra a gripe sazonal (doença crónica), 4(12,1%) estavam vacinadas.

Nas enfermarias de adultos, nenhum estava vacinado contra a gripe sazonal.

Terapêutica antiviral e de suporte

Nas enfermarias pediátricas, foi prescrito oseltamivir a 95(96,9%) crianças, 6(6,1%) foram submetidas a ventilação invasiva e 1(1,0%) a terapêutica de substituição renal.

Nas enfermarias de adultos, foi prescrito oseltamivir a todos os doentes.

Tipo de amostra biológica colhida para diagnóstico

A zaragatoa faríngea foi utilizada para o diagnóstico de todas as crianças e adultos.

Óbitos e taxa de letalidade

Não foi reportado qualquer óbito nas enfermarias pediátricas ou de adultos.

Agradecimentos

Os autores agradecem às equipas de especialistas que participaram na vigilância da gripe durante época 2019/2020, nomeadamente, do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge e aos Pontos Focais das enfermarias:

- Hospital Dona Estefânia: Maria João Brito; Hospital Dr. Nélio Mendonça: Alexandra Andrade; Ana Carolina Morna; André Duarte; Catarina Nóbrega; Jessica Chaves; Rita Gomes.



Discussão e conclusões



Casos de síndrome gripal

Durante a época de 2019/2020 foram notificados 1.034 casos de síndrome gripal, em 831 destes casos foi efetuada a colheita de amostra biológica para a pesquisa laboratorial do vírus da gripe e de outros vírus respiratórios, valor semelhante ao observado na época anterior de 2018/2019.

Os casos notificados eram de ambos os gêneros, em maior proporção do gênero feminino (59,8%) e de todos os grupos etários, sendo os indivíduos entre os 15-64 anos os mais representados (26,5% Homens e 43,1% Mulheres).

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 2019/2020 a atividade gripal foi de baixa intensidade. O período epidêmico ocorreu entre as semanas 50/2019 e 6/2020.

O valor máximo da taxa de incidência semanal de síndrome gripal foi de $56,2/10^5$ observado na semana 3/2020 (taxa de incidência definitiva $62,2/10^5$).

A taxa de incidência cumulativa foi mais elevada ($950/10^5$) nos indivíduos com idade inferior a 5 anos, tendo sido observada a taxa de incidência semanal máxima nas crianças com idade inferior a 15 anos.

Diagnóstico laboratorial do vírus da gripe

Em 60,3% (501/831) das amostras testadas laboratorialmente, foi identificado o agente viral associado à síndrome gripal. O vírus da gripe foi o agente detectado em 42,0% (349/831) dos casos de SG. O diagnóstico diferencial de outros vírus respiratórios, realizado nos casos de SG negativos para o vírus da gripe, permitiu a identificação de outros vírus respiratórios em 18% (152/831) dos casos.

A circulação do vírus da gripe foi detectada entre setembro/2019 e março/2020 em co-circulação com os outros vírus respiratórios. A maioria dos casos de gripe foram detectados entre dezembro/2019 e fevereiro/2020.

O vírus da gripe do tipo B/Victoria foi detectado em 54,2% (189/349) dos casos de gripe em co-circulação com o vírus do subtipo A(H1N1)pdm09 detectado em 39,5% (138/349) dos casos de gripe. Foi também detectado com menor frequência o vírus da gripe A(H3N2) em 6,0% (21/349) dos casos de gripe.

Características dos vírus da gripe circulantes

Os vírus influenza B da linhagem Victoria caracterizados eram semelhantes à estirpe B/Washington/2/2019, geneticamente pertencem ao subclade 1A(3)B, apresentam uma tripla deleção de aminoácidos (nas posições 162-164) e são considerados diferentes da estirpe B/Colorado/06/2017, que esteve integrada na vacina antigripal da época 2019/2020.

Os vírus A(H1)pdm09, agruparam-se no subclade 6B.1A5A (representado pela estirpe A/Norway/3433/2018), sendo semelhantes à estirpe vacinal A/Brisbane/02/2018, da época 2019/2020.

A caracterização dos vírus do subtipo A(H3), pelo método de inibição de hemaglutinação, tem revelado algumas dificuldades devido à fraca capacidade demonstrada por estes vírus para aglutinarem as hemácias. Contudo, foram caracterizados antigenicamente 3 isolados virais do subtipo A(H3) sendo estes semelhantes à estirpe vacinal de 2019/2020 (A/Kansas/04/2017).

O único vírus do tipo B da linhagem Yamagata detectado e caracterizado (linhagem já contemplada na vacina quadrivalente administrada no nosso país em 2019/20) pertence ao clade 3 e apresenta 3 substituições em relação à antiga estirpe vacinal B/Phuket/3073/2013.

A avaliação da suscetibilidade dos vírus da gripe aos antivirais inibidores da neuraminidase, revelou que a maioria dos vírus em a circulação continuam suscetíveis aos inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir).

Apresentação de casos de gripe

A percentagem mais elevada de casos de gripe foi verificada no grupo etário dos 5-14 anos (68,8% IC95% 55,6-81,9; 33/48) e dos 0-4 anos (65,0% IC95% 44,1-85,9; 13/20).

A análise dos sinais e sintomas nos casos de SG analisados na época 2019/2020, mostrou que a febre, mal-estar, cefaleia e calafrios indicaram um risco aumentado de confirmação laboratorial de um caso de gripe. A dificuldade

respiratória está negativamente associada à confirmação laboratorial de um caso de gripe. A dor de garganta apresentou um maior risco de confirmação de infeção respiratória por rinovírus.

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 de mulheres grávidas, foi detetada a infeção pelo vírus da gripe em 55,6% (IC95%: 44,7-66,4; 45/81) dos casos de SG notificados, frequência superior ao encontrado em mulheres não grávidas com a mesma idade (47,7%; IC95%: 39,7-55,6; 72/151). Apesar de serem consideradas como um grupo de risco com indicação para a vacinação anual apenas 6,2% (5/81) das grávidas referiram ter efetuado a vacina antigripal na presente época.

O maior número de caso de SG foi notificado nos portadores de doença crónica cardiovascular, obesidade, doença respiratória crónica e diabetes. Foi nos doentes com obesidade que a maior proporção de casos de gripe foi confirmada laboratorialmente (34,5%).

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. Foi identificado o agente viral associado à síndrome gripal em 60,3% (501/831) dos casos.

Os vírus respiratórios foram detetados durante todo o período de vigilância da gripe, entre a semana 39/2019 e a semana 11/2020. O rino-

vírus (48,7%) e o coronavírus humano (19,1%) foram os mais frequentemente detetados.

A deteção de vírus respiratórios atingiu proporções mais elevadas nas crianças entre os 0-4 e 5-14 anos. O rinovírus e o coronavírus foram os agentes mais frequentemente detetados nestes grupos etários.

As infeções por 2 ou mais agentes virais ocorreram com maior frequência nas 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 21909 casos de infeção respiratória sendo o vírus influenza detetado em 4446 destes casos. Em 63,7% dos casos de gripe foi detetado o vírus influenza do tipo A e em 36,0% o vírus influenza B.

Os vírus da gripe A(H3), A(H1)pdm09 e A (não subtipado) foram detetados em 5,0%, 16,0% e 43,0% das amostras analisadas, respetivamente. Situação que se distingue da observada nos cuidados de saúde primários (Rede Médicos-Sentinela/EuroEva e Serviços de Urgência/Obstetrícia) onde o vírus da gripe do tipo B foi detetado com maior frequência. 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 0-4 anos. Foi, no entanto, nos indivíduos com mais de 65 anos que a pesquisa do vírus da gripe foi efetuada com mais frequência. Os casos de gripe com necessidade de internamento em UCI foram mais frequentes nos indivíduos com 65 e mais anos.

Em 3551 casos de infeção respiratória foram identificados outros vírus respiratórios sendo o RSV o agente mais detetado em 59,0% dos casos, seguido dos picornavírus que representara 12% das deteções.

A grande maioria dos casos positivos para os outros agentes respiratórios foi detetada nas crianças até aos 4 anos, nos quais as infeções mistas atingem uma elevada proporção. O agente predominante neste grupo etário foi o RSV (61,0%), sendo igualmente o agente predominante nos restantes grupos etários, no entanto a sua frequência aumentou proporcionalmente com a idade. O RSV assumiu especial relevância nos vírus detetados nos indivíduos com idade superior aos 64 anos, tendo representado 65% dos outros vírus respiratórios neste grupo etário.

Monitorização da mortalidade

Durante a época de gripe 2019/2020 o número de óbitos atribuíveis à gripe foi estimado em 920 óbitos.

Durante este inverno, o número de óbitos por todas as causas esteve acima do esperado em dois períodos: entre as semanas 02/2020 e 05/2020 e entre as semanas 13/2020 e 17/2020. Durante estes períodos estimou-se um excesso de global de 1.934 óbitos em relação ao esperado, o que correspondeu a uma taxa de 19 óbitos em excesso por cada 100.000 habitantes. O excesso de óbitos foi observado em todas as regiões de saúde do continente, bem como para ambos os sexos, e a partir dos 65 anos.

Os períodos em que se verificaram os excessos de mortalidade coincidiram respetivamente com o período epidémico da gripe e com a pandemia COVID 19.

Noutros países europeus foi igualmente observado um excesso de mortalidade por todas as causas, possivelmente atribuível à epidemia de gripe bem como à pandemia COVID-19.

Gripe em UCI

Na época 2019/2020, o valor máximo da proporção de casos de gripe admitidos em UCI foi atingido na semana 04 de 2020. Esse valor (6,7%) foi semelhante aos registados em 2014/2015 (7,8%), 2015/2016 (8,1%) e 2017/2018 (7,6%).

Nesta época, o vírus influenza tipo A circulou em mais de 80% dos casos, à semelhança do que aconteceu nas épocas 2012/2013 e 2015/2016, tendo sido subtipadas apenas 25% das amostras, valor mais baixo desde que foi implementada a vigilância da gripe em UCI. Uma vez que durante a pandemia de gripe de 2009 foram criadas condições para o diagnóstico rápido do vírus influenza A(H1N1) em todos os laboratórios nacionais, poderemos pensar que, nos casos em que o vírus influenza A foi identificado, mas em que não foi feita subtipagem, estaríamos na

presença do subtipo A(H3N2), pelo menos parcialmente. Assim, nos anos com maior proporção de amostras tipo A não subtipadas, como é o caso desta época, 2018/2019 e 2016/2017, é possível supor que, pelo menos parcialmente, aquelas poderiam corresponder ao subtipo A(H3N2), tornando assim este vírus prevalente.

Tendo em conta esta hipótese, poderíamos supor que o subtipo A(H3N2) circulou em mais de 80% dos casos, na época 2019/2020.

Da mesma forma, não seria então de estranhar a frequência de casos de gripe afetando os indivíduos com 65 e + anos (42%), nesta época, ainda que inferior a épocas anteriores (2016/2017: 75%; 2018/2019: 51%), o que poderá estar relacionado com o facto do subtipo A(H1N1) ter circulado em cerca de 18% dos casos, com reconhecida apetência para grupos etários mais jovens^{45,46}, bem como a circulação do tipo B em 18%.

Cerca de 60% dos doentes tinha 55 e mais anos de idade, 84% eram doentes crónicos ou tinham fatores de risco, sendo a patologia cardiovascular a mais frequente (40%), à semelhança do verificado em épocas anteriores.

Estima-se que a vacina contra a gripe previna anualmente milhares de casos e hospitalizações^{47,48}. No entanto, dados preliminares de seis estudos europeus indicam que a efetivida-

⁴⁴ Nunes, B. et al. Excess Mortality Associated with Influenza Epidemics in Portugal, 1980 to 2004. (consultado 2020 ago 12). Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020661>

⁴⁵ 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 2020 ago 12). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896934/>

⁴⁶ Mincholé E, Figueredo AL, Omenace M et al - Seasonal influenza A H1N1pdm09 virus and severe outcome: a reason for broader vaccination in non elderly, at risk people. *PLoS ONE* 2016; 11: e0165711 (consultado 2020 ago 12). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5104455/>

⁴⁷ Udeh 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 2020 ago 12). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=1758749>

⁴⁸ Neuzil KM. Influenza vaccination in 2013-2014; achieving 100% participation. *JAMA* 2013; 310:1681-2. (consultado 2020 ago 12). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1758725>

de da vacina nesta época situou-se entre 29% e 61%⁴⁹. Nos grupos-alvo da vacinação contra a gripe, a efetividade foi de 53% a 60%.

Neste estudo, a proporção de vacinados contra a gripe sazonal foi de 25%, semelhante ao observado na época anterior. Dos doentes elegíveis para vacinação segundo recomendações da DGS⁵⁰, apenas 30% estavam vacinados contra a gripe sazonal.

Os resultados apresentados poderiam levar-nos a concluir que estes casos indicam “falha” da vacina contra a gripe. A efetividade da vacina varia de época para época, consoante os vírus circulantes, mas também de acordo com a idade, estado imunitário do doente e comorbilidades, pelo que seria necessário um estudo com um delineamento diferente para se poder retirar tal conclusão. Para além disso, esta variável é das que apresenta maior número de dados omissos; de facto, na presente época, só foi possível obter informação relativamente a 75 dos 120 casos, pelo que quaisquer conclusões terão de ser cautelosas.

Foi prescrito oseltamivir⁵¹ a 94% dos doentes, valor ligeiramente superior ao das épocas anteriores. Reforça-se a importância do cumprimento das normas existentes⁵².

Relativamente à ventilação mecânica invasiva, nesta época, foi realizada em 64% dos casos, valor semelhante ao da época anterior.

Verificou-se que 9% dos doentes teve suporte de ECMO, valor inferior ao descrito na literatura internacional, em que 42% dos doentes com quadros graves de gripe foram submetidos a ECMO⁵³. Em Portugal, a proporção de doentes submetidos a ECMO durante o internamento em UCI parece ter variado ao longo das épocas, devendo este resultado ser interpretado com cautela, dado o reduzido número de casos analisados. Para além disso, a utilização de ECMO depende, não só, da necessidade dos doentes, mas também da disponibilidade de equipamento nas UCI.

A taxa de letalidade para todas as idades foi estimada em 23%. 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.

A pandemia COVID-19 veio dificultar a vigilância da gripe, principalmente a partir do mês de março de 2020, quando alguns pontos focais

⁴⁹ Rose A, Kissling E, Emborg H, Larrauri, McMenamin J, Pozo F, Trebbien R, Mazagatos C, Whitaker H, Valenciano M, European IVE group. Interim 2019/20 influenza vaccine effectiveness: six European studies, September 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10);pii=2000153. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000153> (consultado 2020 ago 11). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000153>

⁵⁰ Norma nº 006/2019 de 07/10/2019. Vacinação contra a gripe. Época 2019/2020. (consultado 2020 ago 11). Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0062019-de-07102019-atualizada-a-14102019.aspx>

⁵¹ Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low- and high-risk patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2010; 65: Pp. ii11-ii24 (consultado 2020 ago 12). Disponível em: http://jac.oxfordjournals.org/content/65/suppl_2/ii11.full

⁵² Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013; 310:1711-20 (consultado 2020 ago 12). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleID=1758749>

⁵³ Sukhal S, Sethi J, Ganesh M, Villablanca PA, Malhotra AK, Ramakrishna H. Extracorporeal membrane oxygenation in severe influenza infection with respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Card Anaesth.* 2017;20:14-21. doi: 10.4103/0971-9784.197820 (consultado 2020 ago 12). Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5290688/>

deixaram de reportar, devido ao aumento de pressão sobre as UCI. No entanto, considera-se que o impacto dessa dificuldade terá sido minimizado pelo facto da atividade gripal, nessa altura, ser residual.

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.

Gripe em Enfermarias

A metodologia simples e os resultados obtidos com a vigilância da gripe na época anterior conduziram à inclusão de novas enfermarias, não pediátricas e pediátricas, no sistema de vigilância. No entanto, dado o número ainda reduzido de enfermarias participantes e a pouca diversidade em termos geográficos (1 na Região de Lisboa e 7 na Região Autónoma da Madeira), considerou-se ainda esta época como fase piloto.

A principal limitação desta componente do sistema de vigilância prende-se com o facto de o diagnóstico de gripe não ser feito, por rotina, aos doentes hospitalizados em enfermarias que não de cuidados intensivos (mesmo nas de pneumologia). De facto, para que uma enfermaria possa ser incluída nesta vigilância, importa que admita doentes com patologia respiratória e que inclua, nas respetivas rotinas, a confirmação laboratorial do diag-

nóstico de gripe. Nas enfermarias que colaboram na vigilância, este procedimento é feito por rotina a todos os doentes com patologia respiratória.

A inclusão de enfermarias pediátricas e não pediátricas, nesta amostra, implica uma análise separada dos dados, tendo em conta que a quase totalidade dos casos reportados foi pediátrica. Para mais, há evidência do papel desempenhado pelas crianças na transmissão do vírus influenza a indivíduos vulneráveis⁵⁴ e no âmbito da transmissão do vírus no domicílio, com impacto no absentismo escolar e laboral⁵⁵.

Duma forma geral, as limitações anteriormente referidas relativamente ao Sistema de Vigilância da Gripe em UCI poderão aplicar-se também a esta componente.

A pandemia COVID-19 veio dificultar a vigilância da gripe, principalmente a partir do mês de março de 2020, quando alguns pontos focais deixaram de reportar, dado o aumento de pressão sobre as enfermarias. No entanto, considera-se que o impacto dessa dificuldade terá sido minimizado pelo facto da atividade gripal, nessa altura, ser residual.

Considerando que se trata duma fase piloto, com número reduzido de enfermarias participantes, e as limitações já referidas, optou-se por não fazer a discussão dos resultados, aguardando-se a consolidação do sistema em épocas futuras.

⁵⁴ 1-There is evidence that children play a major role in the transmission of influenza to vulnerable persons [11]. 11-Principi N, Esposito S - Are we ready for universal influenza vaccination in paediatrics? *Lancet Infect Dis* 2004; 4(2):75-83 (consultado 2020 ago 12). Disponível em [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00926-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00926-0)

⁵⁵ Olowokure B, R Jordan - Indirect community protection against influenza by vaccinating children: a review of two recent studies from Italy and the United States. *Euro Surveill.* 2004;8(51):pii=2605 (consultado 2020 ago 12). Disponível em <https://doi.org/10.2807/esw.08.51.02605-en>



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 sobre notificações 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 .

Assim através desta integração o PNVG permitiu descrever de um modo adequado a atividade gripal em Portugal na época de 2018/2019 assim como as outras infeções respiratórias de origem viral.

⁵⁶ 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^{57,58}.

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)⁵⁹.

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;

⁵⁷ 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

⁵⁸ Rebelo-de-Andrade H. Aspectos epidemiológicos e virológicos da gripe em Portugal. Desenvolvimento de um sistema de vigilância [dissertação]. [Lisboa]: Universidade de Lisboa; 2001.

⁵⁹ 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 (surtos 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. Aspectos 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:

- Tosse;
- Arrepios;
- Febre (37°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) ⁶⁰.

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, expressamen-

te, 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

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

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.

⁶⁰ 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.

- u 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 respectivos 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.

1.4. Sinais e sintomas na síndrome gripal

Quadro I – Associação entre a presença dos sintomas/sinais nos casos de infeção por vírus da gripe, coronavírus e rinovírus. Sinais/sintomas com *odds ratios* estatisticamente significativos a negrito (associação positiva a azul e associação negativa a verde).

Sintoma	Gripe		B/Victoria		A(H1)pdm09		hRV	
	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%
Início súbito	1,30	(0,91-1,86)	1,25	(0,8-1,95)	1,57	(0,93-2,66)	1,24	(0,66-2,36)
Febre	3,81	(2,29-6,34)	5,54	(2,59-11,87)	3,56	(1,71-7,4)	0,91	(0,48-1,76)
Mal-estar	1,74	(1,01-3,01)	2,46	(1,16-5,23)	1,78	(0,83-3,8)	1,19	(0,51-2,78)
Cefaleia	2,43	(1,73-3,41)	3,18	(1,98-5,13)	1,96	(1,22-3,15)	0,84	(0,49-1,43)
Mialgia	1,29	(0,86-1,94)	1,34	(0,78-2,31)	1,55	(0,82-2,91)	1,04	(0,5-2,17)
Tosse	1,30	(0,84-2,01)	1,64	(0,94-2,88)	1,61	(0,86-3,02)	1,50	(0,68-3,32)
Dor de garganta	1,24	(0,9-1,71)	1,69	(1,1-2,6)	1,20	(0,77-1,89)	2,18	(1,12-4,25)
Dificuldade respiratória	0,35	(0,25-0,49)	0,28	(0,17-0,45)	0,38	(0,23-0,63)	1,43	(0,85-2,41)
Calafrios	1,52	(1,08-2,12)	1,67	(1,07-2,62)	1,56	(0,96-2,55)	0,90	(0,51-1,59)

Anexo 2

Quadro II – Lista dos Médicos e das Unidades de Saúde participantes no PNVG no contexto da Rede Médicos-Sentinela, na época 2019/2020. 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	Médico-Sentinela	Unidade de Saúde
Norte	Diana Brigas (*)	CS Stª Maria da Feira – USF Fiães
	Helena Ferreira	CS Barcelos – USF Santo António
	Artur Freitas (*)	CS Braga – USF Maxi Saude
	Filipa Carvalho (*)	USF Viatodos
	Ângela Daniela Dias Machado	USF Afonso Henriques
	Rosana Dias Silva	USF Afonso Henriques
	Berto Moreira Ferreira Gomes	USF Baltar
	Daniela Duarte Silva (*)	USF S. Brás de Oleiro
	Tiago Vilarinho (*)	USF S. Félix – Perosinho
	Nuno Parente	USF Viver Mais
	Maria Elvira Pinto Costa Silva	USF Arco do Prado – CS Barão do Corvo
	Alzira Florinda Alves Gomes	USF Além D'Ouro
	José Armando Baptista Pereira (*)	USF Baltar
	Ana Isabel Penas	USF Baltar
	Ana Sofia Fernandes Rodrigues	UCSP Sabrosa
Centro	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
	Ana Carolina Monteiro Martins	CS Stª Maria da Feira – USF Fiães
	Diana Raquel Dias Brigas	CS Stª Maria da Feira – USF Fiães
	Jorge Rafael Batista Rodrigues	CS Stª Maria da Feira – USF Fiães
	Maria Manuel Cunha	USF Salinas
	Ana Rita Pereira	USF Molicheiro
	Isabel Tomás (*)	USF Barrinha
	José Augusto Rodrigues Simões	UCSP Mealhada
	Vera Lúcia Teixeira	USF Calâmbrega
	Maria Graciete Martins Mendes Gomes	CS Espinho– Ext. Silvalde
	Raquel Magalhães	CS Sertã – Ext. Cernache
	Aldora Firmo (*)	USF Vitasaurium – CS Soure Cruz Nova
	Rui Nogueira; Joana Tavares (*)	CS Norton de Matos
	Liliana Alves	CS Tábua – UCSP Tábua
	Maria Helena Sequeira	CS Tábua – UCSP Tábua
	Rui Monteiro	CS Tábua – UCSP Tábua
	Ângela Fernando Santos Neves (*)	USF Araceti
	Svitlana Dotsenko	UCSP Aguiar da Beira
	Ana Maria Rodrigues Barros	CS Dr. Gorrão Henriques – USF Cidade do Lis
	Ana Carolina Escada Ladeira da Cruz	UCSP Dr. Arnaldo Sampaio
Mariana Pinho Pereira	UCSP Litoral	
Joana Catarina de Sousa Castro	CS de Porto de Mós	
Joana Rita Vidal Teixeira	UCSP Porto de Mós	
Antony Fernandes Nogueira	CS Arnaldo Sampaio	
Maria Teresa Ministro Esteves	USF Grão Vasco	
Lia Martins Ferreira Cardoso	USF Alves Martins	

Região de Saúde	Médico-Sentinela	Unidade de Saúde
Centro	Sara Bento Silva Marques	CS Tondela – UCSP Tomaz Ribeiro
	Liliana Vaz Mendes	CS Tondela – UCSP Tomaz Ribeiro
	Nuno Ricardo Pina Soares (*)	UCSP Tomaz Ribeiro – Tondela
	Joana Sofia de Barros Carvalho	USF Trilhos Dueça
Lisboa e Vale do Tejo	Cecília Louise Shinn	USF da Baixa
	Tatiana Bormotova	USF Emergir
	Diogo Alves (*)	CS Forte da Casa – USF Forte
	Valter Manuel Gonçalves da Silva (*)	USF Dafundo
	Ana Catarina Mestrinho Costa dos Santos Pereira (*)	USF Dafundo
	Helena da Fonseca Barbosa Machado (*)	CS Lumiar – USF D. Amélia de Portugal
	Dalila Marisa Rodrigues Teixeira	CS Torres Vedras – Ext. A dos Cunhados
	Joana Silva Abreu	USF Conchas
	Ana Sofia Simões Domingues de Almeida Oliveira	UCSP Alvalade
	Maria do Rosário Cardoso Dias Gonçalves	USF Monte da Lua
	Sofia Cassamo Serras Rito	USF Rodrigues Migueis
	Olga Maria Correia Xavier da Rocha	USF Emergir
	Maria Teresa Vieira Libório	USF S. Julião – CS Oeiras
	Vera Gaspar Costa (*)	USF Monte da Lua
	Daniel Pinto	USF S. Julião – CS Oeiras
	Iwona Tomczak	UCSP Alvalade
	Joana Magalhães (*)	USF Conde da Lousã
	Filomena Maria Lima Monteiro	USF Ars Médica
	Sara Carvalho Ferreira (*)	USF Sete Colinas – CS Penha de França
	Rui Jorge Santos; Daniela Sá (*)	USF Ouriceira
	Mafalda Carvalheiro	USF Ouriceira
	Paulo André da Costa Lucas	USF Ouriceira
	Maria de Fátima Simões Cruz	USF Tejo
	Isabel Maria Festas Alves Pratas	USF Arco-íris
	Ana Paes de Vasconcellos	USF S. Martinho de Alcabideche
	Ana Dantas	USF S. Martinho de Alcabideche
	Carlos Manuel Príncipe Ceia	CS Coruche
	Joana Oliveira	USF Costa do Mar
	Sandra Lopes	USF Costa do Mar
	Gustavo Trindade Coelho	USF Fernão Ferro Mais
	Cátia Valente	USF Cova da Piedade
	Rita Patrícia Abrantes Viegas	USF Cova da Piedade
	Cátia Filipa de Avezedo Cerqueira (*)	USF Feijó
Célia Maria de Inácio Santos	USF S. João do Pragal	
Cláudia Sofia Bandeira Estêvão	USF Vista Tejo	
Tiago Alexandre Penas Martins Moreira	USF Almada	
Alentejo	João Adélio Trocado Moreira	CS Avis
	Isabel Taveira Pinto (*)	CS Ponte de Sôr
	Paulo Guilherme Lopes Ascensão	CS Ourique
Algarve	Maria José Salgueiro Carmo	USF Levante – CS Vila Real Sto. António
Madeira	Maria Filomena Mina Henriques	CS Stº António da Serra
	Marília Vasconcelos Jardim Fernandes	CS S. Roque
Açores	Paulo Branco (*)	CS Praia da Vitória

Anexo 3

Quadro III – Lista dos Médicos e Unidade de Saúde participantes no PNVG, no contexto do Projeto EuroEVA, na época 2019/2020. 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	Isabel Melo	UCSP Tâmega e Douro – Pólo Abragão
	José Armando Baptista Pereira (*)	USF Baltar
	Diana Brigas (*)	CS Stª Maria da Feira – USF Fiães
	Helena Ferreira (*)	CS Barcelos – USF Santo António
	Berto Moreira Ferreira Gomes (*)	USF Baltar
	Maria João da Silva Leite de Sá	USF Covelo
	Filipa Carvalho (*)	USF Viatodos
	Joaquim Baptista da Fonseca (*)	CS Sta. Marta de Penaguião
	Mafalda Sofia Ferreira Gonçalves	UCSP Boticas
	Maria de Fátima Amorim	USF Vilar Saúde
	Tiago Vilarinho (*)	USF S. Félix – Perosinho
	Joana Catarina Fonseca Cirne	USF S. Miguel
	Maria Elvira Pinto Costa Silva (*)	USF Arco do Prado – CS Barão do Corvo
	Alexandra Táboas	Unidade de Saúde Familiar Covelo
Centro	Rita Xavier	USF Beira – Douro – Polo de Melres
	Pedro Roque	USF Beira – Douro – Polo Rio Mau
	Rui Jorge Oliveira	CS Pinhel
	Lara Sofia Sutil Saraiva	USF Águeda + Saúde
	João Pinheiro	USF Beira – Douro – Polo de Melres
	Raquel Magalhães (*)	CS Sertã – Ext. Cernache
	Carla Carneiro	USF Anta
	Maria Manuela Moreira Sucena Mira (*)	CS Águeda – Ext. Aguada de Cima
	Ana Carolina Escada Ladeira da Cruz (*)	UCSP Dr. Arnaldo Sampaio
	Isabel Tomás (*)	USF Barrinha
	Carla Cardoso	USF Anta
	Ana Maria Rodrigues Barros (*)	CS Dr. Gorrão Henriques – USF Cidade do Lis
	José Augusto Rodrigues Simões (*)	UCSP Mealhada
	Maria Helena Sequeira; Liliana Alves; Rui Monteiro (*)	CS Tábua–UCSP Tábua
	Fabiana Reis Paulo	USF Infante D. Henrique
	Nuno Pina (*)	UCSP Tomaz Ribeiro – Tondela
	Lia Cardoso (*)	USF Alves Martins
	Ana Maria da Conceição Ernesto (*)	CS Mealhada
	Fernando Manuel Oliveira Fardilha	USF Barrinha – CS Ovar
	Maria Manuel Marques Açafrão	CS Doutor Arnaldo Sampaio – Ext. Maceira
	Rui Nogueira; Wilson Alano (*)	CS Norton de Matos
	Jorge Pintado Alves	CS Proença-a-Nova
	Suzie Ferreira da Silva Leandro (*)	USF Famílias
	Ângela Fernando Santos Neves (*)	USF Araceti
	António Ferreira da Cunha	USF João Semana – CS Ovar
	Sara Isabel da Costa Pimentel	USF VitaSaurium
	Marília José Pereira Diogo; Telma Reis (*)	USF Barrinha
	Maria Fernanda Ferreira Cardoso e Silva Valado	UCSP Proença-a-Nova
	Joana Azevedo Martins Leme	UCSP Proença-a-Nova

Região de Saúde	Médico Participante	Unidade de Saúde
Lisboa e Vale do Tejo	Ana Laura Sousa Esperança	USF Ilumina
	Iwona Tomczak (*)	UCSP Alvalade
	Vera Gaspar Costa (*)	USF Monte da Lua
	Joana Magalhães	USF Conde da Lousã
	Cecília Louise Shinn (*)	USF Baixa
	Inês Catarina Baião Calvino	UCSP Alameda
	Sara Ferreira (*)	USF Sete Colinas – CS Penha de França
	Miguel Toreiro e Paiva (*)	USF Emergir
	Carina Freitas	USF Tília – CS Sete Rios
	Daniel Pinto (*)	USF S. Julião – CS Oeiras
	Helena da Fonseca Barbosa Machado (*)	CS Lumiar – USF D. Amélia de Portugal
	Tatiana Bormotova (*)	USF Emergir
	Joana d'Orey Leça	USF Mónicas
	Fernanda Dias	CATUS Moscavide – Unidade de Saúde de Moscavide
	Rui Jorge Santos; Mafalda Carvalheira (*)	USF Ouriceira
	Diogo Alves (*)	CS Forte da Casa – USF Forte
	Maria Teresa Libório (*)	USF S. Julião
	Hermínia Jesus Soares Nascimento	CS Linda-a-Velha
	Olga Maria Correia Xavier da Rocha (*)	USF Emergir
	Cátia Cerqueira (*)	USF Feijó
	Rita Manuela Vieira Gomes	USF Ilumina
	Mariana Pereira (*)	USCP Litoral
	Joana Silva Abreu (*)	USF Conchas
	Inês Coelho	USF Dafundo
	Valter Silva; Ana Catarina Mestrinho (*)	USF Dafundo
	Carlota Dias	USF Dafundo
Matilde Dias	USF Dafundo	
Alentejo	Joana Fernandes	USF Planície
	Isabel Taveira Pinto (*)	CS Ponte de Sôr
	João Adélio Trocado Moreira (*)	CS Avis
	Margarida Brito	CS Beja
Algarve	Maria José Salgueiro Carmo (*)	CS Vila Real de Sto. António
	Ana Rita João Ferreira	USF Amendoeira
Açores	Tania Bairros	Unidade Saúde da Ilha de Santa Maria
	Vanessa Aguiar	Unidade de Saúde de Fenais da Luz
Madeira	Maria Filomena Mina Henriques (*)	CS Sto. António da Serra

Anexo 4

Quadro IV – Lista dos Serviços de Urgência, e de interlocutores nesses serviços, que participaram no PNVG na época 2019/2020, 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	Conceição Sousa
	H Braga – Serviço Urgência	Jorge Teixeira
	ULS Nordeste EPE	Maria José Montanha; Madalena Alves; Sara Ervedosa
	H S. João – UPCIRA – Centro de Epidemiologia	Nuno Pereira
	H Sto. António – Serviço de Pneumologia	José Pinheiro Braga
	ACES Porto Ocidental – USF Porto Douro	Emília Peneda
	CH Tâmega e Sousa, EPE – Unidade Padre Américo (Penafiel)	Rui Lopes
	H Sto. António – Secretariado do Serviço de Urgência	Soraia Almeida
	CH Tâmega e Sousa, EPE – H S. Gonçalo	Rui Lopes
	Unidade Hospitalar Sto. Tirso – Serv. Urgência Básica	Francisco Pereira
	USF Faria Guimarães – Consulta Atendimento Complementar	Eduarda Ferreira; António Festa; Dagoberto Moura
	CS Castelo de Paiva – SASU Castelo de Paiva	David Nelson; Sergio Vinagre
	CH Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE – H Vila Real	Fernando José Martins Próspero Luís
Centro	H Infante D. Pedro, EPE – Aveiro – Infeciologia	Filomena Freitas
	CS Oliveira do Bairro – Unidade Saúde Pública	Fernando Martins; Manuela Ferreira; Ana Oliveira
	CS Vagos – Unidade Saúde Pública	Luis Teixeira; Judite Matias; Anabela Resende; André Cardoso; Afonso Batista; Gabriela Veloso
	CS Ovar – Unidade Saúde Pública	Cristina Lamarão; Paula Viana
	ACES Pinhal Interior Sul – CS Proença-a-Nova	Jorge Pintado Alves
	CS Covilhã – Unidade Saúde Pública	Filipa Quinteiros
	CHU Coimbra–HUC Serviço Urgência	Nuno Devesa
	ULS Guarda, EPE – H Sousa Martins	Ana Paula Gonçalves
	CH Leiria – H Sto. André, EPE – Urgência Geral	Nariel Ferreira
CH Leiria – H Sto. André, EPE – Urgência Pediátrica	José Robalo	
H São Teotónio, EPE – UCIP	Eduardo Melo	
Lisboa e Vale do Tejo	H Caldas da Rainha – Serviço Urgência	Cristina Teotónio
	UCSP Lumiar	Isabel Tavares; Aida Ferreira
	ACES Lisboa Norte – UCSP Sete Rios	Helder Pinto; Matilde Santos
	CH Lisboa Norte, EPE – H Sta. Maria, Urgência Geral	Maria Jesus Morgado
	CH Lisboa Central, EPE – H Dona Estefânia, Laboratório Patologia Clínica (Microbiologia)	Maria João Brito
	CS Oeiras URAP– Análises Clínicas e Saúde Pública	Sara Martins
	CH Lisboa Ocidental, EPE – H São Francisco Xavier	Ludovina Castelo; Ana Ramos
	H Vila Franca de Xira – Serviço urgência/Coordenador de Enfermagem/Piso 4 Lab. Patologia Clínica	Margarida Lajes Beirão
	CATUS Moscavide – Unidade de Saúde Moscavide	Fernanda Dias
	H Beatriz Ângelo – Serviço Urgência Geral	Edite Morais
	H Beatriz Ângelo – Serviço Urgência Pediátrica	Sofia Costa Lima
	USF S. Martinho de Alcabideche	Ana Sofia Teixeira Dantas; Ana Paes Vasconcellos
	CH Médio Tejo	Carlos Diogo Cortes
	CH Setúbal–H São Bernardo – Urgência Geral	Victor Augusto; Ilda Roque
	CH Barreiro Montijo, E.P.E.– Pediatria e Urgência Pediátrica	Dulce Machado
Alentejo	USF Ribeirinha	Acácio Alberto da Silva Diogo
	CH Barreiro Montijo, E.P.E. – Urgência Geral	Filomena Carneiro
	ACES Baixo Alentejo – CS Beja	Margarida Brito Rosa

Região de Saúde	Unidade de Saúde	Interlocutor
Alentejo	Serviço de Urgência Avançada Castro Verde	João Libânio
	UCSP Estremoz	Manuel José Galego
	CS Avis	João Adélio Trocado Moreira
	ULS Norte Alentejano – CS Ponte de Sôr	Isabel Taveira Pinto
	CS Odemira – SUB de Odemira	Alda João; Dr. Antoni Jimenez
	CS Alcácer do Sal	Iolanda Maria Noronha Moreira
Algarve	CHU Algarve – Unidade de Faro – Serviço Urgência	Eva Motero
	CHU Algarve – Unidade de Portimão – Serviço Urgência	João Gonçalves Estevens
Açores	Unidade Genética e Patologia Moleculares – H Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPE	Luisa Mota Vieira; Mariano Eusébio Pacheco; Rita Cabral Veloso
	USI Sta. Maria	Tânia Bairos
	US Ilha de São Miguel	Sofia Bernardes; Flávio Vieira
	CS Velas	Maria dos Santos Silva
	H Santo Espírito da Ilha Terceira–SEEBMO–urgência pediátrica	Jácome Armas
	H Santo Espírito da Ilha Terceira–SEEBMO–urgência adultos	Jácome Armas
	US Ilha Graciosa	Carla Medeiros
	US Ilha das Flores	José Sidónio Oliveira Mendes
CS Calheta	Benedita Silva	

Anexo 5

Quadro V – Lista dos Serviços de Obstetria, e de interlocutores nesses serviços, que participaram no PNVG na época 2019/2020, 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	Pedro Tiago Silva; Luísa Dias	H Pedro Hispano – Serviço Ginecologia/Obstetria
Centro	Maria José Almeida; Sara Neto	H Infante D. Pedro – Serviço Ginecologia/Obstetria
	Maria Céu Silva Almeida	CHUC – Maternidade Bissaya Barreto – Serviço Obstetria B
	Diana Castanheira	CH Leiria – H Sto. André, EPE – Serviço Ginecologia/Obstetria
Lisboa e Vale do Tejo	Joana Ribeiro	H Beatriz Ângelo – Serviço Urgência Obstetria
	Cristina Santos Martins; Sofia Sousa	H Santarém – Bloco Operatório de Obstetria (Urg.Obst./Gin)
	Sérgio Ruiz	CH Setúbal, EPE – H São Bernardo – Urgência Obstetria
Algarve	José Luiz Viana	CHU Algarve – Unidade de Faro – Serviço Obstetria
	Virgílio Flor	CHU Algarve – Unidade de Portimão – Serviço Obstetria/Ginecologia
Açores	Ana Rita Couto; Jácome Armas	H Santo Espírito da Ilha Terceira – SEEBMO – Urgência Obstetria

Anexo 6

Quadro VI – Lista das instituições membros da Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe que notificaram casos na época 2019/2020.

Unidade de Saúde	Interlocutor
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
CH Setúbal, EPE	Filipe Inácio, Maria João Peres, Regina Viseu
CH Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE	Paulo Lopes, Gabriela Abreu
ULS Guarda, EPE	Fátima Vale, Patrícia Fonseca
CH Póvoa do Varzim/Vila do Conde, EPE	Fernando Fonseca, Nádia Martins
H Dr. Nélio Mendonça, Funchal	Graça Andrade, José Alves, Ludivina Freitas, Raquel Sanches, Neuza Figueira
CHU S. João, Porto, EPE	João Tiago Guimarães, Tiago Azeredo Costa, Maria João Cardoso
CH Entre Douro e Vouga, EPE	Adriana Pedrosa, Ana Cristina Silva
CH Lisboa Ocidental, EPE	Cristina Toscano, Ana Paula Dias, Maria Ana Pessanha
CHU Lisboa Norte, EPE	José Melo Cristino, Carlos Ribeiro, Rosário Barreto, Dinah Carvalho, Teresa Meira
H Santo Espírito de Angra de Heroísmo, EPE	Jácome Bruges Armas, Ana Rita Pimentel Couto, Margarida Santos, Fernanda Moniz
H Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPE	Luísa Mota Vieira, Rita Cabral Veloso
H Senhora da Oliveira, Guimarães, EPE	Paula Mota
CHU Lisboa Central, EPE	Rita Côrte-Real, Madalena Almeida Santos, Paula Branquinho
CHU Coimbra, EPE	Fernando Rodrigues, João Pereira-Vaz, Lurdes Correia, Lucília Araújo
Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, EPE	Mário Cunha, Luís Martins
CHU Porto, EPE	Ana Paula Castro, Helena Marques, Cláudia Santos, Paulo Pereira
CHU Cova da Beira, EPE	Sofia Almeida, Débora Rodrigues

Departamento de Doenças Infecciosas

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