ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Internamentos por infecção pelo vírus influenza A 2009 (H1N1) num hospital terciário

O que aprendemos?

Hospitalized Patients with Influenza A 2009 (H1N1) virus in a tertiary hospital

What did we learn?

/ M. Cabral[1] / M.J. Brito[2] / M. Conde[2] / C. Gouveia[2] / C. Neves[2] / L. Varandas[2] / G Cordeiro Ferreira[3]

[1] Interna de Pediatria Médica, em estágio na Unidade de Infecciologia, Hospital Dona Estefânia – CHLC – E.P.E.
[2] Assistente Hospitalar, Departamento de Pediatria – Unidade de Infecciologia, Hospital Dona Estefânia – CHLC – E.P.E.
[3] Director do Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia – CHLC – E.P.E.

Serviço onde o trabalho foi executado:
Departamento de Pediatria
Unidade de Infecciologia,
Hospital Dona Estefânia – CHLC – E.P.E.

Correspondência:
Marta Cabral
Maria João Brito
Unidade de Infecciologia
Hospital Dona Estefânia – CHLC – E.P.E.
e-mail: mssr.cabral@gmail.com

/ Resumo

Introdução: A pandemia pelo vírus influenza A (H1N1v) emergiu em Portugal em Outubro de 2009. Embora a infecção seja habitualmente considerada benigna, podem ocorrer complicações potencialmente graves. No nosso hospital a implementação de protocolos permitiu o internamento de uma minoria de doentes.
Objectivos: Caracterizar factores de risco, complicações e prognóstico dos doentes internados com infecção H1N1v.
Material e Métodos: Estudo analítico, de Maio a Dezembro de 2009. A infecção foi confirmada pela identificação de RNA viral pela reacção em cadeia da polimerase nas secreções naso/orofaríngeas.
Resultados: Total de 90 doentes (71,1% com mais de dois anos), com pico em Novembro (48,9%). Nenhuma criança estava vacinada e apenas 42,8% iniciou oseltamivir nas primeiras 48 horas de doença. A patologia mais frequente foi respiratória (88,8%). Ocorreram complicações em 55,6%; 5,6% necessitaram cuidados intensivos e faleceu um com miocardite.
A dificuldade respiratória e atelectasia foram mais frequentes com <2 anos (p=0,024), (p=0,037) e na ex-prematuridade (p=0,017), (p=0,041). A co-infecção bacteriana ocorreu principalmente com >2 anos (p=0,049). A dificuldade respiratória (p=0,01) foi mais frequente nas crianças com asma/pieira recorrente.
Conclusão: A associação observada entre factores de risco e complicações relaciona-se provavelmente com o tipo de amostra. O internamento baseado em critérios bem definidos reforça a importância que os protocolos podem ter em situações semelhantes.

Palavras-chave: Influenza A (H1N1), factores de risco, complicações.

/ Abstract

Background: *In Portugal the influenza A (H1N1v) pandemic emerged in October 2009. Although usually considered a benign infection, potentially serious complications may occur. In our hospital the implementation of protocols allowed the hospitalization of a minority of patients.*

Aims: *To characterize risk factors, complications and prognosis of patients hospitalized with H1N1v infection.*
Methods: *Analytic study from May to December 2009. The infection was confirmed by polymerase-chain-reaction assay from nasopharyngeal aspirates.*
Results: *A total of 90 children (71.1% over two years-old), with a peak in November (48.9%). No children were vaccinated and only 42,8% started oseltamivir in the first 48 hours of disease. Respiratory pathology was the most frequent (88.8%). Complications occurred in 55.6%; 5.6% required intensive care and one died with myocarditis.*
Respiratory distress and atelectasis were more frequent below 2 years-old (p=0.024) (p=0.037) and with ex-prematurity (p=0.017) (p=0.041). Bacterial coinfection occurred mainly over 2 years-old (p=0.049). In children with asthma/ recurrent wheezing, respiratory distress (p=0.01) and hypoxemia (p=0.079) were more common.
Conclusions: *The association between risk factors and complications was probably related to the type of sample. Hospitalization based on clearly defined criteria reinforces the importance that protocols may have in similar situations.*

Key-words: *Influenza A (H1N1), risk factors, complications*

/ Introdução

O vírus influenza A H1N1 (H1N1v) é um novo subtipo de vírus influenza A que resulta da recombinação de genes de vírus da espécie suína, aviária e humana e, por isso, com elevado potencial de disseminação no homem. O facto de a população não apresentar imunidade prévia reflectiu-se numa doença predominante na criança e no adulto jovem.[1,2]

Em Março de 2009 foram identificados os primeiros casos de infecção pelo H1N1v em humanos, no México. A doença disseminou-se rapidamente por todo o Mundo e em Junho de 2009 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a primeira pandemia de gripe do século XXI.[3]

De acordo com orientações internacionais e à semelhança de outros países, Portugal activou o seu plano de contingência para responder à pandemia. Entre Maio e Julho de 2009 decorreu uma fase de contenção baseada no desconhecimento do comportamento biológico do vírus, na necessidade de se prepararem cuidados de saúde e na indisponibilidade de uma vacina eficaz. Em Agosto seguiu-se uma fase de mitigação, com implementação de várias medidas de saúde pública como a aquisição de grandes lotes de terapêutica antiviral e vacinas. Em Outubro, mais especificamente na semana 44 (26/10 a 1/11/2009) teve início a fase de pandemia.[4]

O primeiro caso confirmado de infecção pelo H1N1v em Portugal foi documentado a 4 de Maio e o primeiro pediátrico a 14 de Junho de 2009.[5]

O Hospital Dona Estefânia foi inicialmente considerado um dos três hospitais de referência a nível nacional para receber casos pediátricos de gripe A, abrangendo toda a região sul do país. Neste contexto foram implementados circuitos, realizada a elaboração de normas/ procedimentos, formação dos profissionais de saúde e gestão de recursos humanos e materiais. A 15 de Setembro, passou a funcionar a Urgência da Gripe numa infraestrutura provisória, para onde eram direccionados os casos suspeitos, evitando o contacto com outras crianças doentes. As crianças com gripe eram também internadas em áreas de isolamento, de acordo com o plano de contingência. A elaboração e implementação rigorosa de protocolos

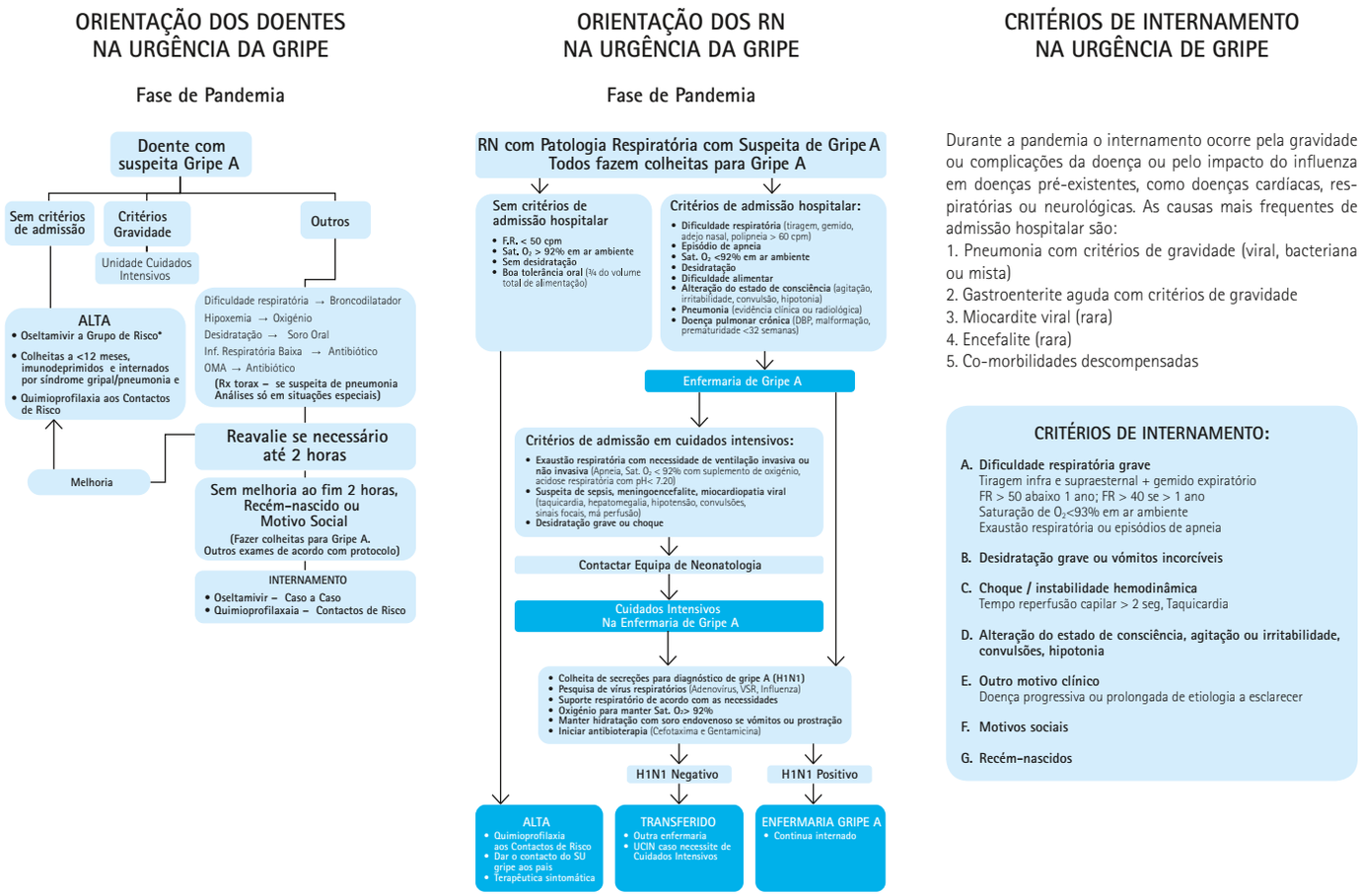


Figura 1 – Protocolos de actuação implementados no Hospital Dona Estefânia durante o período da pandemia pelo H1N1v.

com critérios bem definidos permitiu a hospitalização de um pequeno número de doentes (Figura 1).

Este trabalho visa avaliar a utilidade destes protocolos, caracterizando o tipo de doentes internados com infecção pelo H1N1v e avaliar eventuais factores de risco para complicações.

/ Material e Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo e analítico das crianças e adolescentes (< 18 anos) internados com o diagnóstico de infecção pelo H1N1v, num hospital terciário da Zona Metropolitana de Lisboa, entre 1 de Maio a 31 de Dezembro de 2009. O diagnóstico foi efectuado pela identificação de RNA viral pela reacção em cadeia da polimerase (PCR), nas secreções e/ou aspirado naso/orofaríngeo.

Foram avaliadas variáveis sociodemográficas (idade, sexo, nível socioeconómico), data do diagnóstico, factores de risco, imunização com vacina da gripe sazonal e/ou gripe pandémica, manifestações clínicas, avaliação laboratorial e radiológica, terapêutica, complicações, coinfecções e duração do internamento. O nível socioeconómico foi avaliado pelo Índice de Graffar (I – alto, II – médio-alto, III – médio, IV – baixo e V – muito baixo). Por indisponibilidade de dados consistentes relativos ao peso e altura dos doentes, o índice de massa corporal não foi considerado no nosso estudo.

A análise estatística foi realizada pelo *SPSS* versão 16.0 *for Windows®* (*Statistical Package for Social Sciences* Inc., Chicago, EUA); análise de frequências (percentagens) para variáveis categóricas; média (e desvio padrão) ou mediana (e intervalo interquartil) para variáveis contínuas; análise univariada, com teste exacto de *Fisher (e X²)* com valor significativo para p <0,05.

/ Resultados

De um total de 6776 admissões no Serviço de Urgência da Gripe com o diagnóstico de infecção pelo H1N1v, foram internadas 90 (1,3%) crianças, mais frequentemente entre Outubro e Dezembro (75,6%), com um pico de incidência em Novembro (48,9%) (Figura 2).

A média das idades foi 6,2 anos (mínimo – 14 dias; máximo – 17 anos), sendo que a maioria (71,1%) apresentava idade igual ou superior a 2 anos. Houve um ligeiro predomínio do sexo masculino



(61,1%) e 45,2% pertenciam a famílias com baixo nível socioeconómico (Graffar IV-V).

Reconheceram-se factores de risco em 82,2% das crianças: doença crónica (50%), idade inferior a dois anos (28,9%), ex-prematuridade (4,4%), imunossupressão (2,2%) e/ou desnutrição (2,2%) (Quadro I). De 20 doentes com asma/pieira recorrente, seis (30%) estavam medicados com corticóide inalado. Nenhuma criança tinha sido vacinada para a gripe A (H1N1v) ou para a gripe sazonal.

Os motivos de internamento foram a gravidade clínica (54,4%), doença crónica (16,7%), idade inferior a 3 meses (12,2%) e motivos sociais (16,6%), nestes últimos sendo considerados cidadãos estrangeiros sem residência em Portugal (12,1%), mau contexto sociofamiliar (3,3%) ou para contenção sem outra razão associada (2,2%). Todas as crianças internadas por motivos sociais foram admitidas nos meses de Agosto a Setembro.

Do total das 90 crianças, registaram-se 106 diagnósticos, havendo doentes com mais do que uma patologia. A mais frequente foi a respiratória (88,8%), seguida de gastroenterite (8,8%), hepatite (3,3%), sépsis (2,2%), miocardite (1,1%) e meningite (1,1%). Dos doentes com patologia respiratória, registou-se pneumonia em 26,7%, bronquiolite em 17,8% e crise asmatiforme em 6,7% dos casos.

Os sintomas mais frequentes foram a febre (97,8%), tosse (78,9%), rinorreia (41,1%), cefaleias (30%), vómitos (28,9%), mialgias (25,6%) e odinofagia (20%). A diarreia ocorreu em 13,3% dos doentes.

Observou-se tendência para labilidade térmica; 21,1% dos doentes apresentaram descidas da temperatura corporal inferiores a 35.8ºC, e destas 7,8% apresentaram hipotermia (temperatura corporal igual ou inferior a 35ºC) (Figura 3). Não foi encontrada associação estatística entre a labilidade térmica e instabilidade hemodinâmica (35,7% vs 29,7%, p=0,536) ou ocorrência de complicações (71,4% vs 76,2%, p=1,000).

Dos 69 (77,7%) doentes que fizeram avaliação laboratorial, 18,8% apresentavam leucopenia e 5,8% leucocitose. A linfopenia (17,4%) foi mais frequente que a linfocitose (8,7%). A proteína C-reactiva (PCR) foi ≥ 5mg/dL em 26,1% dos doentes (mediana: 1,51; mínimo: 0,03; máximo: 41,37mg/dL). Na admissão, 70% das crianças realizaram radiografia torácica; a maioria (50,8%) revelou padrão intersticial bilateral, 27% padrão lobar, 7,9% padrão broncopneumónico e em 14,3% a radiografia era normal. A mediana do número de dias de internamento foi três (mínimo – 1 dia; máximo – 33 dias).

Durante o internamento, a maioria dos doentes (80%) foi medicada com oseltamivir. No entanto, destes apenas 42,8% iniciou tratamento nas primeiras 48 horas de doença. Da terapêutica adjuvante, 54,4% necessitaram fluidos endovenosos, 37,8% broncodilatadores, 27,8% oxigenoterapia e 7,8% cinesioterapia respiratória. Em 42,2% dos casos foram prescritos antibióticos. Duas crianças necessitaram toracocentese com videotoracoscopia, por pneumonia necrotizante complicada com derrame pleural.

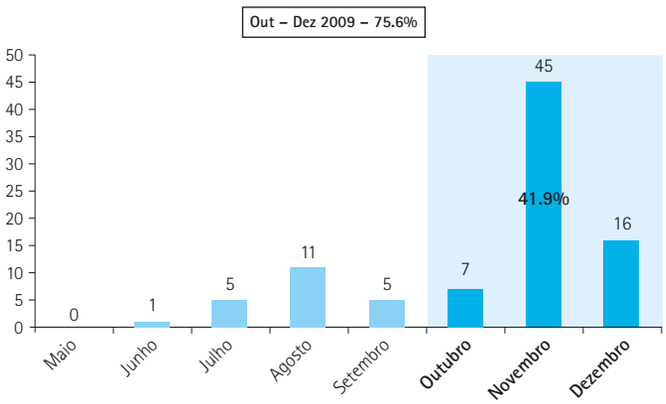


Figura 2 – Curva epidemiológica demonstrando a distribuição mensal dos casos de Gripe A confirmados laboratorialmente, nas crianças internadas no Hospital Dona Estefânia de 1 de Maio a 31 de Dezembro de 2009.

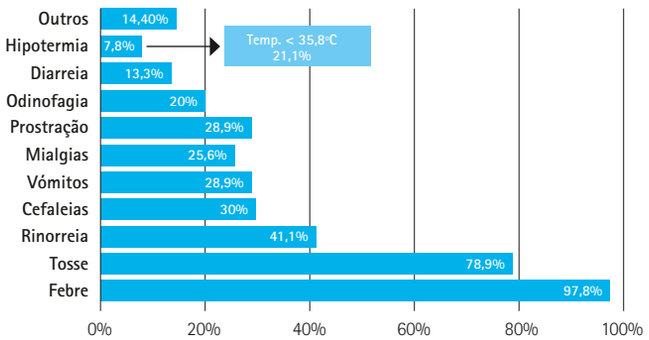


Figura 3 – Espectro e incidência das manifestações clínicas apresentadas pelas 90 crianças internadas com o diagnóstico de Gripe A no Hospital Dona Estefânia, de 1 de Maio a 31 de Dezembro de 2009.

Cinco (5,6%) crianças necessitaram de cuidados intensivos, embora nenhuma tenha sido sujeita a ventilação mecânica. Ocorreram complicações em 50 (55,6%) doentes: hipoxemia (24,4%), desidratação (15,5%), desequilíbrio hidroelectrolítico (4,4%), coinfecção bacteriana (14,4%), atelectasia (7,8%), instabilidade hemodinâmica (3,3%), derrame pleural (3,3%), pneumotórax (2,2%), convulsão (2,2%), enfisema subcutâneo (1,1%), ataxia transitória (1,1%), lipotímia (1,1%), descompensação de síndrome nefrótico (1,1%). Faleceu um doente por paragem cardiorrespiratória súbita. Tratava-se de uma criança com 10 anos de idade com o diagnóstico *pós-mortem* de miocardite fulminante no contexto de infecção H1N1v. No exame *pós-mortem*, confirmou-se também coexistir cardiopatia de base (miocardiopatia hipertrófica). Após análise histológica cuidadosa e realização de estudo genético, excluiu-se a hipótese inicialmente suspeita de miocardiopatia hipertrófica subjacente neste doente.

As complicações foram mais frequentes nas crianças que só iniciaram oseltamivir após as primeiras 48 horas de doença (85,3% vs 52%, p=0,008) e quando a PCR era ≥ 5mg/dl (100% vs 59,2%, p=0,001), excluindo-se desta análise todas as crianças internadas por motivos sociais (Quadro II).

A dificuldade respiratória associou-se à ex-prematuridade (100% vs 33,8%, p=0,017), idade inferior a 2 anos (56% vs 28%, p=0,024) e asma/pieira recorrente (64,7% vs 29,3%, p=0,011), observando-se uma tendência estatisticamente significativa com a presença de doença crónica (48,7% vs 25%, p=0,055) (Quadro II). O risco para desenvolver atelectasia foi também significativo em crianças com idade inferior a 2 anos (20% vs 4%, p=0,037) e nos ex-prematuros (50% vs 7%, p=0,041).

A hipoxemia foi mais frequente nos doentes com PCR ≥ 5mg/dl (55,6% vs 20,4%, p=0,014) e tendencialmente nos doentes com antecedentes de asma/pieira recorrente (47,1% vs 24,1%, p=0,079) (Quadro II). A PCR > 5mg/dl relacionou-se com a ocorrência de derrame pleural (p=0,017), coinfecção bacteriana (p=0,000), hipoxemia (p=0,014) e outras complicações (p=0,001).

A idade superior a 2 anos revelou-se factor de risco para coinfecção bacteriana (24% vs 4%, p=0,049), e registou-se uma tendência estatisticamente significativa com o início tardio do oseltamivir (> 48 horas), (23,5% vs 4%, p=0,065). Por outro lado a doença crónica foi mais frequente nas crianças com idade superior a 2 anos (57,8% vs 26,9%, p=0,01).

/ Discussão

Na fase inicial de contenção, a decisão de realizar quarentena a todos os doentes justifica o número de internamentos por motivos sociais, onde se incluíram turistas estrangeiros transitoriamente em Portugal e sem possibilidade de cumprir isolamento. Baseado no desconhecimento do comportamento biológico do vírus foram ainda internados doentes com características particulares independentemente da gravidade clínica, nomeadamente pequenos lactentes com menos de 3 meses de idade e crianças com factores de risco conhecidos (ex: doença crónica).

Na fase pandémica, a decisão de internar passou a obedecer a critérios rígidos, estabelecidos em protocolos de actuação entretanto elaborados. Inicialmente a OMS referia uma taxa de hospitalização de 2 a 8%, posteriormente corrigida para 1% de acordo com a utilização de protocolos que determinavam também uma maior selecção dos casos.[3] A nossa taxa de internamento de 1,3% reflecte também a hospitalização de uma minoria de doentes e corrobora as estatísticas mundiais, reforçando a importância que os protocolos podem ter em situações semelhantes.

As crianças são o grande reservatório do vírus da gripe e a principal fonte de disseminação da doença na comunidade. Assim, e como seria de esperar, o início da fase pandémica coincidiu com a abertura da época escolar em Outubro, com um pico no mês de Novembro (Figura 2), tal como foi documentado pela DGS.[4]
A evolução epidemiológica foi similar noutros países da Europa, embora com diferenças temporais que poderão reflectir uma

diferente actuação na fase de contenção. No caso do Reino Unido, o primeiro caso de infecção H1N1v foi diagnosticado a 1 de Maio, com progressão mais rápida para a fase pandémica em Julho e um novo pico em Outubro.[6]

Na gripe sazonal as crianças com menos de 12 meses de idade (sobretudo abaixo dos 6 meses) são as que mais frequentemente necessitam de hospitalização.[7] Pelo contrário, neste estudo a maioria (71,1%) apresentava idade igual ou superior a dois anos e com maior taxa de coinfecção bacteriana (p=0,049), o que reflecte as indicações dos protocolos para internar crianças com gravidade clínica. Por outro lado, este grupo etário correspondeu a crianças com doença crónica (p=0,01), mais susceptíveis a coinfecções por agentes bacterianos o que reflecte a gravidade e a coexistência de doença crónica como principais critérios de internamento, e não a idade.

Uma percentagem significativa de crianças (45,2%) pertencia a grupos socioeconómicos desfavorecidos. As razões para este achado são desconhecidas, mas poderão estar implicados factores como barreiras linguísticas, baixo grau de diferenciação determinando dificuldades de compreensão das medidas preventivas/terapêuticas estabelecidas, dificuldade no acesso aos cuidados de saúde, grandes aglomerados familiares favorecendo a transmissão da doença, comorbilidades frequentes (alcoolismo e tabagismo dos pais e desnutrição) e possivelmente factores genéticos não identificados, como demonstraram alguns estudos na América do Norte, Reino Unido e Austrália, que consideraram grupos sociais desfavorecidos, como comunidades de indígenas, factor de risco para complicações associadas à infecção H1N1v.[1,3]

Após o início da pandemia, foi possível produzir vacinas pandémicas através da substituição de uma estirpe *mock-up* H5N1 pela estirpe H1N1v. Décadas de experiência com as vacinas da gripe sazonal sugeriram que a inclusão de uma estirpe ou a sua substituição por outra não alteraria significativamente o perfil de

QUADRO I – INCIDÊNCIA DE DOENÇA(S) CRÓNICA(S)*

Asma / doença pulmonar crónica/pieira recorrente	23 (25.5%)
Cardiopatia congénita	6 (6.7%)
Doença hematológica	4 (4.4%)
Doença neuromuscular	3 (3.3%)
Síndrome polimalformativo	3 (3.3%)
Neoplasia	2 (2.2%)
Doença hepática crónica	2 (2.2%)
Doença renal crónica	1 (1.1%)
Infecção VIH 1	1 (1.1%)
DM tipo 1	1 (1.1%)

* Incidência de doença(s) crónica(s) nas 90 crianças internadas com o diagnóstico de infecção pelo H1N1v no Hospital Dona Estefânia, de 1 de Maio a 31 de Dezembro de 2009

QUADRO II – FACTORES DE RISCO ANALISADOS PARA VARIÁVEIS ESPECÍFICAS*

Factores de risco para Complicações n=75 50 (55,6%)		
Recém-nascidos	0% vs 67,6%	p=0,333
Idade < 6 meses	50% vs 70,5%	p=0,208
Idade > 2 anos	68% vs 64%	p=0,797
Ex-prematuridade	80% vs 65,7%	p=0,659
Coinfecções	60% vs 67,1%	p=1,000
Doença crónica	66,7% vs 66,7%	p=1,000
Asma / Pieira recorrente	82,4% vs 62,1%	p=0,151
Hipotermia	71,4% vs 76,2%	p=1,000
Oseltamivir início > 48h	85,3% vs 52%	p=0,008
PCR > 5mg/dl	100% vs 59,2%	p=0,001
Factores de risco para Dificuldade Respiratória n=75 28		
Recém-nascidos	0% vs 37,8%	p=1,000
Ex-prematuridade	100% vs 33,8%	p=0,017
Idade < 2 anos	56% vs 28%	p=0,024
Doença crónica	48,7% vs 25%	p=0,055
Doença cardiovascular	0% vs 40,6%	p=0,078
Asma / Pieira recorrente	64,7% vs 29,3%	p=0,011
Factores de risco para Hipoxémia n=75 22		
Recém-nascidos	0% vs 29,7%	p=1,000
Ex-prematuridade	25% vs 29,6%	p=1,000
Idade < 2 anos	36% vs 26%	p=0,425
Doença crónica	33,3% vs 25%	p=0,458
Asma / Pieira recorrente	47,1% vs 24,1%	p=0,079
Doença cardiovascular	0% vs 31,9%	p=0,171
PCR > 5mg/dl	55,6% vs 20,4%	p=0,014
Factores de risco para Pneumonia Bacteriana n=75 13		
Ex-prematuridade	0% vs 18,3%	p=1,000
Idade > 2 anos	24% vs 4%	p=0,049
Idade < 6 meses	7,1% vs 19,7%	p=0,440
Idade < 5 anos	31,6% vs 12,5%	p=0,080
Doença crónica	15,4% vs 19,4%	p=0,763
Graffar ≥ 4	5,9% vs 20%	p=0,535
Imunossupressão VIH1 / outra imunossupressão	0% vs 17,6%	p=1,000
Asma / Pieira recorrente	23,5% vs 15,5%	p=0,475
Oseltamivir início > 48h	23,5% vs 4%	p=0,065

* Factores de risco analisados para variáveis específicas (complicações, dificuldade respiratória, hipoxémia, atelectasia, pneumonia bacteriana) nas crianças internadas com Gripe A, excluindo todos os casos internados por motivos sociais (n=75)

segurança das mesmas.[8] Embora a vacinação para o H1N1v tivesse eficácia e segurança comprovadas, nenhuma criança, incluindo as dos grupos de risco, tinha sido previamente vacinada, o que pode reflectir a descredibilização desta nova vacina, fomentada pelos *media* e sustentada em factos cientificamente não credíveis.[9,10] Por outro lado, a disponibilidade destas vacinas para crianças só a partir de 16/11/2009[11], poderá também ter contribuído para a ausência de vacinação na nossa população internada. De forma similar, a ausência de aderência à vacinação para a gripe sazonal nos grupos de risco reflecte a fraca sensibilização da população e profissionais de saúde para esta doença.

A maioria dos doentes (82,2%) reunia factores de risco e a incidência da doença crónica foi ligeiramente superior à relatada em séries de doentes internados por gripe sazonal nos Estados Unidos da América e Austrália (31 a 43%).[12,13] Outros estudos realizados na Europa (Ex: Reino Unido) demonstraram números muito sobreponíveis aos da nossa população (70,7% dos internados por gripe sazonal reunia factores de risco).[14] A asma/pieira recorrente associa-se à necessidade de internamento por gripe em idade pediátrica[1,2,3,15] como aconteceu nesta amostra de doentes. No entanto, a maioria (70%) dos doentes com esta patologia não estava medicada com corticóide inalado o que pode sugerir que a vacina da gripe pandémica poderia ter tido uma importância global, e não só nos doentes com asma moderada a grave.[1,2,3,15]

Embora a infecção pelo H1N1v tenha habitualmente gravidade ligeira, podem ocorrer formas graves como pneumonia viral fulminante.[1] Comparativamente a outras séries[2,16,17], a febre foi o sintoma mais frequente (97,8%). A labilidade térmica poderia relacionar-se com instabilidade hemodinâmica (p=0,536) e/ou ocorrência de complicações (p=1,000) mas essas associações não foram constatadas. Estudos realizados com ratinhos demonstram que a hipotermia parece ser frequente na infecção pelo vírus influenza, mediada por proteínas de fase aguda (como TNFα e IL-1ß) ou como efeito adverso do oseltamivir.[18,19] No entanto, não existem estudos similares em humanos, desconhecendo-se se o mecanismo da febre e hipotermia é semelhante.

As cefaleias (30%) foram mais prevalentes e a incidência de vómitos e diarreia foi claramente superior à descrita para a gripe sazonal, o que pode também relacionar-se com as características clínicas próprias deste vírus e justificar o número de doentes (54,4%) que requereram hidratação endovenosa e os que vieram a complicar-se de desidratação.[1,20] Os casos de dispneia foram menos significativos[21], o que pode justificar em parte a ausência de ARDS e/ou necessidade de ventilação mecânica.

O padrão radiológico lobar (27%) foi menos frequente que noutras séries de gripe sazonal (32-38%), repercutindo a menor incidência de coinfecção bacteriana. Este facto pode dever-se à hipótese deste novo vírus não sintetizar proteína PB1-F2, reconhecida como factor de virulência de estirpes pandémicas com maior mortalidade pelo risco de sobreinfecção bacteriana.[22]

Corroborando a literatura[1], a leucopenia foi mais frequente que a leucocitose, mas sem se demonstrar associação com complicações em qualquer um dos casos (p=0,323 e p=0,309, respectivamente). A PCR > 5mg/dl relacionou-se com a ocorrência de derrame pleural (p=0,017), coinfecção bacteriana (p=0,000), hipoxemia (p=0,014) e outras complicações (p=0,001), como seria de esperar já que este marcador laboratorial se associa, de forma geral, a infecções bacterianas, complicações e mau prognóstico.[3]

A associação entre factores de risco e complicações relaciona-se provavelmente com a amostra seleccionada pelos critérios definidos nos protocolos. A dificuldade respiratória e a atelectasia, mais frequentes nas crianças mais pequenas e ex-prematuros, relaciona-se provavelmente com motivos anatómicos como vias aéreas de baixo calibre, dificilmente adaptadas ao edema/inflamação das mucosas de revestimento do tracto respiratório, volumes respiratórios baixos e ventilação colateral deficiente e com o predomínio de bronquiolite, próprio desta idade.[23]

A maioria dos estudos observacionais sugere uma redução significativa da mortalidade com a terapêutica antiviral.[12,20,24,25] A associação entre complicações e o início tardio do oseltamivir (p=0,008) pode justificar a incidência daquelas (55,6%). Na nossa população, 80% dos doentes não estavam medicados à admissão porque as recomendações nacionais iniciais orientavam para a prescrição de antivirais apenas em casos confirmados e em grupos de risco ou doença grave. Actualmente é também recomendada para doentes com suspeita de doença grave, complicada ou progressiva que requerem hospitalização ou com maior risco de complicações, como na criança com menos de 5 anos ou com doença crónica subjacente. Idealmente os antivirais devem ser prescritos nas primeiras 48 horas de doença.[25,26] No entanto, em doentes graves o seu início, mesmo que tardio, pode reduzir a mortalidade.[26,27] A terapêutica recomendada inclui o oseltamivir e o zanamivir. Estudos recentes indicam que mais de 99% das estirpes de vírus Influenza A circulantes (incluindo o H1N1v) são sensíveis a estes fármacos. Os primeiros casos de resistência ao oseltamivir, descritos em Julho de 2009, são conferidos por uma mutação (H275Y) no gene *NA*.[26] *Stephenson I et al* reportam que o desenvolvimento de resistência ao oseltamivir foi mais frequente na infecção H1N1v (27%) que na gripe sazonal (H3N2v) (3%).[26,28]

Apesar do início tardio da terapêutica antiviral e da ausência de vacinação, apenas 5,6% necessitaram de cuidados intensivos e a taxa de mortalidade foi de 1,1% (1 doente), números mais baixos que os referidos em outros estudos internacionais (16-25% e 4,9-7%, respectivamente).[12,17] Talvez em Portugal a admissão e o tratamento antiviral em todos os doentes internados (independentemente do dia de doença) possa ter determinado um maior controlo das complicações, limitando a necessidade de cuidados intensivos e diminuindo a mortalidade. Por outro lado, poder-se-á também admitir que a nossa série de doentes seja diferente de outras descritas com doentes mais graves, com necessidade de cuidados intensivos em 10% dos internados

(Espanha e Marrocos)[2,29] ou mesmo 16 e 25% (Estados Unidos da América e Canadá, respectivamente).[12,15] As principais causas de morte descritas para a infecção pelo H1N1v são a insuficiência respiratória (ARDS), choque, disfunção miocárdica, encefalopatia e insuficiência renal e/ou hepática no contexto de falência multiorgânica.[1]As complicações cardíacas são raras, sobretudo em indivíduos sem história prévia de cardiopatia. Não obstante, parecem ser mais descritas do que na gripe sazonal.[30,31,32,33] Os sintomas de compromisso cardíaco podem estar mascarados pela sintomatologia respiratória, e atrasar o diagnóstico. No entanto, taquicardia inexplicada ou toracalgia num doente com pneumonia pelo H1N1v deve sugerir a possibilidade de miocardite ou enfarte agudo do miocárdio. Em alguns casos, só medidas de suporte circulatório mecânico (ECMO) permitiram a sobrevida nos casos fulminantes.[31,32]

/ Conclusão

Este estudo reflecte a importância da infecção pelo H1N1v como causa significativa de morbilidade na idade pediátrica. Embora seja habitualmente considerada benigna, pode cursar com complicações potencialmente graves.

A determinação de factores de risco para complicações pode auxiliar a elaboração de programas de vigilância e actuação em saúde pública, formação e educação da população, implementação de estratégias para sensibilização e reforço da prioridade da vacinação e tratamento com fármacos antivirais, assim como desenvolvimento das infraestruturas necessárias para alcançar estes objectivos no sistema de saúde.

/ Bibliografia

1. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. *N Engl J Med.* 2010; 362:1708-19

2. Louriz M, Mahraoui C, Azzouzi A, Fihri M, Zeggwagh A, Abidi K, et al. "Clinical features of the initial cases of 2009 pandemis influenza A (H1N1) virus infection in an university hospital of Morocco". International Arquives of Medicine. 2010; 3:26

3. Nguyen-Van-Tam J, Openshaw P, Hashim A, Gadd E, Lim W, Semple M, et al. "Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009)". *Thorax 2010*; 65:645-651

4. Fonte: DGS, SIARS [Internet]. Pandemia de Gripe A (H1N1) 2009 em Portugal. Gripe A – informação estatística: resultados preliminares. Citado no site da Direcção Geral de Saúde a 26/03/2009. Disponível em www.dgs.pt

5. 1) Fonte: DGS (Microsite da Gripe) - Relatórios semanais: semana 34. Citado no site da Direcção Geral de Saúde a 26/08/2009. Disponível em www.dgs.pt; 2) Fonte: Jornal Observatório do Algarve. Gripe H1N1: Primeiro caso confirmado em Portugal 04-05-2009 13:14:00. A ministra da Saúde anunciou hoje o registo do primeiro caso de gripe A (H1N1). Citado a 4/05/2009 e disponível em www.observatoriodoalgarve.com/.../noticias_ver.asp; 3) Fonte: aeiou.Visão. Criança em Lisboa é o terceiro caso de gripe A em Portugal. Citado a 14/06/2009 e disponível em aeiou.visao.pt/crianca-em-lisboa-e-o-terceiro-caso-de-gripe-a-em-portugal= f512718

6. HINE D. THE 2009 INFLUENZA PANDEMIC – AN INDEPENDENT REVIEW OF THE UK RESPONSE TO THE 2009 INFLUENZA PANDEMIC. JULY 2009. DISPONÍVEL EM HTTP://ECDC.EUROPA.EU/EN/HEALTHTOPICS/H1N1/PANDEMIC_2009_EVALUATIONS/PAGES/PANDEMIC_2009_EVALUATIONS.ASPX

7. Dawood F, Fiore A, Kamimoto L et al. "Burden of Seasonal Influenza Hospitalization in Children, United States, 2003 to 2008". *J Pediatr.* 2010; 157:808-14

8. **Fonte: Infarmed.** Vacinação contra a gripe pandémica – nota informativa. Citado a 22/10/2009 e disponível em www.infarmed.pt

9. Mallory RM, Malkin E, Ambrose CS, Bellamy T, Shi L, et al. "Safety and Immunogenicity Following Administration of a Live, Attenuated Monovalent 2009 H1N1 Influenza Vaccine to Children and Adults in Two Randomized Controlled Trials". *PLoS One.* 2010;5:13755

10. Cowling B, Chan K, Fang V, Lau L, So H, Fung R, et al. "Comparative epidemiology of Pandemic and Seasonal Influenza A in households". *N Engl J Med.* 2010; 362:2175-2184

11. Fonte: DGS (Microsite da gripe). Campanha de vacinação – Comunicado nº16. Citado a 26/11/2009 e disponível em www.dgs.pt

12. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. 2009 "Pandemic Influenza A (H1N1) virus hospitalizations investigation team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States", April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009; 361:1935-1944

13. Chang Y, Van Hal S, Spencer P, Gosbell I, Collett A. "Comparison of adult patients hospitalised with pandemic (h1n1) 2009 influenza and seasonal influenza during the "protect" phase of the pandemic response". *Med J Aust.* 2010; 192:90-93

14. Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M, Plunkett A, et al. "Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus and critical illness in children". *The Lancet.* 2009; 374:605-607

15. Campbell A, Rodin R, Kropp R, Mao Y, Hong Z, Vachon J, et al. "Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza". *CMAJ.* 2010; 182:349-355

16. Novel Swine-origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood F, Jain S, Finelli L, Shaw M, Lindstrom S, Garten R, et al. "Emergence of a novel swine-origin Influenza A (H1N1) Virus in humans". *N Engl J Med.* 2009; 360:2650-2715

17. "Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school-associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009". *Wkly Epidemiol Rec* (WHO) 2009; 84:237-244

18. Traynor T, Majde J, Bohnet S, Krueger J. "Interferon type I receptor-deficient mice have altered disease symptoms in response to influenza virus". *Brain Behav Immun.* 2007; 21:311-322

19. Ono H, Nagano Y, Matsunami N, Sugiyama S, Yamamoto S, Tanabe M. "Oseltamivir, an anti-influenza virus drug, produces hypothermia in mice". *Biol Pharm Bull.* 2008; 31:638-642

20. Zarychanski R, Stuart T, Kumar A, Doucette S, Elliott L, Kettner J, et al. "Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection". *CMAJ.* 2010; 182:257-264

21. Liu W, De-Li Z, Tang F, Wei M, Tong Y, Zhang L, et al. "Mixed Infections of Pandemic H1N1 and seasonal H3N2 Viruses in 1 Outbreak". *Clin Infect Dis.* 2010; 50:1359-1365

22. Coleman J. "The PB1-F2 protein of Influenza A virus: increasing pathogenicity by disrupting alveolar macrophages". *Virology Journal.* 2007; 4:9

23. DeNicola N, Maraga N, Custodio H. "Pediatric Bronchiolitis. Citated in Emedicine specialties > Pediatrics: General Medicine > Infectious Disease". Updated: Março 2011

24. Vasoo S, Crank C, Singh K. "Timely administration of antivirals for pandemic (H1N1) 2009 Influenza". *Clin Infect Dis.* 2010; 50:1428-1429

25. Maritz J, Maree L, Preiser W. "Pandemic Influenza A (H1N1) 2009: experience of the first six months". *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48:11-21

26. Fiore A, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee J and Uyeki T. "Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of Influenza – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)". Centers for Disease Control and Prevention - MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report). Recommendations and reports 2011; 60. No.1.

27. Fonte: CDC. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. Citado em 19/10/2009, e disponível em http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations. htm)

28. Stephenson I, Democratis J, Lackenby A, et al. "Neuraminidase inhibitor resistance after oseltamivir treatment of acute Influenza A and B in children". *Clin Infect Dis.* 2009; 48:389-396

29. Muga M, Monmany N, Carretero S, Casanovas T, Mejías A, Sibina M, et al. "Características clínicas de la gripe A H1N1 2009: estúdio multicéntrico". *An Pediatr.* 2011

30. Ukimura A, Izumi T, Matsumori A. "Clinical Research Committee on Myocarditis Associated with 2009 Influenza A (H1N1) Pandemic in Japan organized by Japanese Circulation Society. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan". *Circ J.* 2010; 74:2193-2199

31. Cunha BA, Syed U, Mickail N. "Fulminant fatal swine influenza (H1N1): Myocarditis, myocardial infarction, or severe influenza pneumonia?" *Heart Lung.* 2010; 39:453-458

32. Penela D, Regueiro-Cueva A, Ortiz-Pérez JT, Sitges M. "Myocarditis due to Pandemic Influenza A (H1N1)". *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63:1386-1387

33. Pavlidis A, Giannakopoulos A, Danias P, Manolis A. "A Case of Acute Myocarditis Caused by Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Virus". *J Formos Med Assoc.* 2010; 109:857-858