

BRUNO NACONECY DE SOUZA

**AVALIAÇÃO DOS CASOS DE DOENÇA
RESPIRATÓRIA AGUDA E GRAVE NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO-UFSC EM 2009**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito para a conclusão do Curso de
Graduação em Medicina.**

**Florianópolis - SC
Universidade Federal de Santa Catarina
2010**

BRUNO NACONECY DE SOUZA

**AVALIAÇÃO DOS CASOS DE DOENÇA
RESPIRATÓRIA AGUDA E GRAVE NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO-UFSC EM 2009**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito para a conclusão do Curso de
Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Osvaldo Vitorino de Oliveira
Professor Orientador: Prof^a. Dr^a. Rachel Duarte Moritz
Co-orientadora: Prof. Dr. Fernando Osni Machado**

**Florianópolis - SC
Universidade Federal de Santa Catarina
2010**

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Carlos e Rosa, não “apenas” porque sem eles seria impossível, mas também pelo exemplo e amor.

Aos sempre presentes amigos.

À minha família.

À orientação da Dr^a. Rachel e do Dr. Fernando, sem os quais o presente trabalho jamais aconteceria.

A todos que de alguma forma contribuíram para a conclusão deste.

DEDICATÓRIA

À Dr^a. Joanita e ao Dr. Tito, pelo Despertador.
Ao meu amigo Victor Marques Campos.

RESUMO

Introdução: Em 2009, um surto de doença respiratória aguda grave (DRAG) espalhou-se pelo mundo, sendo relacionado ao vírus influenza AH1N1.

Objetivos: Avaliar o perfil clínico-demográfico, identificar os fatores de risco e constatar a evolução da doença dos pacientes internados por DRAG no HU-UFSC.

Métodos: Estudo de coorte histórico que avaliou os prontuários dos pacientes internados por DRAG, de maio-dezembro/2009. DRAG foi caracterizada por doença respiratória aguda com febre ($> 38^{\circ}\text{C}$), tosse e dispnéia, ou com evolução para óbito. Os dados foram anotados em uma ficha estruturada, obtendo-se características demográficas e clínicas. Considerou-se significativo $p < 0.05$.

Resultados: Foram analisados 61 prontuários, sendo que 21 (35%) pacientes internaram na UTI, onde houve maior percentual de mortalidade entre as mulheres (33.3 vs 23.8%). A média de idade dos doentes na enfermaria foi de 40,1 e na UTI 37,1 anos. Os principais fatores para admissão na UTI foram: duas ou mais comorbidades, aumento de LDH e uréia, pH mais baixo, tempo prolongado para a procura ao hospital. Treze pacientes morreram, 12 na UTI. Os principais fatores associados ao óbito foram: duas ou mais comorbidades, creatinina elevada, pCO_2 baixa e não utilização da medicação antiviral. Foram admitidas na UTI cinco gestantes (duas mortes), com o diagnóstico exclusivo de DRAG.

Conclusões: Fatores para admissão em UTI foram: associação de comorbidades, LDH, uréia e tempo para o início do tratamento. Associação de comorbidades, níveis de creatinina e pCO_2 e não utilização de antiviral relacionaram-se à maior mortalidade. Houve um aumento relativo de internação na UTI para gestantes/puérperas.

ABSTRACT

Background: In 2009, an outbreak of severe acute respiratory disease (SARD) spread across the world, being related to influenza A H1N1.

Objectives: To evaluate the clinical and demographical profiles, identify risk factors and to observe the disease evolution in patients admitted for SARD at HU-UFSC.

Methods: A historical cohort study that evaluated the charts of patients admitted for SARD between may-december/2009. SARD was characterized as acute respiratory illness with fever ($> 38^{\circ}\text{C}$), cough and dyspnea, or with fatal outcomes. Data were recorded in a structured form, obtaining the demographical and clinical characteristics. It was considered significant if $p < 0.05$.

Results: We analyzed 61 medical records, and 21 (35%) patients hospitalized in the ICU, which had a greater proportion of mortality among women (33.3 vs 23.8%). The mean patient age in the ward was 40.1 and 37.1 years in the ICU. Main factors for ICU admission were: two or more comorbidities, increased LDH and urea, lower pH, extended time to seek the hospital. Thirteen patients died, 12 in ICU. Main factors associated with death were: two or more comorbidities, elevated creatinine, low pCO_2 and no antiviral medication used. Five pregnant women were admitted to the ICU (two died) with exclusive diagnosis of SARD.

Conclusions: Factors for ICU admission were: association of comorbidities, LDH, urea, and time for initiating treatment. Association of comorbidities, levels of creatinine and pCO_2 , and no antiviral medication use were related to higher mortality. There was a relative increase in the ICU admission for pregnant and postpartum women.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	Acidente Vascular Encefálico
CDC	Center for Disease Control and Prevention
DRAG	Doença Respiratória Aguda e Grave
HA	Hemaglutinina
HIV	Vírus Imunodeficiência Humana
HU	Hospital Universitário Ernani de São Tiago
LDH	Desidrogenase Láctica
MS	Ministério da Saúde
NA	Neuraminidase
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNA	Ácido Ribonucleico
RSV	Vírus Sincicial Respiratório
RT-PCR	Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction
SARD	Severe Acute Respiratory Distress
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: Relação do número de pacientes com DRAG, internados no HU-UFSC, e idade maior ou menor de 40 anos.....	13
GRÁFICO 2: Associação entre o número de comorbidades e o desfecho dos pacientes internados no HU-UFSC com diagnóstico de DRAG.....	15
GRÁFICO 3 – Comparação entre o grupo “Gestantes / Puérperas” com o grupo “Mulheres em Idade Fértil – não gestantes”, que internaram na UTI ou na Enfermaria do HU-UFSC, com diagnóstico de DRAG.....	15
GRÁFICO 4 – Sintomas iniciais dos pacientes internados no HU-UFSC com diagnóstico de DRAG.....	17

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Dados Demográficos dos Pacientes Internados no HU-UFSC com Diagnóstico de DRAG.....	12
TABELA 2: Dados demográficos dos pacientes com DRAG, internados na UTI do HU-UFSC.....	13
TABELA 3: Comorbidades dos Pacientes com Diagnostico de DRAG no HU-UFSC..	14
TABELA 4: Comparação do número de comorbidades dos pacientes admitidos no HU-UFSC com diagnóstico de DRAG.....	15
TABELA 5: Tempo Médio entre o início dos sintomas e a procura ao HU-UFSC por parte dos pacientes com diagnóstico de DRAG.....	16
TABELA 6: Tempo Médio entre o início dos sintomas e a procura do HU-UFSC por parte dos pacientes com diagnóstico de DRAG internados em UTI.....	16
TABELA 7: Dados de exames físico e laboratoriais dos pacientes internados no HU-UFSC com diagnóstico de DRAG.....	18
TABELA 8: Dados de exames físico e laboratoriais dos pacientes internados na UTI com o diagnóstico de DRAG.....	19
TABELA 9: Uso ou não de Oseltamivir nos pacientes com DRAG, internados no HU-UFSC.....	20

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO.....	I
FOLHA DE ROSTO.....	II
AGRADECIMENTOS.....	III
DEDICATÓRIA.....	IV
RESUMO.....	V
ABSTRACT.....	VI
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	VII
LISTA DE GRÁFICOS.....	VIII
LISTA DE TABELAS.....	IX
SUMÁRIO.....	X
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1 A Gripe Comum.....	3
2.1.1 Fisiopatologia.....	3
2.1.2 Transmissão.....	3
2.1.3 Quadro Clínico.....	4
2.1.4 Tratamento e Prevenção.....	4
2.2 O Vírus Influenza.....	4
2.2.1 As Pandemias.....	4
2.2.2 Monitorização.....	5
2.2.3 Características de Epidemias por Influenza.....	5
2.2.4 Características Morfológicas.....	6
2.2.5 Patogênese.....	6
2.2.6 Quadro Clínico.....	6
2.2.6.1 Complicações da Influenza.....	6

2.2.7	Diagnóstico.....	7
2.2.8	Testes Laboratoriais.....	7
2.2.9	Morbidade e Mortalidade.....	7
2.3	Influenza A H1N1.....	8
2.3.1	Virologia.....	8
2.3.2	Transmissão.....	9
2.3.4	Manifestações Clínicas.....	9
2.3.5	Grupos de Risco.....	9
2.3.6	Definição de Caso.....	10
2.3.7	Tratamento.....	10
3	METODOLOGIA.....	11
4	RESULTADOS.....	12
5	DISCUSSÃO.....	21
6	CONCLUSÃO.....	26
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
	NORMAS ADOTADAS.....	32
	ANEXO.....	33
	FICHA DE AVALIAÇÃO.....	34

1. INTRODUÇÃO

No final de março e início de abril de 2009, um surto de doença respiratória aguda e grave (DRAG) foi identificado inicialmente no México. Os casos foram relacionados com o vírus influenza A H1N1. O vírus espalhou-se rapidamente para os Estados Unidos, Canadá e para o resto do mundo. ^[1]

Os vírus influenza são compostos de RNA de hélice única, da família dos Ortomixovírus e subdividem-se em três tipos: A, B e C, de acordo com sua diversidade antigênica. Os tipos A e B causam maior morbidade e mortalidade que o tipo C. Geralmente as epidemias e pandemias estão associadas ao vírus influenza A, cujas principais características do processo de transmissão são: alta transmissibilidade, maior gravidade entre os idosos, as crianças, os imunodeprimidos, os cardiopatas e os pneumopatas e, rápida variação antigênica. Apresenta-se também como zoonose entre aves selvagens, domésticas, suínos, focas e eqüinos que, desse modo, também constituem-se em reservatórios dos vírus. ^[2]

O conhecimento epidemiológico e as tecnologias disponíveis para a vigilância, a prevenção e o controle da doença causada pelo vírus influenza têm permitido, nos últimos anos, a organização de respostas para limitar sua disseminação na população, particularmente em alguns grupos de risco para as complicações e óbitos pela doença. ^[3] A identificação inicial de um surto, geralmente é feita por profissionais de saúde em unidades de atenção básica ou hospitalar, ou mediante o atendimento de casos de doenças desconhecidas cuja apresentação clínica e evolução diferem da habitual, principalmente quanto à gravidade. ^[3]

A primeira epidemia de gripe ocorreu em 1889 e 300 mil pessoas morreram, principalmente idosos, em decorrência de complicações, como pneumonia bacteriana secundária. Em 1918, a epidemia conhecida como Gripe Espanhola acometeu cerca de 50% da população mundial e vitimou mais de 40 milhões de pessoas. No Brasil, cerca de 65% da população foi infectada e por volta de 35.240 pessoas morreram. ^[2] A gripe asiática, em 1957, se espalhou pelo mundo em seis meses e matou cerca de um milhão de pessoas. As gripes de Hong Kong, em 1968, e a aviária, são as mais recentes e de maior repercussão epidêmica relatadas. Em 2003, um surto da gripe aviária na Ásia levou as autoridades a ordenarem o sacrifício de dezenas de milhões de aves de criação. Até os dias atuais a doença atingiu 121 pessoas e matou 62 naquele continente. ^[2]

No dia 11 de junho de 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) elevou o alerta pandêmico para a influenza A H1N1 para a fase 6, indicando transmissão pela comunidade

em pelo menos dois continentes. ^[1] No mundo, de acordo com a atualização número 77 da OMS (4 de dezembro) ^[4], foram reportados mais de 622.000 casos, com pelo menos 8.768 mortes, em 204 países e territórios. No Brasil, o primeiro caso confirmado de influenza A H1N1 ocorreu no dia 8 de maio 2009. Até dezembro de 2009 o país contabilizava 30.055 casos confirmados, sendo que a proporção de influenza pandêmica é de 93% (27.850) A taxa de incidência de DRAG por influenza suína foi de 14,5 casos para cada 100 mil habitantes. ^[5]

Após a declaração de transmissão sustentada no Brasil (em 16 de julho de 2009) e durante a fase de pandemia, é importante que sejam ampliados e integrados um conjunto maior de dados que permitam gerar informações epidemiológicas mais consistentes sobre a ocorrência desta doença no país, adotando-se as medidas de prevenção e os controles mais pertinentes a cada situação. Também é fundamental o levantamento de informações sobre os grupos de risco para o desenvolvimento de doença grave, assim como o monitoramento da circulação do vírus no país visando, entre outros motivos, a identificação de eventual mutação.

Com base nas considerações apresentadas, objetivou-se este trabalho que visou: avaliar o perfil clínico e demográfico, identificar os fatores de risco e constatar a evolução da doença dos pacientes que internaram no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina com suspeita de infecção por influenza A H1N1 e com o diagnóstico clínico de Doença Respiratória Aguda e Grave (DRAG).

1. Revisão de Literatura

2.1 A Gripe Comum

A gripe comum é uma infecção viral aguda, auto-limitada do trato respiratório superior. É a doença humana mais freqüente. Consiste em uma síndrome benigna auto-limitada, representando um grupo de doenças causadas por membros de diferentes famílias de vírus.^[6]

Mais de 200 subtipos de vírus têm sido associados com a gripe comum. Os rinovírus, que incluem mais de 100 sorotipos, são os vírus mais comumente associados com sintomas de gripe e, coletivamente, causam 30-50% das gripes. Coronavírus causam em torno de 10-15% dos casos. Com variações sazonais, vírus de influenza causam aproximadamente 5-15% das gripes.^[6] Não é possível determinar a provável vírus patogênico com base no quadro clínico; todos os patógenos causam sintomas similares.^[7]

A gripe comum pode ocorrer em qualquer época do ano, mas há uma típica prevalência nos meses de outono e inverno, conforme os diferentes vírus se transmitem pela comunidade em uma maneira previsível. Os meses de inverno se caracterizam por um aumento dos RSV, vírus influenza e coronavírus.^[8]

2.1.1 Fisiopatologia

Estudos *in vitro* revelam que os rinovírus e os coronavírus não causam grande destruição do epitélio nasal, mas os adenovírus e os influenza A têm efeito citopático, que resultam na destruição do epitélio.^[9]

2.1.2 Transmissão

Os vírus da gripe comum podem ser transmitidos por três mecanismos:^[10]

- 1- Contato manual – contato direto com a pessoa infectada ou contato indireto com uma superfície contaminada
- 2- Pequenas partículas aerossóis – permanecem no ar por um tempo
- 3- Grandes partículas aerossóis – transmitidas diretamente de uma pessoa infectada

A maneira mais propícia de disseminação viral para a maioria das infecções do trato respiratório superior é a transmissão de secreções infectadas às mãos e dedos e, subsequentemente, ao nariz e olhos de indivíduos susceptíveis.^[11]

2.1.3 Quadro Clínico

O período de incubação para a maioria dos vírus da gripe comum é de 24-72 horas. Os sintomas da gripe comum são decorrentes em grande parte da resposta imune à infecção e não ao dano direto do vírus ao trato respiratório. Os sintomas variam de paciente a paciente e incluem rinite: congestão nasal, dor de garganta, tosse e mal estar.^[12]

2.1.4 Tratamento e Prevenção

A terapia de suporte é único o tratamento recomendado para a gripe comum.^[13]

Os melhores métodos para prevenir a transmissão da gripe comum, de uma pessoa para a outra, são: a prática freqüente de lavar as mãos e evitar a manipulação dos olhos e do nariz.^[14]

A administração anual da vacina da influenza previne a sua infecção e complicações.

2.2 O Vírus Influenza

A Influenza ocorre em surtos de extensão variável em praticamente todos os anos. Esse padrão epidemiológico reflete a natureza mutante de propriedades antigênicas dos vírus da influenza. Os vírus Influenza A, em especial, tem uma notável habilidade de passar por mudanças periódicas nas características das suas glicoproteínas do envelope, a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA).^[15]

2.2.1 As Pandemias

Ocorreram quatro pandemias por influenza no último século, duas que foram causadas por uma associação de vírus humanos-aviários (H2N2 em 1957 e H3N2 em 1968). Postula-se que a recombinação genética entre vírus humanos e aviários ocasiona os novos vírus capazes de disseminação pandêmica, podendo ocorrer em pessoas co-infectadas ou em hospedeiros intermediários. Todavia, as circunstâncias em que isso ocorre não foram bem esclarecidas^[16].

Nas pandemias de 1957 e 1968, os novos vírus possuíam componentes prévios tanto de humanos quanto de aves. A origem da influenza responsável pela pandemia de 1918, que em um ano matou mais pessoas que a peste bubônica, permanece incerta, mas parece ter sido adaptada de uma linhagem aviária. Na América do norte, a emergência de um novo H1N1 de recombinação humanos-suínos-aves em 2009 iniciou uma nova pandemia.^[1]

Os vírus H5N1 altamente patogênicos são endêmicos entre as populações de aves na Eurásia. A transmissão esporádica em humanos leva a preocupação de que o vírus possa

mutacionar ou combinar seu material genético com os vírus influenza humano para gerar uma nova linhagem com potencial pandêmico. ^[17]

A pandemia de influenza H1N1 de 1918 persiste como o maior surto de doença infecciosa na história. Aparentemente, o vírus responsável foi derivado de uma linhagem aviária que se adaptou para infectar e se transmitir entre humanos. ^[18]

Os porcos têm uma importante participação na evolução de linhagens pandêmicas em humanos. A traquéia de suínos contem receptores para os vírus de ambas origens humanas e aviárias. Logo, foi proposto que uma mistura genética entre vírus pode ocorrer em porcos, ocasionando uma nova linhagem. ^[1]

2.2.2 Monitorização

O Center for Disease Control and Prevention (CDC), em colaboração com a OMS e a sua rede de análise, rastreiam formas isoladas de vírus influenza pelo mundo para monitorar a atividade da doença e prever os componentes apropriados para a vacina anual da influenza. ^[19]

2.2.3 Características de Epidemias por Influenza

Os surtos de influenza têm distribuição sazonal e tempo característico. Os fatores que influenciam a extensão e severidade de um surto são pouco elucidados. Eles ocorrem quase que exclusivamente durante os meses de inverno ^[20].

A maneira como a influenza A persiste entre as epidemias é pouco entendida. É possível que casos esporádicos de infecção viral em outros períodos sejam causados por influenza, mas não são diagnosticados como eles, ou que o vírus é importado de sítios geograficamente distantes, em que os surtos estão ocorrendo, pela migração de indivíduos.

As epidemias tipicamente começam abruptamente, atingindo o máximo num período de duas a três semanas e com duração de dois a três meses ^[20].

Influenza A é responsável por freqüentes surtos e epidemias anuais de intensidade variável, com ocasionais pandemias; enquanto o vírus influenza B causa surtos a cada dois a quatro anos. Apesar de 16 HA (H1-H16) e nove NA (N1-N9) subtipos de vírus ocorrerem em aves aquáticas, somente três subtipos de hemaglutinina já causaram infecções no trato respiratório de humanos (H1, H2 e H3), sugerindo um grau de especificidade do hospedeiro ^[21].

Atualmente, ambos os vírus influenza H1N1 e H3N2 persistem na população humana, representando variantes patogênicas mais leves. Todavia, causam grande mortalidade em populações idosas em cada epidemia de inverno. Mundialmente, a temporada de influenza A

anual resulta em aproximadamente 3-5 milhões de casos de doença grave e 250-500 mil óbitos ^[22,23].

2.2.4 Características Morfológicas

Vírus influenza são RNA envelopados, têm um genoma segmentado e apresentam ampla diversidade antigênica. Influenza A e B têm duas principais glicoproteínas de superfície inseridas na membrana: a hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA) que induzem resposta anticorpos em humanos. Os tipos de vírus influenza são caracterizados pelas proteínas principais (ex: A, B ou C), espécie de origem (ex: aves, suínos), sítio geográfico, número de série e, para influenza A, subtipos de H_A e NA ^[21].

A infecção simultânea de uma célula por 2 vírus influenza pode permitir a combinação de segmentos RNA e resultar na criação de um novo vírus “recombinado”, com novas proteínas de superfície e em que há pouca imunidade populacional. Os vírus influenza pandêmicos surgem por este processo chamado de “mudança antigênica” (*antigenic shift*) ^[21].

2.2.5 Patogênese

Apesar de que os determinadores de virulência sejam tratos poligênicos, o principal fator que contribui em pássaros parece ser a molécula de hemaglutinina ^[21].

A especificidade do vírus influenza para um certo hospedeiro pode ser explicada, em parte, pela diferença na afinidade com o receptor específico para humanos e aves. Esta especificidade de receptores sugere que o vírus necessita adquirir a habilidade de reconhecer os receptores tipo-humanos para causar uma pandemia. De fato, algumas amostras isoladas do vírus das pandemias de 1918, 1957 e 1968 possuíam HA que, apesar de origem aviária, reconheciam os receptores humanos ^[21].

2.2.6 Quadro Clínico

A influenza caracteristicamente inicia como um súbito aparecimento de febre, cefaléia, mialgia e mal estar, depois de um período de incubação de um ou dois dias. Estes sintomas são acompanhados de manifestações de doenças do trato respiratório superior, como tosse e dor de garganta. São poucos os achados no exame físico para a influenza não complicada. Os pacientes com doença não complicada geralmente melhoram em dois a cinco dias, mas a doença pode durar mais de uma semana ^[24].

2.2.6.1 Complicações da Influenza

A principal complicação da influenza é a pneumonia, que ocorre com mais frequência em certos grupos de pacientes com doença crônica de base e são classificados como “alto risco” para esta infecção. Estes grupos incluem ^[24]:

- Pacientes com doença que envolve o sistema pulmonar ou cardiovascular
- Paciente com diabetes mellitus, doença renal, hemoglobinopatia ou imunossupressão
- Pacientes que residem em asilos ou alojamentos para doentes crônicos
- Indivíduos saudáveis com idade acima de 50 anos.

Outras importantes complicações de influenza incluem miosite, rabdomiólise e doenças no sistema nervoso central (encefalite, mielite transversa, meningite asséptica e síndrome de Guillain-Barre) ^[20, 24].

2.2.7 Diagnóstico

Em certas circunstâncias, o diagnóstico de influenza pode ser feito clinicamente, como durante um surto. Em outras épocas, é importante estabelecer um diagnóstico rapidamente, como em pacientes hospitalizados com início súbito de doença pulmonar grave ^[21].

Em comparação, casos esporádicos de influenza não podem ser diferenciados das várias infecções causadas por outros vírus respiratórios somente pelo quadro clínico. A infecção por vírus influenza pode representar somente um pequeno número destes casos ^[21, 24].

2.2.8 Testes laboratoriais

Dentre as opções para testes laboratoriais, o rt-PCR é o mais sensível e específico. Testes rápidos de antígenos e imunofluorescência são bons testes de screening, mas tem sensibilidade limitada ^[1, 5, 25].

2.2.9 Morbidade e mortalidade

De acordo com estatísticas semanais de 1972 a 1992, epidemias de influenza foram responsáveis por 426.000 óbitos nos Estados Unidos. ^[26] A morbidade causada pelo vírus na população geral é importante. A morbidade e mortalidade estão associadas a ^[5, 19, 27]:

- Idade – a mortalidade é maior em idosos.
- Comorbidades – O risco de complicações é aumentado em pacientes com doenças pulmonares ou cardíacas crônicas, diabetes, entre outras.

- Status vacinal – Há redução da hospitalização e mortalidade de pacientes que receberam a vacina.

Fatores que contribuem para uma infecção mais severa em pacientes idosos incluem: reserva pulmonar reduzida, musculatura respiratória comprometida, imunidade celular reduzida e baixa resposta de células B a novos antígenos [27].

Mesmo que as taxas de mortalidade sejam geralmente mais elevadas em pacientes idosos, durante as pandemias existe uma inversão na mortalidade em relação à idade. Quando a mortalidade foi analisada em comparação com pandemias nos EUA, aproximadamente 50% das mortes ocorreram em indivíduos com menos de 65 anos. Na década subsequente, o índice caiu de 7 a 28 vezes depois da pandemia [28].

2.3 Influenza A H1N1

No final de março e início de abril de 2009, um surto de infecção por vírus Influenza A H1N1 foi identificado no México, com casos subsequentes observados em vários outros países. Em 11 de junho de 2009, a OMS elevou o alerta pandêmico para o nível mais alto, fase 6, indicando ampla transmissão da doença em pelo menos dois continentes [29].

A pandemia foi causada por um vírus que representa uma reassociação quádrupla de duas linhagens suínas, uma humana e uma aviária. A doença em porcos foi primeiramente reconhecida durante as pandemias de 1918 a 1919 [1, 2, 5, 22, 29, 30].

Desde Julho de 2009, a Organização Mundial da Saúde tem acompanhado de perto o número de casos, já que tem ficado difícil para os países continuarem com a monitorização na vigência de grande transmissão pela comunidade. Além disso, mesmo com tal acompanhamento, o verdadeiro número de casos deve ser ainda maior do que os confirmados [4].

2.3.1 Virologia

A nova linhagem representa uma distribuição quádrupla com duas linhagens suínas, uma humana e uma aviária [1, 2, 5, 22, 29, 30].

Análise de características genéticas e antigênicas da pandemia H1N1 demonstrou que os seus segmentos genéticos têm circulado por muitos anos, sugerindo que uma carência no acompanhamento em porcos é o motivo pelo qual esta linhagem não havia sido reconhecida previamente. Acredita-se que um dos vírus influenza que contribuiu com segmentos genéticos para a pandemia de 2009 foi um derivado daquele que causou a pandemia de 1918 [30].

A análise sequencial de vírus isolados dos Estados Unidos e México não identificou propriedades moleculares que conferem maior transmissibilidade ou virulência^[30].

2.3.2 Transmissão

A transmissão é semelhante à da influenza sazonal^[1, 3-5, 22, 29, 31].

Os porcos têm um papel importante na transmissão interespecies do vírus influenza. Porcos susceptíveis possuem receptores para a influenza aviária e para a humana. Isso possibilita a recombinação dos genes virais de diferentes espécies, caso uma célula suína seja infectada por mais de uma linhagem^[32].

Ainda não está claro como o vírus surgiu ou foi inicialmente transmitido para humanos. No dia 2 de Maio de 2009, o governo do Canadá anunciou a identificação do vírus influenza A H1N1 em uma fazenda de porcos em Alberta, Canadá. Suspeita-se que os porcos foram infectados após o contato com um fazendeiro que recentemente visitou o México e havia desenvolvido uma doença influenza-símile. Não há risco de infecção por influenza ao ingerir carne suína^[31].

2.3.4 Manifestações Clínicas

Os sinais e sintomas da infecção por influenza A H1N1 são similares aos da influenza sazonal^[1, 3-5, 22, 29, 30, 31].

2.3.5 Grupos de Risco

Acredita-se que os grupos de risco para desenvolver as complicações da influenza H1N1 sejam os mesmos daqueles da influenza sazonal^[1, 3, 5, 21-23, 25, 29-31].

- Crianças menores de 5 anos, mas especialmente as menores de 2 anos.
- Indivíduos com mais de 65 anos.
- Gestantes e mulheres com até 2 semanas de puerpério.
- Indivíduos menores de 19 anos em uso prolongado de aspirina (risco de síndrome de Reye)
- Indivíduos de qualquer idade portadores de doenças crônicas como:
 - Doença pulmonar crônica
 - Doença cardiovascular (exceto hipertensão isolada)
 - Neoplasias malignas em atividade
 - Insuficiência renal crônica

- Doença renal crônica
- Diabetes mellitus
- Hemoglobinopatias
- Imunossupressão (HIV, transplantes, doenças tratadas com imunossupressores)
- Doenças reumatológicas
- Condições que comprometem a eliminação de secreções respiratórias
- Crianças com desordens metabólicas

2.3.6 Definição de Caso

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, a definição de caso por infecção do vírus influenza A H1N1 é ^[3, 5]:

“Indivíduo de qualquer idade com doença respiratória aguda caracterizada por febre superior a 38°C, tosse e dispnéia, acompanhada ou não de manifestações astrotintestinais ou dos sinais e sintomas abaixo:

1. Aumento da frequência respiratória (> 25 IRPM - Incursões Respiratórias por Minuto)
2. Hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente
3. Em crianças além dos itens acima, observar também: batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência.

O quadro clínico pode ou não ser acompanhado de alterações laboratoriais e radiológicas listadas abaixo:

1. Alterações laboratoriais: leucocitose, leucopenia ou neutrofilia;
2. Radiografia de tórax: infiltrado intersticial localizado ou difuso ou presença de área de condensação.

Na presença desses sinais e sintomas o paciente deve ser enviado para internação.”

2.3.7 Tratamento

Os medicamentos antivirais devem ser iniciados o quanto antes possível, já que há evidência de benefícios maiores quando o tratamento é iniciado nas primeiras 48 horas de doença. Alguns estudos de pacientes hospitalizados têm demonstrado benefícios mesmo quando a terapia para influenza sazonal foi iniciada após 48 horas do início dos sintomas ^[3-5, 22, 29-31, 33-41].

A grande maioria dos vírus influenza A H1N1 que circularam em 2009 são sensíveis *in vitro* aos inibidores de neuraminidase oseltamivir e zanamivir ^[3-5, 23, 29, 33].

3. METODOLOGIA

Este foi um estudo de coorte histórico, observacional, que avaliou os prontuários dos pacientes que internaram no HU/UFSC, com suspeita de infecção por influenza A H1N1 e com o diagnóstico clínico de Doença Respiratória Aguda e Grave (DRAG), no período de maio a novembro de 2009.

A lista dos pacientes internados no HU/UFSC com diagnóstico de DRAG foi divulgada pela Secretaria de Desenvolvimento Regional – GRANFPOLIS de Santa Catarina. Segundo a Organização Mundial da Saúde^[5] (adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil^[3]), DRAG foi caracterizada por doença respiratória aguda com sinais ou sintomas de febre superior a 38°C, tosse e dispnéia, acompanhada ou não de odinofagia ou manifestações gastrointestinais (segundo os critérios da OMS e adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil com evolução para o óbito.^[3, 5]

Foram excluídos deste estudo os pacientes com idade menor de 14 anos e aqueles cujos prontuários não foram encontrados após três tentativas de busca. Estiveram incluídos todos os outros pacientes.

Os dados obtidos foram anotados em uma ficha estruturada (ANEXO 1), elaborada pelos pesquisadores, que continha os dados demográficos (sexo, idade, dia de internação hospitalar, dia de internação na UTI, tempo de internação, dia de alta/óbito) e os dados clínicos (APACHE II, comorbidades, medicações, início dos sintomas, principal sintoma, motivo de internação, frequência cardíaca, frequência respiratória, exames laboratoriais da internação e administração de oseltamivir) do paciente.

Os dados foram armazenados em um banco de dados sigiloso, com acesso exclusivo dos pesquisadores, no programa Microsoft Office Excel v. 7.0 (Seattle, 2003). Posteriormente o programa Analysis – Epi info v. 3.3.2 (CDC, 2005) foi usado para análise estatística. Considerou-se significativo $p < 0.05$. Para estudo de variáveis qualitativas foi utilizado o teste chi-quadrado ou teste de Fischer. Para estudo de variáveis quantitativas foi utilizado o teste t de student.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa sob o número CEPESH 428/09. Não houve a necessidade de preenchimento de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por parte dos pacientes analisados, já que a privacidade de cada um será respeitada e não serão divulgadas informações pessoais. Além disso, a maioria dos pacientes analisados não se encontra no hospital.

4. RESULTADOS

No período de maio a novembro de 2009, foram internados no HU/UFSC, 10.708 enfermos (média de 892 por mês). Desses 71 apresentaram o diagnóstico de DRAG. Três pacientes foram eliminados do estudo por não se encaixarem no critério de inclusão (idade maior de 14 anos). Sete prontuários não foram analisados porque se encontravam em outros setores (montagem, finanças, etc.). Portanto, foram avaliados 61 prontuários de pacientes com o diagnóstico de DRAG (85,96% do total). Destes, 21 foram admitidos na UTI (34%) e 40 nas Enfermarias (66%).

Na Tabela 1 são apresentados os dados demográficos dos pacientes avaliados. Daqueles com menos de 40 anos, 21 não necessitaram de UTI, enquanto 11 internaram naquela unidade. Dos maiores de 40 anos, 21 permaneceram em enfermaria e 10 foram encaminhados para terapia intensiva. Não houve diferença no que concerne à idade entre os que internaram ou não na UTI (Gráfico 1).

Tabela 1: Dados Demográficos dos Pacientes Internados no HU-UFSC com Diagnóstico de DRAG.

Dados Demográficos	Enfermaria		UTI		TOTAL	Significância P
	N	%	N	%		
Sexo						
Masculino	12	57,1%	9	43,9%	21	
Feminino	28	70%	12	30%	40	NS [‡]
Idade (anos)						
Média	40,1		37,14		39,07	NS [‡]
Mín / Max*	14 / 77		17 / 65			-
DP [†]	±16,33		±13,96			-
Desfecho						
Alta	39	81,3%	9	18,7%	48	-
Óbito	1	7,7%	12	92,3%	13	< 0,05

*Mín / Max = Valor mínimo e máximo de idade.

[†] DP = Desvio Padrão

[‡] NS = Não Significante

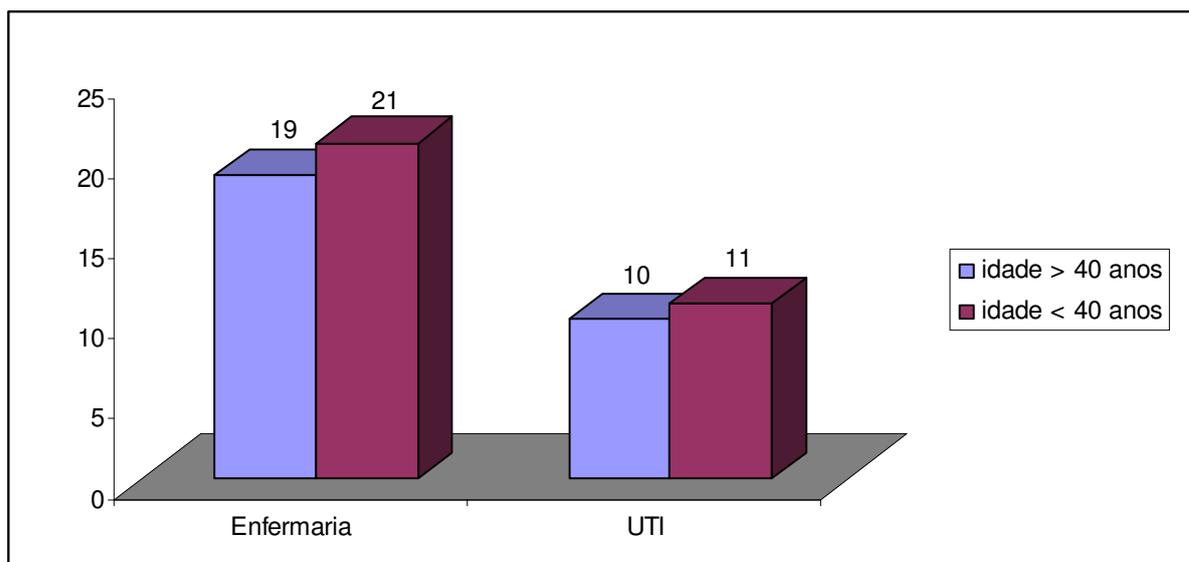


GRAFICO 1: Relação do número de pacientes com DRAG, internados no HU-UFSC, e idade maior ou menor de 40 anos.

Na Tabela 2 são demonstrados os dados demográficos dos 21 pacientes internados com DRAG na UTI do hospital.

Tabela 2: Dados demográficos dos pacientes com DRAG, internados na UTI do HU-UFSC

	UTI – Óbito		UTI - Alta		TOTAL	Significância P
	N	%	n	%		
Sexo						
Masculino	5	23,8	4	16	9	-
Feminino	7	33,3	5	23,8	12	NS [‡]
Idade						
Total	33,6		41,9		39,1	NS [‡]
Mín / Max*	17 / 51		22 / 65			-
DP [†]	13,2		14,3		13	-

*Mín / Max = Valor mínimo e máximo de idade.

† DP = Desvio Padrão

‡ NS = Não Significante

Na Tabela 3 são analisadas as comorbidades nos pacientes admitidos com DRAG no HU. Neste aspecto, não houve diferença significativa entre os pacientes que internaram na

UTI ou na Enfermaria. Salienta-se que o grupo “doença debilitante” inclui Doenças Consumptivas (neoplasias) e Distrofia Muscular. Além disso, o grupo “outras” enfermidades inclui: Doença Crônica Renal, Doença Crônica Hepática, AVE prévio e Diabetes Mellitus.

Tabela 3: Comorbidades dos Pacientes com Diagnostico de DRAG no HU-UFSC

Comorbidades	Enfermaria		UTI		TOTAL
	N	%	N	%	
DPOC*	5	71,4	2	28,7	7
SIDA [†]	6	66,7	3	33,3	9
Doença Debilitante	2	50	2	50	4
Doença Pulmonar	5	83,3	1	16,7	6
Outras	5	55,6	4	44,4	9
Total Pacientes	17	70,8	7	29,2	24

* DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

[†] SIDA = Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

A associação de duas ou mais comorbidades foi significativa para a admissão dos pacientes à UTI ($p < 0,05$) (Tabela 4). Além disso, a associação de duas ou mais comorbidades contribuiu de forma significativa para o desfecho dos pacientes internados no HU-UFSC ($p < 0,05$), conforme é demonstrado no Gráfico 2.

Tabela 4: Comparação do número de comorbidades dos pacientes admitidos no HU-UFSC com diagnóstico de DRAG.

	Enfermaria	UTI	Total	Significância P
Até uma Comorbidade	36	3	39	-
Duas ou Mais Comorbidades	4	18	22	< 0.05

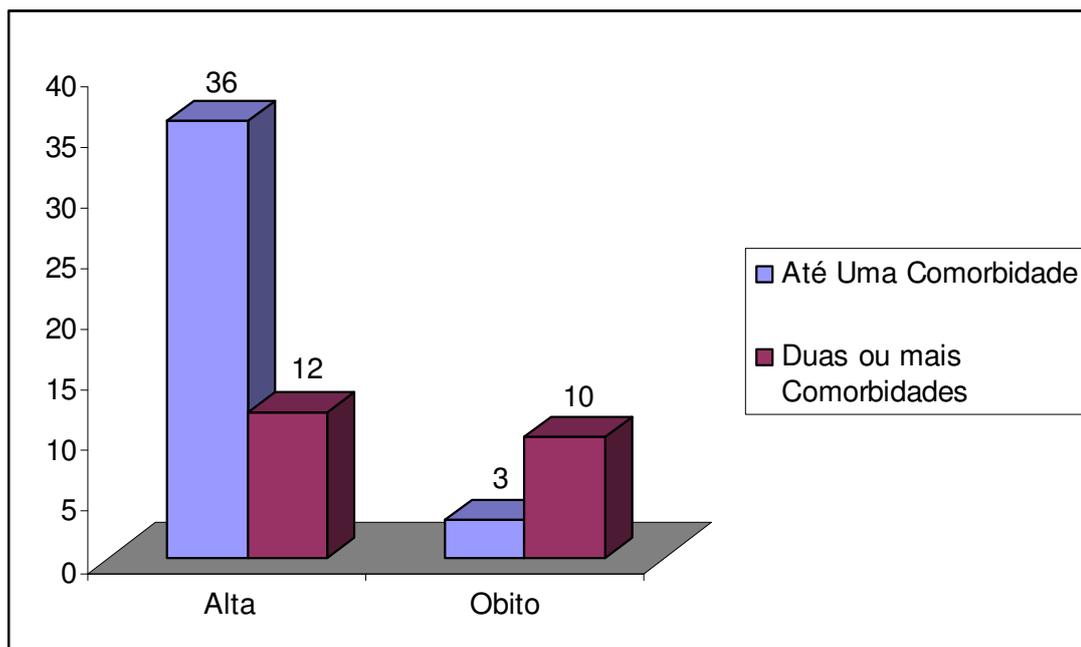


Gráfico 2: Associação entre o número de comorbidades e o desfecho dos pacientes internados no HU-UFSC com diagnóstico de DRAG.

No que concerne a mulheres em idade fértil, foram internadas um total de 29 mulheres, sendo 16 gestantes ou puérperas. Dentre essas, 11 permaneceram nas enfermarias e cinco foram encaminhadas à UTI, onde duas receberam alta e três foram a óbito. Não houve diferença significativa entre os grupos de “gestantes / puérperas” e “mulheres em idade fértil”.

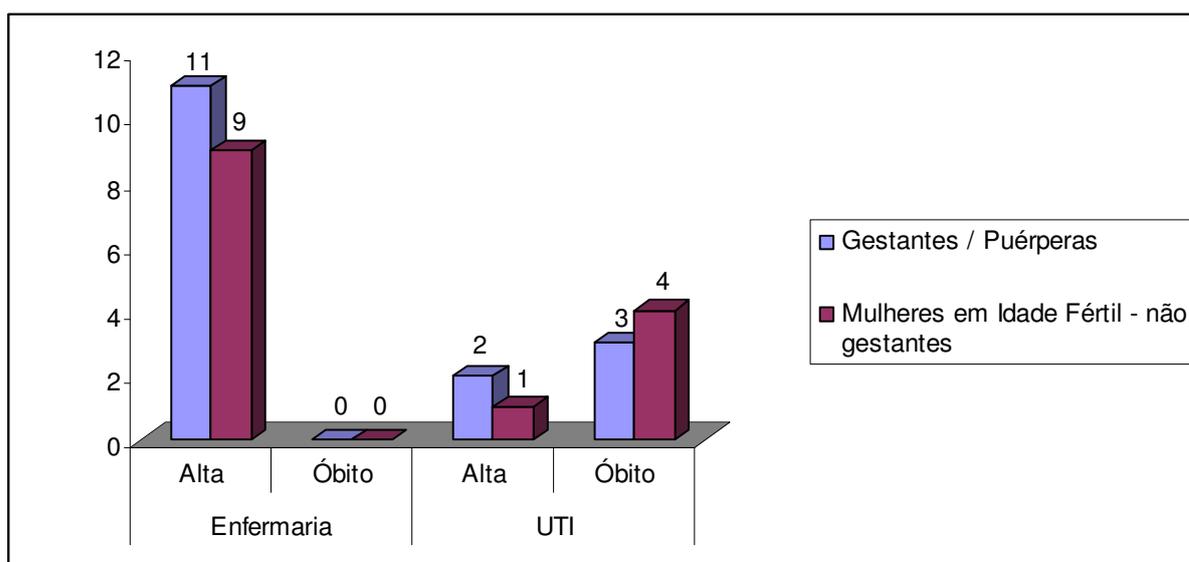


GRAFICO 3 – Comparação entre o grupo “Gestantes / Puérperas” com o grupo “Mulheres em Idade Fértil – não gestantes”, que internaram na UTI ou na Enfermaria do HU-UFSC, com diagnóstico de DRAG..

O tempo médio do início dos sintomas até o momento em que o paciente buscou o atendimento médico é demonstrado na tabela 5. Não houve diferença estatisticamente significativa para aqueles cujos sintomas iniciaram-se antes ou depois de dois dias ($p = 0,3$). Nas enfermarias foram internados 13 pacientes cujos sintomas iniciaram-se em menos de dois dias e 25 com sintomas de mais de dois dias. Na UTI, quatro pacientes foram ao hospital com menos de dois dias do início dos sintomas e 15 pacientes com um tempo maior.

Tabela 5: Tempo Médio entre o início dos sintomas e a procura ao HU-UFSC por parte dos pacientes com diagnóstico de DRAG.

Tempo de procura Ao Hospital	Enfermaria		UTI		Significância P
	Tempo Médio	DP*	Tempo Médio	DP*	
Dias	3,1	1,8	8,5	14	< 0,05

* DP = Desvio Padrão

Na Tabela 6 é demonstrado o tempo médio do início dos sintomas de DRAG nos pacientes internados na UTI. Também não foi observada diferença estatisticamente significativa para aqueles cujos sintomas iniciaram-se antes ou depois de dois dias ($p = 0,43$).

Tabela 6: Tempo Médio entre o início dos sintomas e a procura do HU-UFSC por parte dos pacientes com diagnóstico de DRAG internados em UTI

	UTI – Óbito		UTI – Alta		Significância P
	Média	DP*	Média	DP*	
Tempo (n = 19)	11	18,2	5,125	1,8	NS [†]

*DP = Desvio Padrão

[†] NS = Não Significante

Os principais motivos de internação hospitalar anotados foram: DRAG, IRA e suspeita de infecção por H1N1. Os sintomas iniciais mais comumente relatados estão agrupados no Gráfico 4. O grupo “outros” inclui: cefaléia, calafrios, coriza e dor torácica.

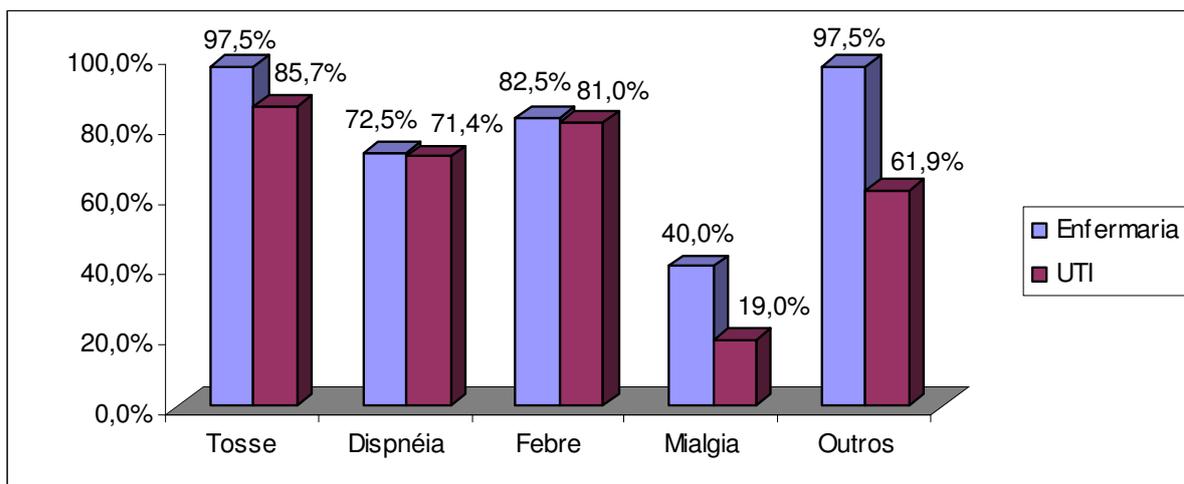


GRAFICO 4 – Sintomas iniciais dos pacientes internados no HU-UFSC com diagnóstico de DRAG.

Na Tabela 7 são destacados dados de exame físico e laboratoriais dos pacientes estudados. Apesar de demonstrar significância estatística, o pH não pode ser considerado como fator de risco, já que encontra-se dentro dos valores de normalidade para ambos os grupos.

Tabela 7: Dados de exames físico e laboratoriais dos pacientes internados no HU-UFSC com diagnóstico de DRAG.

Exames	Enfermaria	UTI	Significância P
Físico e Laboratoriais			
Exame Físico			
Frequência Cardíaca (bpm* médio)	104	96,56	NS
Frequência Respiratória (mrpm [†] médio)	26,06	29,07	NS
Exames Laboratoriais			
Leucócitos	10.442,82	8.786	NS
LDH [‡]	172,76	587,15	< 0,05
Uréia	31,26	56,25	< 0,05
Glicemia	112,25	102,04	NS
Lactato	1,18	2,0	NS
Creatinina	0,92	1,26	NS
Gasometria arterial			
pH	7,445	7,392	< 0,05
pCO ₂	38,89	30,77	NS
pO ₂	78,1	79,11	NS
BE [§]	-0,77	-4,94	< 0,05

*bpm = Batimentos por Minuto

[†]Mrpm = Movimentos Respiratórios por Minuto

[‡]LDH = Desidrogenase Láctica

[§]BE = Base Excess

^{||}NS = Não Significante

Na Tabela 8 podem ser analisados o exame físico e os exames laboratoriais dos pacientes internados na UTI que receberam alta ou foram a óbito. Mesmo com um lactato mais elevado no grupo UTI-ÓBITO, não foi identificada alguma associação significativa ($p = 0,11$). Este fato deve-se a uma amostra pequena.

Tabela 8: Dados de exames físico e laboratoriais dos pacientes internados na UTI com o diagnóstico de DRAG.

Exames	UTI – Óbito	UTI - Alta	Significância p
Físico e Laboratoriais			
Físico			
Frequência Cardíaca (bpm* médio)	109	84,13	NS
Frequência Respiratória (mrpm [†] médio)	31,38	26,43	NS
Laboratorial			
Leucócitos	9.698,18	7.671,11	NS
LDH [‡]	793,33	410,43	NS
Uréia	79,82	27,44	< 0,05
Glicemia	114	90,09	NS
Lactato	2,76	0,87	NS
Creatinina	1,76	0,64	< 0,05
Gasometria			
pH	7,367	7,423	NS
pCO ₂	26,15	36,40	< 0,05
pO ₂	79,80	78,27	NS
BE [§]	-8,77	-0,23	< 0,05

* bpm = Batimentos por Minuto

[†] Mrpm = Movimentos Respiratórios por Minuto

[‡] LDH = Desidrogenase Láctica

[§] BE = Base Excess

^{||} NS = Não Significante

Quanto ao uso de inibidor da neuraminidase (Oseltamivir – *Tamiflu*®), 57 (93,44%) pacientes tomaram a medicação e quatro (6,56%) não a utilizaram, conforme a Tabela 11. O tempo médio da administração do fármaco foi de 5 dias, mas, caso não houvesse melhora dos sintomas, o tempo foi estendido para 10 dias. Além disso, 59 (96,72%) pacientes fizeram terapia antibiótica em associação. Os antibióticos mais utilizados foram: amoxicilina com clavulanato, levofloxacin, ceftriaxone, azitromicina, penicilina G, ciprofloxacina, meropenem, clindamicina, vancomicina.

Tabela 11: Uso ou não de Oseltamivir nos pacientes com DRAG, internados no HU-UFSC.

	Enfermaria	UTI	Total	p
Com Oseltamivir	39	18	57	-
Sem Oseltamivir	1	3	4	< 0,05

De todos os 21 pacientes internados em UTI, 17 necessitaram de Ventilação Mecânica. Destes, sete receberam alta e 10 vieram a óbito. Quatro foram medicados com oseltamivir, sendo dois para cada grupo ($p = 0,74$).

Para o Escore APACHE, o grupo óbito obteve uma média de 28,08 pontos (Índice = 63,31%) e o grupo alta 11,75 (Índice = 17,83%).

Em relação ao uso de Oseltamivir, 18 pacientes receberam a medicação. Nove receberam alta e nove foram a óbito. Os três pacientes que não receberam faleceram ($p = 0,1$).

De acordo com a Vigilância Sanitária (e conforme consta na Tabela 7) foram recebidos os resultados do exame RT-PCR de 26 pacientes (42,62%) dentre todos os que internaram no Hospital com DRAG. Os outros 35 (57,38%) ainda aguardam o resultado.

Para os pacientes nas enfermarias, sete foram confirmados com portadores de influenza A H1N1 e 10 de influenza sazonal. Na UTI, em três doentes foi confirmado o H1N1 e seis a influenza sazonal. Esses resultados não mostraram diferença significativa ($p = 0,695$). Dos pacientes com resultado confirmado, dois foram a óbito por H1N1 e dois por influenza sazonal ($p = 0,432$).

5. DISCUSSÃO

Conforme o Secretaria de Vigilância em Saúde, até o fim do mês de novembro de 2009 foram confirmados laboratorialmente 24.7 casos de influenza, sendo que 91% (22.6) pela influenza pandêmica (H1N1) e 9% (2.2) pela influenza sazonal. Este padrão é observado em outros países como no Canadá onde a proporção é de 97% e nos EUA é de 99%.^[5] Neste estudo, não foi possível determinar a proporção de casos confirmados ou não com o vírus pandêmico, já que a informação completa não foi disponibilizada pela Vigilância Sanitária.

Entretanto, a Secretaria de Vigilância em Saúde afirma que a confirmação diagnóstica de influenza pandêmica (H1N1) em 2009 ocorre por resultado laboratorial ou por vínculo epidemiológico em surtos. Além disso, o estado de Santa Catarina apresentou a segunda maior taxa de incidência de DRAG por influenza pandêmica (H1N1) em 2009: 15 casos para 100.000 habitantes (média nacional de 12 casos para cada 100.000 habitantes). O estado do Paraná destaca-se com 109 casos para cada 100.000 habitantes.^[5] Oliveira *et al*^[42] relatam que durante os surtos confirmados em comunidades, o diagnóstico de influenza pode ser feito com segurança por meio de critérios clínicos. De acordo com Glezen *et al*^[43], a especificidade do diagnóstico aumenta significativamente devido à redução na incidência relativa de outros vírus. Estes fatos permitem a inferência de que a maioria dos pacientes analisados foi infectada pelo novo vírus.

A pandemia do vírus influenza A H1N1 foi primeiramente documentada em abril de 2009 no México e, onde foi associada à significativa mortalidade e morbidade.^[34] Por outro lado, Perez-Padilla *et al*^[40] relataram que a maior parte das infecções pelo vírus influenza suíno reportadas por outros países tem sido leves e semelhantes à influenza sazonal.

Sabe-se que as condições para complicação de influenza são: idade menor que dois e maior que 60 anos; gestantes e portadores de doenças crônicas.^[5] Entretanto, o padrão de idade encontrado na literatura para o vírus influenza A H1N1 não é o mesmo.^[5, 35, 36, 39-41, 44,45] Jain *et al*^[39] perceberam que, em contraste com os períodos de influenza sazonal, onde as hospitalizações pelo vírus são mais comuns em pacientes maiores de 65 anos e menores de cinco anos, quase metade das internações envolveu indivíduos com menos de 18 anos; mais de um terço dos pacientes estavam entre 18 e 49 anos, e somente 5% eram maiores de 65 anos. Explicações possíveis para este fenômeno incluem o fato de que crianças estão mais susceptíveis à exposição em escolas; pacientes mais jovens têm uma tendência maior de adquirir o vírus e pacientes jovens febris são mais comumente testados para o vírus, já que

indivíduos mais velhos frequentemente não apresentam febre como sintoma^[39]. Lim *et al*^[36] referem que os jovens têm mais risco de adquirir a infecção quando comparados a maiores de 60 anos. Entretanto, apontam que os óbitos são maiores nos mais velhos e em crianças. Fisman *et al*^[45] perceberam que pessoas nascidas antes de 1957 têm um risco reduzido para a infecção e aqueles que nasceram entre 1957 e 1975 estavam em um risco intermediário. Este padrão pode ser explicado por uma imunidade cruzada entre o vírus da pandemia de 1957 e o vírus de 2009^[45]. Bishop *et al*^[38] referem que em 2009 a idade média dos pacientes que vieram a óbito foi de 53 anos. Os mesmos autores perceberam que em outras temporadas de influenza, a média de idade foi de 83 anos. Entretanto houve uma redução no número absoluto de óbitos. Isto pode refletir o sucesso de medidas preventivas de saúde, o uso de terapia antiviral contra um vírus sensível e a historia natural da doença, que tende a ser mais moderada do que grave nos indivíduos^[38]. Perez-Padilla *et al*^[40] relatam que havia um índice de proteção de 73% contra o vírus H1N1 entre os pacientes que receberam a vacina trivalente sazonal. Além disso, nenhum dos oito indivíduos que foram vacinados contra a influenza sazonal faleceu^[40]. É importante lembrar que a população deste estudo estudada era jovem (média idade 39 anos) sendo uma observada uma predominância percentual de que os pacientes mais jovens foram internados na UTI (média de 37 vz 40 anos) e, conseqüentemente, apresentavam um quadro clínico mais grave.

Os sintomas mais freqüentemente encontrados à admissão hospitalar foram tosse, febre e dispnéia. Este padrão também é encontrado na literatura^[1, 3-5, 25, 29, 31, 33-41, 44, 45]. As comorbidades mais freqüentes encontradas pelo Sistema de Vigilância em Saúde foram: doenças respiratórias, doenças cardiovasculares e doenças imunossupressoras.^[5] No presente estudo, não foram avaliadas as doenças cardiovasculares. Entretanto também foi identificado um maior numero de pacientes com DPOC, outras doenças respiratórias e SIDA. Chien *et al*^[35] referem que as principais comorbidades encontradas foram obesidade, doenças neurológicas, doenças pulmonares crônicas e diabetes mellitus nos pacientes internados, mas não conseguiram demonstrar que a associação de duas ou mais contribuiu para o desfecho. Neste trabalho, foi identificado que a associação de duas ou mais comorbidades foi significativa para a admissão dos pacientes à UTI e também para um aumento da mortalidade. Já Lai *et al*^[34] referem em seu trabalho que dentre os sete pacientes em UTI com infecção grave por H1N1, três foram a óbito. Estes casos se destacaram pela idade jovem e pela ausência de comorbidades significantes^[34].

Em relação ao sexo, houve predominância de mulheres internadas por DRAG, fato diretamente relacionado ao número elevado de internações por gestantes. Jamieson *et al*^[37]

relatam que, devido aos riscos, as gestantes têm uma chance quatro vezes maior de serem internadas do que a população geral. Na literatura, também é relatado um número maior de mulheres internadas. ^[5, 31, 34-40] As gestantes, devido às adaptações imunológicas e físicas, estão em maior risco para o desenvolvimento de complicações pulmonares, em especial no terceiro trimestre ^[36]. Em outras pandemias (1918 e 1957), foi relatado um maior risco deste grupo desenvolver complicações para influenza ^[35]. Mulheres no período pós-natal têm menores riscos para complicações respiratórias, devido à ausência do efeito compressivo do útero nos pulmões. Entretanto, elas podem apresentar complicações semelhantes se forem infectadas no período pós-parto imediato e há o risco de transmissão ao recém nascido. ^[36] Jamieson *et al* ^[37] referem que as gestantes possuem maior risco de complicações respiratórias. Neste estudo, não foi encontrada alguma relação significativa entre a gestação e o puerpério com o risco de admissão na UTI ou quanto ao desfecho. Chien *et al* ^[35] também não encontraram esta associação. Um fator limitante é que os profissionais de saúde, por reconhecerem o maior risco de complicações entre as gestantes, tendem a internar com mais frequência estas pacientes, o que acarreta num número elevado de admissões hospitalares deste grupo ^[35]. Ressalta-se que nunca havia sido observada no hospital estudado a morte, por DRAG, de mulheres grávidas. Portanto, a maior mortalidade percentual de mulheres (23.8 vs 33.3%), a alta internação de gestantes/ou puérperas no hospital e, principalmente na UTI, onde houve a internação de cinco jovens sendo que dois morreram, são resultados que geram a preocupação da evolução da DRAG por influenza A H1N1 nessa população. Adiciona-se que o hospital deste estudo é referência para gravidez de risco e que nos dois anos que precederam este trabalho os óbitos maternos foram em decorrência exclusiva de complicações da gravidez.

Jain *et al* ^[39] afirmam que o uso de drogas antivirais é benéfico especialmente quando iniciadas precocemente, já que pacientes admitidos na UTI ou que vieram a óbito receberam a medicação em 48 horas após o início dos sintomas. Apesar de não haver dados definitivos em relação à efetividade clínica, o tratamento com os antivirais deve ser iniciado em pacientes com suspeita de infecção por H1N1, mesmo que depois de 48 horas dos sintomas, especialmente pacientes com pneumonia e naqueles com risco elevado para complicações, incluindo gestantes ^[39]. Na análise de Chien *et al* ^[35], um atraso no início do oseltamivir foi significativamente associado com o desenvolvimento de falência respiratória. Vários estudos constatam que o benefício é maior quando a droga é iniciada nas primeiras 48 horas do início dos sintomas ^[3-5, 22, 29-31, 33-41]. Neste trabalho, não foi observada uma diferença estatisticamente significativa para os pacientes que iniciaram a droga antes ou depois de dois

dias. Entretanto os pacientes internados na UTI levaram em média 8,52 dias para iniciar o tratamento, enquanto os da enfermaria iniciaram a terapia 3,07 dias após o início dos sintomas, em média ($p=0,02$). Resultados semelhantes foram apontados por Perez-Padilla *et al* ^[40] que demonstraram como um fator de risco para o óbito o atraso no início da medicação (uma média de oito dias após o início dos sintomas).

Este estudo também encontrou que os pacientes que não utilizaram oseltamivir tinham uma tendência a internar na UTI ($p=0,07$), o que não foi relatado por outros trabalhos.

No que se refere aos dados laboratoriais, Coskun *et al* ^[44] encontraram que uma tendência de pacientes com influenza H1N1 apresentarem uma contagem de leucócitos mais elevada quando comparada à influenza sazonal. A contagem de neutrófilos também foi significativamente maior nos pacientes com o novo vírus, mas refere que uma relativa linfopenia pode ser encontrada em pacientes com H1N1 ^[44]. Em nosso estudo, não houve diferença significativa em relação à quantidade de leucócitos e a admissão em UTI ou óbito.

Chien *et al* ^[35] relatam que, na admissão, 60% dos pacientes apresentavam contagem normal de leucócitos (entre 4000 e 10.000/ml), 22% tinham leucopenia (menos de 4000/ml), 77% estavam com PCR elevada e 17% estavam com função hepática anormal. Dos 41 pacientes com gasometria arterial de admissão, dois casos com falência respiratória apresentaram PaCO₂ maior de 50mmHg ^[35]. Lim *et al* ^[36] identificaram que os fatores de risco para admissão em UTI e para óbito foram: dispnéia (maior de 30 mrpm), necessidade de oxigênio suplementar, pneumonia à admissão e alteração no nível de consciência. Além disso, taquicardia também aumenta a chance de internação em UTI, mas não ao risco de óbito ^[36]. A dispnéia também foi um fator de risco importante para Chien *et al* ^[35]. Neste estudo, não foi encontrada uma relação significativa entre a dispnéia e a necessidade de internação na UTI ou o óbito. Entretanto, pacientes com maior frequência respiratória apresentaram uma tendência a um desfecho pior. No que concerne ao aumento da frequência cardíaca não foi encontrada diferença significativa entre os grupos que foram ou não internados na UTI.

Perez-Padilla *et al* ^[40], ao estudarem 18 pctes com pneumonia e H1N1, apontaram que 16 enfermos apresentavam LDH elevada sendo a contagem maior de 1000 em 10 doentes. Este trabalho identificou que os pacientes internados em UTI possuíam uma elevação de LDH, significativamente maior do que os internados nas enfermarias. Duarte *et al* ^[41], em uma análise com pacientes internados em terapia intensiva, encontraram que os principais fatores de risco associados a mortalidade na UTI foram: exame positivo no teste RT-PCR, relação PaO₂/FiO₂ inicial baixa, uréia e LDH elevadas, nível de pressão expiratória final positiva (PEEP) necessário, necessidade de posição prona e uso de drogas vasopressoras. Os

pacientes do HU-UFSC internados na UTI e que evoluíram para óbito apresentaram uma uréia significativamente mais elevada. O mesmo aconteceu com a creatinina. Em relação à gasometria, Perez-Padilla *et al* ^[40] relataram que os doentes que morreram apresentavam um pH na admissão significativamente menor do que aqueles que receberam alta (7.35 contra 7.42). No HU-UFSC, também foi encontrado que um pH menor foi significativo para a admissão na UTI e que houve uma tendência ao óbito para aqueles com acidose mais intensa. Foi também constatado que os pacientes da UTI que morreram apresentavam uma pCO₂ significativamente menor. Duarte *et al* ^[42] encontraram a mesma associação com pCO₂, mas sem significância estatística. Entretanto, Perez-Padilla *et al* ^[41] identificaram uma tendência oposta: os pacientes do grupo óbito é que apresentaram uma elevação na pCO₂.

Este estudo apresenta limitações, principalmente no que concerne ao pequeno número de pacientes analisados, o que pode ter influencia na análise estatística, e a não confirmação de muitos casos por parte da vigilância sanitária. Entretanto, pela epidemiologia do estado de SC, pelo aumento proporcional da incidência de DRAG entre jovens e adultos e pelos dados compatíveis com a literatura, acredita-se que uma grande proporção dos casos provavelmente estava associada ao novo patógeno. Outro fato que merece destaque é o de que neste estudo não foram avaliados pacientes menores de 14 anos, o que ter acarretado em uma diferença da idade em relação ao desfecho. Também não foi possível comparar os casos com um grupo controle, já que a maior parte das pessoas que são infectadas pelo vírus apresenta sintomas moderados e cura espontânea. ^[36] Somente os pacientes mais graves são internados no hospital, o que acarreta num viés de seleção de amostra. Além disso, não foi possível realizar a análise de todos os prontuários dos internados no HU-UFSC, já que alguns se encontravam em outros setores (finanças, montagem, etc.).

Tendo em vista que a infecção pelo vírus influenza A H1N1 pode causar doença grave em pacientes jovens, um grupo que não costuma ser julgado como risco para complicações, mais estudos devem ser realizados para que possam ser melhor identificados os fatores predisponentes para a doença severa, para o papel da vacinação da influenza sazonal como fator de proteção e para a avaliação da nova vacina para o vírus suíno.

6. CONCLUSÃO

Os fatores de risco para internação na UTI do HU-UFSC dos pacientes com diagnóstico de DRAG foram:

1. Associação de duas ou mais comorbidades;
2. Tempo médio entre o início dos sintomas e o uso de antiviral;
3. LDH elevada;
4. Uréia elevada ;

Os fatores de risco para óbito na UTI do HU-UFSC dos pacientes com diagnóstico de DRAG foram:

1. Associação de duas ou mais comorbidades;
2. Creatinina elevada;
3. pCO₂ diminuída;
4. Não utilização de terapia antiviral.

Pode-se pressupor que a população de jovens, mulheres e principalmente as gestantes e/ou puérperas foram mais susceptíveis a adquirirem a forma grave da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thorner, A. (2009) *Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of pandemic H1N1 influenza ('swine influenza')*, Acedido em 27 de agosto de 2009, no Web site do: UpToDate. http://www.uptodate.com/home/content/topic.do?topicKey=pulm_inf/18836
2. Ministério da Saúde - Portal da Saúde (2009). *Historico da Influenza*. Acedido em maio de 2009, em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31255&janela=1
3. Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde. *Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza*. Acedido em 5 de agosto de 2009, em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_de_manejo_clinico_05_08_2009.pdf
4. World Health Association (2009). *Pandemic (H1N1) 2009 – update 77*. Acedido em 04 de dezembro, em: http://www.who.int/csr/don/2009_12_04/en/index.html
5. Ministério da Saúde (2009). *Informe Epidemiológico Influenza A H1N1. Ano 1, no11*. Acedido em dezembro de 2009, em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_influenza_se_44.pdf
6. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003;361:51-9.
7. Kirkpatrick GL. The common cold. *Prim Care* 1996;23:657-75.
8. Monto AS. The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. *Clin Ther* 2002;24:1987-97
9. Winther B, Gwaltney JM, Hendley JO. Respiratory virus infection of monolayer cultures of human nasal epithelial cells. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:839-45.

10. Turner RB. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:531-40
11. Mackay IM. Human rhinoviruses: the cold wars resume. *Clin Virol*. 2008;42:297-320.
12. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:718-25.
13. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD001831.
14. Larson EL, Lin SX, Gomez-Pichardo C, Della-Latta P. Effect of antibacterial home cleaning and handwashing products on infectious disease symptoms: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2004;140:321-9.
15. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000;355:827-35.
16. Webster RG, Wright SM, Castrucci MR, Bean WJ, Kawaoka Y. Influenza--a model of an emerging virus disease. *Intervirology* 1993;35:16-25.
17. Capua I, Marangon S. Control of avian influenza in poultry. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1319-24.
18. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solorzano A, Swayne DE, Cox NJ, Katz JM, Taubenberger JK, Palese P, Garcia-Sastre A. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005;310:77-80.
19. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58:1-52.

20. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston área. *N Engl J Med* 1978;298:587-92.
21. Stephenson I, Zambon M. The epidemiology of influenza. *Occup Med (Lond)* 2002;52:241-7.
22. Michaelis M, Wilhem H, Cinatl J. Novel swine-origin influenza A virus in humans: another pandemic knocking at the door. *MMI* 2009;198:175-183.
23. World Health Association (2009). *Influenza (Seazonal)*. Acedido em abril de 2009, em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>
24. Dolin R. Influenza: current concepts. *Am Fam Physician* 1976 Sep;14(3):72-7
25. Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical Description & Laboratory Diagnosis of Influenza*. Acedido em 1 de julho de 2009, em: <HTTP://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/>
26. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997;87:1944-50.
27. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults *Clin Infect Dis*. 2006;42:518-24.
28. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution *J Infect Dis* 1998;178:53-60.
29. World Health Association (2009). *Influenza-like illness in the United States and Mexico*. Acedido em 24 de abril de 2009, em: http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html
30. Centers for Disease Control and Prevention (2009). *Interim Guidance on Infection Control Measures for 2009 H1N1 Influenza in Healthcare Settings, Including Protection*

of Healthcare Personnel. Acedido em 19 de outubro de 2009, em:
http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm

31. Louie J, Winter K, Harriman K, et al. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:536-41.
32. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) in Humans in the United States, 2005-2009. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1084-8.
33. World Health Association (2009). *Clinical Management of Human Infection with Pandemic (H1N1) 2009: Revised Guidance*.. Acedido em novembro de 2009, em:
http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html
34. Lai AR, Keet K, Yong CM, Diaz JV. Severe H1N1-Associated acute respiratory distress syndrome: A case series. *Am J Med*;123:282-5
35. Chien YS, Su CP, Tsai HT, Huang AS, Lien CE, Hung MN, et al. Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan. *J Infect*;60:168-74.
36. Lim BH, Mahmood TA. Pandemic H1N1 2009 (swine flu) and Pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2010;20:101-6.
37. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-8.
38. Bishop JF, Murnane MP, Owen R. Australia's winter with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009;361:2591-4.
39. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.

40. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-9.
41. Duarte PAD, Venazzi A, Youssef NCM, et al. Pacientes com infeccao por virus A (H1N1) admitidos em unidades de terapia intensiva do Estado do Parana. *Rev Bras Terapia Intensiva* 2009;21:231-6.
42. Oliveira EC, Lee B, Colice GL. Influenza in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003;18:80-91.
43. Glezen WP, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med*. 1973;288:498-505.
44. Coskun O, Avci IY, Sener K, et al. Relative lymphopenia and monocytosis may be considered as a surrogate marker of pandemic influenza a (H1N1). *J Clin Virol*;47:388-9.
45. Fisman DN, Savage R, Gubbay J, et al. Older age and a reduced likelihood of 2009 H1N1 virus infection. *N Engl J Med* 2009;361:2000-1.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado de acordo com a Normatização para Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina em 17 de novembro de 2005.

ANEXO

Ficha de Avaliação dos Pacientes com DRAG

DEMOGRÁFICO

Sexo: M () F () N° Prontuário _____
 Idade _____
 Dia de Internacao _____ Tempo de Internacao _____
 Dia de Int. na UTI _____ Tempo na UTI _____
 Alta () Óbito Enf. () Óbito UTI ()
 Dia de Alta na UTI _____ Dia de Óbito _____
 Dia de Alta Hospitalar _____

DADOS ANAMNESE

Apache I () E ()
 Comorbidades: Gestante () Puérpera () Doença Crônica Renal ()
 DPOC () AIDS () Doença Crônica Hepática ()
 Doença Conspitiva () Doença Crônica Pulmonar ()
 AVE () Diabetes ()
 Medicações: S () N ()
 Imunossupressor ()
 Corticóide ()
 Início dos sintomas _____ dias
 Principal
 sintoma: Tosse () Dispnéia () Febre () Mialgia ()
 Coriza () Calafrio () Outros sintomas () _____
 Motivo de Internação _____
 FC _____ FR _____

DADOS INTERNAÇÃO

Exames: Leucócitos _____ LDH _____ Uréia _____
 Glicemia _____ Lactato _____ Creatinina _____
 Gasometria: pH _____ pCO2 _____ pO2 _____
 BE _____ BIC _____
 UTI: VM: S () N () Dias _____
 Traqueo: S () N ()
 Outros ATB _____
 Tamiflu D1 _____ Tempo _____

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____