



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ISABEL CARVALHO MARTINS CAETANO

**MAIOR RISCO DE INFEÇÃO GRAVE E COMPLICAÇÕES EM  
CRIANÇAS COM INFEÇÃO POR VÍRUS INFLUENZA A H1N1**

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob orientação de:

DRA. ANA SOFIA MONTEIRO SIMÕES

PROFESSORA DOUTORA FERNANDA MARIA PEREIRA RODRIGUES

ABRIL/2022



# **MAIOR RISCO DE INFEÇÃO GRAVE E COMPLICAÇÕES EM CRIANÇAS COM INFEÇÃO POR VÍRUS INFLUENZA A H1N1**

## **Artigo científico**

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

### **Isabel Carvalho Martins Caetano**

Número de Estudante: 2016234161

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

isabelcmcaetano@gmail.com

### **Coorientador:** Fernanda Maria Pereira Rodrigues

Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

### **Orientador:** Ana Sofia Monteiro Simões

Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

**Morada institucional do autor correspondente:** Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Avenida Afonso Romão, 3000-602 Coimbra

**Endereço de correio eletrónico do autor correspondente:** sofiamsimoes90@gmail.com

Coimbra, abril 2022

## ÍNDICE

<b>RESUMO</b> .....	4
<b>ABSTRACT</b> .....	5
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	6
<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	8
<b>RESULTADOS</b> .....	10
<b>DISCUSSÃO</b> .....	14
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	18
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	19

## RESUMO

**Introdução:** A gripe é uma doença infecciosa aguda causada pelo vírus influenza e muito frequente em idade pediátrica. Alguns estudos sugerem diferenças na apresentação clínica, gravidade e taxa de mortalidade de acordo com o tipo, subtipo e linhagem do vírus influenza, no entanto estes achados não são consensuais na literatura. O objetivo deste estudo foi caracterizar e comparar a infeção causada por diferentes tipos e subtipos de vírus influenza em idade pediátrica.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional e sem intervenção, com dados relativos a casos de infeção por vírus influenza em idade pediátrica, nas épocas de 2014/2015 a 2019/2020 num hospital pediátrico. Os casos foram divididos em três grupos de acordo com o tipo e subtipo de vírus influenza: A(H1N1)pdm09, A(H3N2) e B.

**Resultados:** Foram incluídos 587 casos com infeção por vírus influenza, dos quais 301 (51%) do sexo masculino. Foi identificado o subtipo A(H1N1)pdm09 em 252 (43%), o subtipo A(H3N2) em 121 (21%) e o tipo B em 214 (36%).

Os doentes infetados pelo subtipo A(H1N1)pdm09 eram mais novos do que os do subtipo A(H3N2) ( $p=0,003$ ) e os do tipo B ( $p<0,001$ ).

A realização de radiografia do tórax foi mais frequente na infeção pelo subtipo A(H1N1)pdm09 ( $p<0,001$ ), assim como a necessidade de internamento ( $p=0,001$ ).

Globalmente, a terapêutica antiviral com oseltamivir foi instituída em 249 (42%) casos, mais frequentemente nas crianças com infeção pelo subtipo A(H1N1)pdm09, seguido do subtipo A(H3N2) e do tipo B ( $p<0,001$ ).

As complicações foram mais frequentes na infeção pelo subtipo A(H1N1)pdm09 (42,8%), seguidas do subtipo A(H3N2) (35,5%) e o tipo B (27,2%) ( $p=0,002$ ).

A taxa de letalidade foi estimada em 0,68% e corresponderam a casos de infeção pelo subtipo A(H1N1)pdm09.

**Discussão e conclusão:** Foram registados casos graves e complicações em todos os grupos, todavia a infeção pelo subtipo influenza A(H1N1)pdm09 foi associada a doença mais grave, a maior necessidade de internamento e a maior utilização de terapêutica antiviral, consumindo assim mais recursos de saúde do que as crianças com infeção pelo subtipo A(H3N2) e o tipo B.

**Palavras-chave:** vírus influenza, crianças, gravidade, complicações

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Influenza is an acute infectious disease caused by the influenza virus and very common in children. Some studies suggest differences in clinical presentation, severity and mortality rate depending on the type, subtype and lineage of influenza virus, but these findings are not consensual in the literature. The aim of this study was to characterize and compare infection caused by different types and subtypes of influenza virus in pediatric age.

**Methods:** This was a retrospective, observational, non-interventional study with data on cases of influenza virus infection in pediatric age in the 2014/2015 to 2019/2020 seasons in a pediatric hospital. Cases were divided into 3 groups according to influenza virus type and subtype: A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B.

**Results:** A total of 587 cases with influenza virus infection were included, of which 301 (51%) were males. The A(H1N1)pdm09 subtype was identified in 252 (43%), the A(H3N2) subtype in 121 (21%) and the B type in 214 (36%).

Patients infected with the A(H1N1)pdm09 subtype were younger than those with the A(H3N2) subtype ( $p=0.003$ ) and those with type B ( $p<0.001$ ).

Chest radiography was more frequent in the A(H1N1)pdm09 subtype infection ( $p<0.001$ ), as well as the need for hospitalization ( $p=0.001$ ).

Overall, antiviral therapy with oseltamivir was instituted in 249 (42%) cases, most frequently in children with A(H1N1)pdm09 subtype infection, followed by A(H3N2) and type B ( $p<0.001$ ).

Complications were more frequent in the A(H1N1)pdm09 subtype infection (42.8%), followed by the A(H3N2) subtype (35.5%) and type B (27.2%) ( $p=0.002$ ).

The case fatality rate was estimated at 0.68% and corresponded to cases of infection by subtype A(H1N1)pdm09.

**Discussion and conclusion:** Severe cases and complications were recorded in all groups, however, infection by influenza A(H1N1)pdm09 subtype was associated with more severe disease, more hospitalization and more use of antiviral therapy, thus consuming more health resources than children with infection by A(H3N2) subtype and type B.

**Key-words:** influenza virus, children, severity, complications

## INTRODUÇÃO

A gripe é uma doença infecciosa aguda causada pelo vírus influenza, no entanto outros vírus respiratórios podem originar quadros clínicos semelhantes (influenza *like*).

Os vírus influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae* e a sua classificação em três tipos (A, B e C) tem por base as proteínas do *core* viral. A hemaglutinina e a neuraminidase, abreviadamente designadas pelas respetivas primeiras letras H e N, são antigénios de superfície e os subtipos do vírus influenza A são determinados em função das diferentes combinações das proteínas de superfície que apresentam. Os vírus influenza B não são classificados em subtipos, mas podem ser divididos em duas linhagens atualmente em circulação: B/Yamagata ou B/Victoria. Apenas os tipos A e B têm interesse em saúde pública, uma vez que o tipo C provoca infeções muito ligeiras. (1–4)

Atualmente, os tipos e subtipos circulantes em humanos incluem os vírus influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) e B. Circulam em todo o mundo, mas a prevalência de cada tipo e subtipo pode variar quer entre as várias comunidades quer dentro da mesma comunidade ao longo da época da gripe. (1–3) Em climas temperados, como em Portugal, as epidemias sazonais ocorrem anualmente, tipicamente durante os meses de inverno.

Trata-se de uma infeção muito comum em idade pediátrica, que afeta anualmente entre 20 a 30% das crianças, correspondendo a maioria dos casos a doença ligeira. (1–3,5)

A sua transmissão ocorre predominantemente de pessoa para pessoa através de gotículas respiratórias. Adicionalmente, pode também decorrer da autoinoculação por contacto com superfícies contaminadas e, ainda que em menor percentagem, por transmissão de aerossóis. O seu período de incubação é geralmente de um a quatro dias, com uma média de dois dias. (1–3,6) A criança é o mais eficaz transmissor da doença já que, relativamente ao adulto, transmite uma maior quantidade de vírus e por um maior período de tempo. (1–3,7)

É uma causa importante de absentismo escolar e laboral, de procura dos cuidados de saúde e de prescrição de medicamentos, incluindo antibióticos, e está descrito que a infeção por influenza e as suas complicações podem resultar num aumento entre 10 a 30% no número de agentes antimicrobianos prescritos a crianças durante a época sazonal de influenza. (1,2,5,8,9)

As manifestações clínicas da infeção pelo vírus da gripe podem variar de acordo com a idade. (1) Tipicamente, manifestam-se pelo início súbito de febre, geralmente acompanhado de tosse, cefaleias, sensação de mal-estar, mialgias, odinofagia, rinorreia e congestão nasal. (1–3) Sintomas gastrointestinais, como diarreia, náuseas e vômitos podem também estar presentes, embora sejam menos comuns e ocorram sobretudo em crianças em idade pré-escolar. (1,2)

O diagnóstico definitivo é estabelecido com base em critérios laboratoriais, habitualmente em secreções nasais e/ou nasofaríngeas, por deteção de ácido ribonucleico (RNA) específico do vírus influenza através da técnica de transcrição reversa associada a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), que não só é o método mais sensível, como permite distinguir os diferentes subtipos de influenza A. (1–3,6)

De acordo com a literatura, a maioria dos casos de infeção pelo vírus influenza em idade pediátrica consiste em formas ligeiras e autolimitadas de doença, com resolução completa da infeção após três a sete dias, todavia podem ocorrer sintomas graves e complicações, mesmo em crianças saudáveis. (2) Cerca de 1% das crianças infetadas pelo vírus influenza requerem internamento, sendo a maior taxa de internamento no grupo de crianças menores de dois anos de idade e nas crianças com algumas doenças crónicas, também listadas na norma nº 006/2021 de 25/09/2021 da Direção Geral da Saúde (DGS). (1,2,5,8,10,11)

As complicações mais frequentes são a otite média aguda (OMA) e a pneumonia adquirida na comunidade. (1,8) São exemplos de outras complicações a miosite aguda, a miocardite aguda, convulsões febris e encefalite aguda. (1,2,8,10) Embora raras, estão descritas mortes por vírus influenza A e B em crianças com patologia prévia, assim como em crianças saudáveis, a maioria com idade inferior a cinco anos. (2)

As infeções invasivas secundárias ou coinfeções com *Streptococcus* do Grupo A, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ou outras bactérias podem resultar em quadros clínicos mais grave e piores desfechos, incluindo morte. (1,2,10)

A terapêutica antiviral e a quimioprofilaxia pós-exposição são intervenções que visam a diminuição da morbimortalidade associada à gripe sazonal e as suas principais indicações são respetivamente a prevenção/minimização da evolução para doença grave e da transmissão da infeção a pessoas de risco. (12) As indicações para a sua instituição estão descritas na norma de orientação da DGS nº 007/2015 de 26/01/2015. (13) Recomenda-se iniciar terapêutica antiviral o mais precocemente possível, de preferência nas primeiras 48 horas após o aparecimento dos sintomas, de modo a diminuir a duração e gravidade dos mesmos e o risco de complicações. (1–3,8,13,14) Esta baseia-se em inibidores da neuraminidase, estando disponíveis o oseltamivir oral, o zanamivir endovenoso ou inalado, o peramivir endovenoso e o laninamivir inalado. (12,14) Em Portugal estão licenciados para o tratamento da gripe o oseltamivir oral e o zanamivir endovenoso.

A prevenção da infeção por vírus da gripe assenta também na vacinação anual. (1,3) Esta medida é especialmente importante na proteção contra a doença grave e complicações. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, na ausência de contraindicações, a vacinação anual contra a gripe é fortemente recomendada a todas as crianças com idades



compreendidas entre os seis meses e os cinco anos, bem como na presença de doenças crónicas. (3)

Após a pandemia por vírus influenza em 2009, alguns estudos encontraram evidência que o subtipo A(H1N1)pdm09 está associado a doença mais grave, maiores taxas de internamento e maior número de mortes. (15,16) Desde então, vários estudos levantaram a hipótese de que a apresentação clínica, a gravidade e a taxa de mortalidade variam com o tipo, o subtipo e a linhagem do vírus influenza, no entanto estes achados não são consensuais. (17–20)

Assim, este estudo teve como objetivo caracterizar e comparar a infeção causada por diferentes tipos e subtipos de vírus influenza, em crianças, particularmente a apresentação clínica, a gravidade da infeção e a presença de complicações.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional e sem intervenção, efetuado no Serviço de Urgência do Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC), um hospital pediátrico de nível III.

### Seleção dos participantes

Foram identificados todos os casos de infeção por vírus influenza confirmada por RT-PCR em amostras de secreções da nasofaringe em crianças sintomáticas com idades compreendidas entre os zero e 18 anos nas épocas de 2014/2015 a 2019/2020 no HP-CHUC. A decisão de testagem coube ao médico que prestou os cuidados clínicos.

As amostras foram obtidas das secreções da nasofaringe das crianças, tendo sido a colheita realizada através de uma zaragatoa nasal. Depois de efetuada a colheita colocou-se a zaragatoa num meio de transporte vírico. A metodologia utilizada para a identificação viral nas amostras foi a técnica de RT-PCR Multiplex. Os agentes microbiológicos pesquisados foram: *Vírus Influenza A(H1N1)pdm09*, *A(H3N2)* e *B*, *Parainfluenza 1-4*, *Adenovírus*, *Vírus Sincicial Respiratório*, *Metapneumovírus*, *Rhinovírus/Enterovírus*, *Coronavírus OC43/HKU1/NL63/229E*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Bordetella pertussis* e *Bordetella parapertussis*.

Foram excluídos os casos com coinfeção por diferentes tipos e subtipos de vírus influenza e casos com estirpe não subtipada.

### Recolha dos dados

Os dados microbiológicos foram obtidos através da base informática do Serviço de Patologia Clínica do CHUC.

As manifestações clínicas e a presença de fatores de risco para doença grave foram avaliados através da consulta dos processos clínicos, de onde se obtiveram as seguintes informações: idade, sexo, estado vacinal, apresentação clínica, complicações, exames complementares de diagnóstico realizados e seus resultados, tratamento instituído e necessidade de internamento e sua duração.

Foram considerados como possíveis fatores de risco para doença grave no decurso de infecção por gripe as patologias crónicas e condições definidas na norma de orientação da DGS nº 006/2021 de 25/09/2021 atualizada a 14/12/2021.

Foram consideradas complicações da infecção por influenza: infeções das vias respiratórias superiores e inferiores, incluindo OMA e pneumonia; complicações cardiovasculares, incluindo miocardite, pericardite e disritmias; complicações neurológicas, incluindo convulsões febris, encefalite, encefalopatia e síndrome de Guillain-Barré; complicações renais, como lesão renal aguda; complicações hepáticas, como hepatite aguda; complicações hematológicas, como citopenias e outras como miosite, hipoxémia, descompensação da patologia de base, bacteriémia, sobreinfecção bacteriana e morte.

Foi definido como época sazonal o período de tempo decorrido entre outubro do primeiro ano (n) e maio do ano subsequente (n+1).

#### Análise estatística

Os dados obtidos foram analisados com recurso ao software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 27, com um nível de significância definido para um valor de  $p < 0,05$ . Os casos incluídos foram divididos em três grupos independentes consoante o tipo/subtipo de vírus influenza: A(H1N1)pdm09, A(H3N2) e B. Foi realizada a análise descritiva das frequências dos diferentes tipos e subtipos de vírus influenza e das variáveis demográficas e clínicas. As associações entre variáveis nominais nos diferentes grupos independentes foram analisadas com recurso ao teste de qui-quadrado, ou ao teste exato de Fisher, quando pelo menos uma das células tivesse um valor esperado inferior a 5. Relativamente às variáveis quantitativas, utilizou-se o teste Kolmogorov-Smirnov de forma a verificar a normalidade das distribuições e, em seguida, o teste de Kruskal-Wallis que permitiu procurar diferenças entre os três grupos. A regressão logística foi realizada para determinar fatores preditivos do desenvolvimento de complicações.

#### Comissão de Ética

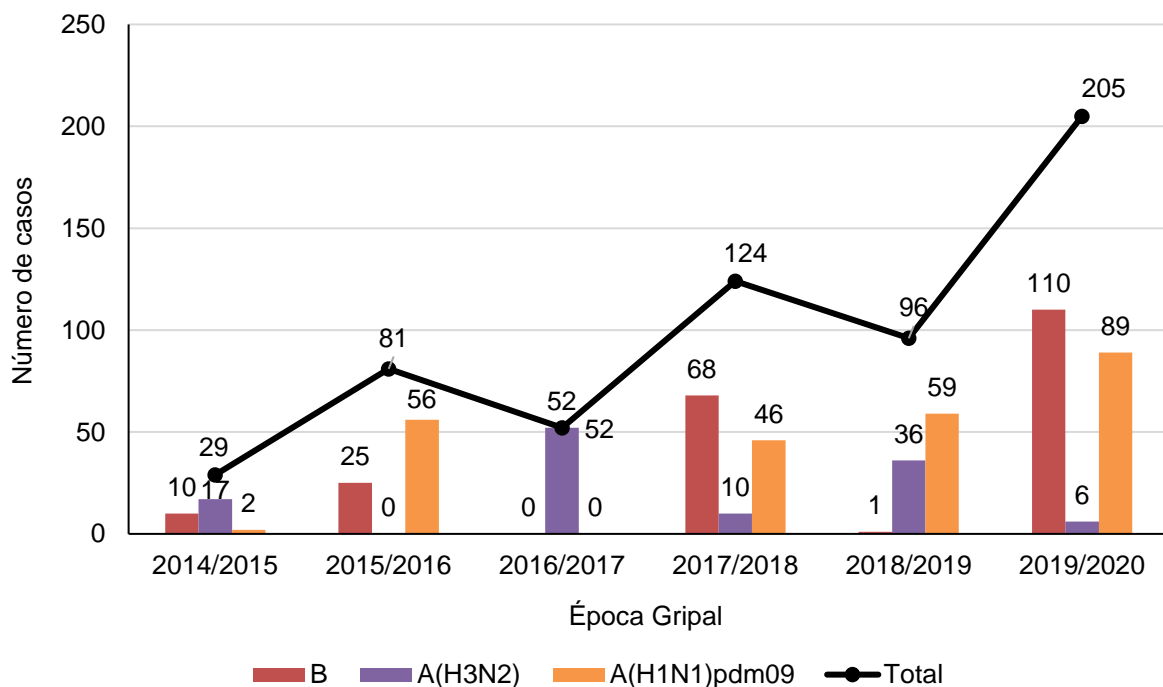
Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do CHUC, com o número de processo OBS.SF.225-2021.

## RESULTADOS

Entre as épocas de 2014/2015 e 2019/2020, 610 crianças tiveram identificação de vírus influenza nas secreções nasofaríngeas. Foram incluídos 587 casos, após exclusão de 7 por coinfeção por diferentes tipos/subtipos e 16 casos nos quais não foi possível realizar a subtipagem do vírus. Em 252 (43%) foi identificado o subtipo A(H1N1)pdm09, em 121 (21%) o subtipo A(H3N2) e em 214 (36%) o tipo B.

O número de casos por época gripal apresentou uma tendência crescente ao longo dos anos, tal como apresentado na figura 1.

O subtipo A(H1N1)pdm09 foi predominante nas épocas de 2015/2016 e 2018/2019, o subtipo A(H3N2) nas épocas de 2014/2015 e 2016/2017 e o tipo B nas épocas de 2017/2018 e 2019/2020. Não foram registados casos do subtipo A(H1N1)pdm09 ou do tipo B na época de 2016/2017.



**Figura 1.** Distribuição do número de casos de infecção por vírus da gripe por época gripal (n=587).

A tabela 1 mostra a caracterização demográfica (idade, sexo), clínica (presença de fatores de risco, estado vacinal e apresentação clínica) e microbiológica (coinfeção viral e/ou bacteriana pelos agentes identificados na RT-PCR Multiplex) de acordo com o tipo/subtipo de vírus influenza identificado.

A idade mediana foi de 3,6 anos (amplitude interquartil 0-9,8 anos) e 301 (51,3%) eram do sexo masculino. Os doentes com infecção pelo subtipo A(H1N1)pdm09 foram, de forma significativa, mais novos que os restantes ( $p=0,003$  em comparação com o subtipo A(H3N2) e  $p<0,001$  em comparação com o tipo B), enquanto doentes com infecção pelo tipo B eram

mais velhos que os infetados pelos outros tipos/subtipos ( $p < 0,001$  para ambas as comparações). Os doentes com infeção pelo subtipo A(H3N2) tinham mais frequentemente fatores de risco associados comparativamente com os restantes grupos ( $p = 0,017$ ). Não houve diferença entre os tipos/subtipos de influenza em relação ao sexo, presença de coinfeção e estado vacinal.

**Tabela 1.** Caracterização demográfica, clínica e microbiológica de acordo com o tipo e subtipo de vírus influenza identificado ( $n = 587$ ).

	<b>A(H1N1)pdm09 (n=252)</b>	<b>A(H3N2) (n=121)</b>	<b>B (n=214)</b>	<b>p</b>
<b>Idade (anos)</b>				
<b>Mediana (AIQ)</b>	2,2 (0-5,2)	3,5 (0-12,5)	6,5 (0,19-12,8)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Sexo</b>				0,326**
<b>Masculino</b>	137 (54,4%)	56 (46,3%)	108 (50,5%)	
<b>Feminino</b>	115 (45,6%)	65 (53,7%)	106 (49,5%)	
<b>Coinfeção</b>	78 (31,0%)	43 (35,5%)	56 (26,7%)	0,239**
<b>Coinfeção bacteriana</b>	14 (5,6%)	7 (5,8%)	6 (2,9%)	
<b>Fatores de risco</b>	79 (31,5%)	51 (42,1%)	58 (27,1%)	<b>0,017**</b>
<b>Vacinação</b>	6 (3,3%)	9 (7,9%)	7 (3,4%)	0,136***
<b>Febre</b>	244 (97,2%)	115 (96,6%)	194 (91,1%)	<b>0,008**</b>
<b>Tosse</b>	219 (89,8%)	102 (87,2%)	169 (80,5%)	<b>0,016**</b>
<b>Rinorreia</b>	157 (66,8%)	83 (72,8%)	123 (60,0%)	0,061**
<b>Alteração do estado de consciência</b>	50 (20,4%)	23 (19,5%)	36 (16,9%)	0,645**
<b>Diarreia</b>	52 (22,8%)	16 (14,5%)	25 (12,5%)	<b>0,013**</b>
<b>Mialgias</b>	18 (8,3%)	6 (5,7%)	36 (18,8%)	<b>&lt;0,001**</b>

AIQ, amplitude interquartil; os valores indicados em percentagem referem-se aos dados presentes de cada subtipo; \*teste de Kruskal-Wallis; \*\*teste de qui-quadrado; \*\*\*teste exato de Fisher

A febre e a tosse foram os sinais e sintomas mais reportados, afetando 553 (94%) e 490 (83%) crianças, respetivamente. Nas infeções pelo tipo A, particularmente o subtipo A(H1N1)pdm09, em comparação com o tipo B, ocorreu mais frequentemente febre ( $p = 0,008$ ) e tosse ( $p = 0,016$ ). As mialgias foram mais frequentemente reportadas na infeção pelo tipo B ( $p < 0,001$ ) e a diarreia foi mais comum na infeção pelo subtipo A(H1N1)pdm09 ( $p = 0,013$ ). Não foi

observada diferença estatisticamente significativa na rinorreia e na alteração de consciência entre os vários grupos.

Observou-se pelo menos uma complicação em 208 (34,1%) crianças e 38 apresentaram mais que uma. A tabela 2 mostra as complicações de acordo com o tipo/subtipo de vírus influenza. A pneumonia foi a complicação mais frequentemente diagnosticada, ocorrendo em 94 (16%) crianças, seguindo-se hipoxémia em 33 (5,62%), descompensação da patologia de base em 32 (5,45%) e OMA em 29 (4,94%) crianças. Outras complicações incluíram sobreinfecção bacteriana, encefalite, convulsões febris, apneias, citopenias, hepatite aguda, disritmia e pericardite.

**Tabela 2.** Complicações por tipo e subtipo de vírus influenza (n=208).

	<b>A(H1N1)pdm09 (n=252)</b>	<b>A(H3N2) (n=121)</b>	<b>B (n=214)</b>	<b>p</b>
<b>Complicações</b>	107 (42,8%)	43 (35,5%)	58 (27,2%)	<b>0,002*</b>
<b>Pneumonia</b>	58 (23%)	18 (14,9%)	18 (8,5%)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Hipoxémia</b>	19 (8,5%)	11 (9,1%)	3 (1,4%)	<b>0,003*</b>
<b>Otite média aguda</b>	19 (7,6%)	2 (1,7%)	8 (3,8%)	<b>0,025*</b>
<b>Descompensação patologia de base</b>	12 (4,8%)	13 (10,7%)	7 (3,3%)	<b>0,012*</b>
<b>Miosite</b>	6 (2,4%)	0	14 (6,6%)	<b>0,002**</b>
<b>Bacteriémia</b>	5 (2,0%)	2 (1,7%)	1 (0,5%)	0,306**
<b>Encefalite</b>	2 (0,8%)	1 (0,8%)	3 (1,4%)	0,869**
<b>Morte</b>	4 (1,6%)	0	0	0,114**

Os valores indicados em percentagem referem-se aos dados presentes para cada subtipo; \*teste de qui-quadrado \*\*teste exato de Fisher

As complicações foram mais frequentes na infeção pelo subtipo A(H1N1)pdm09 (p=0,002), especialmente em relação ao tipo B. A pneumonia e a OMA ocorreram mais frequentemente na infeção pelo subtipo A(H1N1)pdm09. A descompensação da doença de base foi mais frequente no subtipo A(H3N2) em relação aos restantes grupos e a miosite foi mais prevalente na infeção pelo tipo B. A hipoxémia foi mais frequente na infeção por vírus influenza A que na infeção por vírus influenza B. A taxa de letalidade foi estimada em 0,68% e corresponderam a casos de infeção pelo subtipo A(H1N1)pdm09. As mortes ocorreram em crianças com algum fator de risco para doença grave e três (75%) em idade inferior a cinco anos.

As variáveis demográficas e clínicas com diferenças significativas entre os grupos foram usadas para estabelecer modelo preditivo do desenvolvimento de complicações, no qual o tipo/subtipo de vírus influenza e a presença de fatores de risco foram preditores (Qui-quadrado  $p=0,001$ ; R quadrado de Nagelkerke  $=0,046$ ; Teste de Hosmer e Lemeshow  $=0,169$ ). O risco de desenvolver complicações foi 0,55 vezes menor (IC 95% 0,270-0,854;  $p=0,005$ ) na infecção pelo tipo B do que na infecção pelo subtipo A(H1N1)pdm09, mas não houve diferença entre os subtipos A(H1N1)pdm09 e A(H3N2). Os doentes sem fatores de risco apresentaram um risco 0,62 vezes menor (IC 95% 0,427-0,898;  $p=0,012$ ) de desenvolverem complicações em relação aos doentes com fatores de risco associados. Nesta amostra, a idade não foi um preditor do desenvolvimento de complicações no global ( $p=0,204$ ).

**Tabela 3.** Exames complementares de diagnóstico, tratamento instituído e necessidade de internamento na infecção por vírus influenza distribuídos por tipo e subtipo de vírus influenza (n=587).

	<b>A(H1N1)pdm09</b> (n=252)	<b>A(H3N2)</b> (n=121)	<b>B</b> (n=214)	<b>p</b>
<b>Radiografia do tórax</b>	154 (61,1%*)	62 (51,7%*)	92 (43,0%*)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Infiltrado</b>	91 (59,1%**)	45 (72,6%**)	56 (60,9%**)	0,089
<b>Consolidação</b>	40 (26,0%**)	11 (17,7%**)	12 (13,0%**)	<b>0,047</b>
<b>Avaliação analítica</b>	177 (70,8%*)	83 (68,6%*)	144 (67,3%*)	0,713
<b>Internamento</b>	101 (40,2%*)	43 (35,8%*)	51 (23,9%*)	<b>0,001</b>
<b>Duração internamento (dias)</b>				0,333
<b>Mediana (AIQ)</b>	4,0 (0-10)	4,0 (0-9)	3,0 (0-7)	
<b>Oseltamivir</b>	127 (50,4%*)	56 (46,3%*)	66 (31,3%*)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Antibiótico</b>	92 (36,5%*)	32 (26,7%*)	50 (23,4%*)	<b>0,006</b>

AIQ, amplitude interquartil; os valores indicados em percentagem referem-se aos dados presentes para cada subtipo; \*% do total de cada subtipo; \*\*% do total de radiografias realizadas

Na tabela 3 encontra-se a informação relativa aos exames complementares de diagnóstico realizados (radiografia do tórax e análises laboratoriais), necessidade de internamento e sua duração e o tratamento instituído. Foi realizada radiografia ao tórax em 308 (52,6%) crianças e avaliação laboratorial em 404 (69,1%). O recurso à radiografia do tórax foi mais frequente na infecção pelo subtipo A(H1N1)pdm09 ( $p<0,001$ ), estando esta infecção também mais associada à presença de consolidação na radiografia do tórax do que as restantes ( $p=0,047$ ). A presença de infiltrado na radiografia do tórax e a realização de avaliação analítica foram semelhantes nos três grupos. O internamento foi mais frequente nos subtipos A(H1N1)pdm09 e A(H3N2) do que no tipo B ( $p=0,001$ ), mas sem diferença entre os grupos na sua duração.

Globalmente, a terapêutica antiviral com oseltamivir foi aplicada em 249 (42%) casos e verificou-se diferença na frequência de tratamento com oseltamivir entre os grupos ( $p < 0,001$ ), com maior frequência no subtipo A(H1N1)pdm09, seguido do subtipo A(H3N2), quando comparados com o tipo B. A antibioterapia foi mais frequente na infeção pelo subtipo A(H1N1)pdm09 que na infeção pelos restantes tipos/subtipos ( $p = 0,006$ ).

## DISCUSSÃO

Neste estudo que avaliou seis épocas gripais, as crianças com infeção por vírus influenza subtipo A(H1N1)pdm09 eram significativamente mais novas e apresentavam mais frequentemente doença grave, com maior necessidade de internamento, tratamento com oseltamivir e com antibióticos e complicações, quando comparadas com as crianças com infeção pelo vírus influenza subtipo A(H3N2) ou tipo B.

A distribuição dos casos de gripe por época gripal foi consistente com os dados de vigilância do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), com exceção da época de 2019/2020, que se revelou uma época atípica com proporções idênticas entre os diferentes tipos/subtipos de vírus influenza na Europa, ao contrário da nossa amostra que apresentou maior prevalência do tipo B, e influenciada pela pandemia COVID-19. No entanto, os dados do ECDC refletem toda a população e os nossos apenas a população pediátrica.

Em relação à distribuição das idades, os resultados encontrados são similares a estudos prévios que também mostram que o subtipo A(H1N1)pdm09 afeta frequentemente crianças mais novas, enquanto o tipo B tende a ser mais frequente em crianças mais velhas. (7,10,18,21–24)

Os doentes com infeção pelo subtipo A(H3N2) tinham mais frequentemente fatores de risco associados, relação que também foi encontrada num estudo decorrido em Espanha, que incluiu crianças e adultos. No entanto, no mesmo estudo também os doentes com infeção pelo tipo B tinham maior probabilidade de ter comorbilidades que os doentes infetados pelo subtipo A(H1N1)pdm09. (25) É de referir que a obesidade, um fator de risco independente para infeção mais grave por influenza, com estudos a sugerir maior frequência e probabilidade de admissão em unidades de cuidados intensivos e morte em infeções pelo subtipo A(H1N1)pdm09, não foi avaliada no nosso estudo por não estar disponível nos registos clínicos a informação necessária para esta análise. (17,25,26)

Em relação à apresentação clínica, é frequente serem reportadas características clínicas semelhantes entre os diferentes tipos/subtipos de influenza na literatura. (20–22,27,28) Ainda assim, alguns demonstraram maior associação de tosse ou febre à infeção por influenza A *versus* influenza B. (20,21,27,29)

A maior frequência de mialgias na infecção pelo tipo B está de acordo com a literatura. (20,23,24) Não fazendo parte da clínica habitual da infecção por influenza, a maior frequência de diarreia na infecção pelo subtipo A(H1N1)pdm09 difere do reportado por outros estudos. (18,21,23,24)

Apesar de diferenças nas manifestações clínicas encontradas entre tipos/subtipos, elas não aparentam ser relevantes na distinção clínica entre tipos/subtipos de influenza. No entanto, uma vez que não foi avaliada a gravidade de cada sintoma e sua evolução, não se pode excluir a hipótese de que haja diferenças nesses aspectos, que inclusive já foram verificadas em alguns estudos. (24,29)

O maior risco de complicações na infecção pelo subtipo A(H1N1)pdm09 também foi encontrado em outros estudos, não sendo, no entanto consensual. (20,25,28)

A pneumonia estava presente em cerca de 8 a 15% das crianças internadas com influenza, (1) o que está de acordo com os resultados obtidos na infecção por influenza A(H3N2) e B, mas abaixo dos valores obtidos no subtipo A(H1N1)pdm09. Um estudo americano na época de 2010/2011 reportou taxas de pneumonia semelhantes em crianças internadas, exceto na infecção por influenza B, que apresentou valores superiores aos que encontramos (20,5%). (17) Outros estudos também observaram uma maior frequência de pneumonia na infecção pelo subtipo A(H1N1)pdm09, (17,20,25) no entanto nem todos reportam esta diferença. (29)

A OMA atinge cerca de 35% das crianças infetadas por influenza com menos de três anos, e cerca de 20% se entre os três e seis anos. (1,10) Assim, a maior existência de OMA em crianças com infecção pelo subtipo A(H1N1)pdm09 pode dever-se à menor idade destas crianças em relação às restantes. No entanto, foi verificada como complicação numa menor percentagem do que o esperado, mas semelhante aos 6,1% reportados num estudo em crianças com idades entre os 6 a 35 meses. (5)

A descompensação da doença de base ocorreu mais frequentemente na infecção pelo subtipo A(H3N2), resultado espectável uma vez que este grupo apresentava mais comorbidades que os restantes.

A associação de miosite a infecções por influenza B é corroborada pela literatura, e também pode explicar as mialgias mais frequentemente reportadas neste grupo. (20,22,24)

Todas as mortes ocorreram em contexto de infecção pelo subtipo A(H1N1)pdm09 e alguns estudos apontam para maior mortalidade na infecção pelo subtipo A(H1N1)pdm09. (17,20,25,28)

Uma vez que se trata de uma infecção geralmente benigna, a baixa frequência de algumas complicações limitou a sua comparação entre os diferentes tipos/subtipos. Também o número de casos de infecção por influenza A(H3N2) foi menor do que os restantes, o que pode explicar em parte a dificuldade em encontrar diferenças significativas entre os dois subtipos de



influenza A. Ainda assim, apesar do modelo apresentado de preditores de complicações na infecção por influenza apenas representar uma pequena parte dos fatores que influenciam a presença de complicações, confirmou que a presença de comorbilidades aumenta o risco de infecção grave por influenza. Neste modelo, a idade não foi preditor de maior risco de complicações excluindo assim a hipótese da diferença entre grupos na nossa amostra se dever à idade tendencialmente menor no grupo do subtipo A(H1N1)pdm09.

A maior frequência de realização de radiografia do tórax e a presença de consolidação no subtipo A(H1N1)pdm09 pode ser explicada em parte pela maior frequência de pneumonia neste grupo. Ainda assim, uma maior frequência de recurso a radiografia no tórax na infecção por influenza A foi verificada num estudo decorrido na Coreia em que não houve diferença significativa na presença de pneumonia entre os tipos de influenza. (24)

Também as diferenças na prescrição de antibiótico podem ser devidas à maior presença de complicações no subtipo A(H1N1)pdm09, particularmente pela maior frequência de pneumonia e OMA. No entanto, está relatado que são prescritos antibióticos a cerca de 40 a 50% das crianças com infecção por influenza, apesar de aproximadamente 25 a 40% destas não terem indicação para tal. (5,9,22) Ao contrário do observado, um estudo relatou maior prescrição de antibióticos em crianças menores de 14 anos infetadas pelo tipo B. (24)

A diferença no tratamento com oseltamivir entre os diferentes tipos/subtipos não é explicada pelas normas orientadoras do nosso país, uma vez que elas apenas têm em conta a presença de doenças crónicas, critérios de gravidade clínica ou doença progressiva. (13) Apesar de não ser consensual em toda a literatura, a maior probabilidade de terapêutica antiviral em doentes com infecção pelo subtipo A(H1N1)pdm09 em relação aos restantes já foi descrita noutros estudos. (25,28)

A taxa de internamento foi de 25 a 40%, muito superior à taxa de cerca de 1% relatada num estudo que envolveu crianças saudáveis dos 6 aos 35 meses de vários países desde 2014 a 2016, mas explicada pela nossa amostra se tratar de crianças que procuraram cuidados hospitalares, o que indica geralmente doença mais grave e por isso maior probabilidade de necessitar de internamento. (5) Adicionalmente a realização de teste para pesquisa de vírus na nossa instituição é feita em todas as crianças internadas, mas apenas numa pequena parte das que têm alta para o domicílio. O internamento foi mais frequente na infecção por influenza A, especialmente no subtipo A(H1N1)pdm09. Este achado não é consensual nos vários estudos, com alguns a mostrar taxas de internamento mais altas na infecção pelo subtipo A(H3N2) em crianças com idade inferior aos cinco/seis anos e pelo subtipo A(H1N1)pdm09 em crianças maiores que esta idade. (17,19) Por outro lado, um estudo decorrido na Coreia relatou maior taxa de internamento em crianças infetadas por influenza B. (24)

A mediana da duração de internamento foi semelhante à descrita num estudo decorrido em Itália. (29) Apesar de não termos encontrado diferença na duração de internamento, um estudo americano observou mais frequentemente internamentos superiores a cinco dias na infeção pelo subtipo A(H1N1)pdm09 e pelo tipo B e um estudo argentino encontrou maior duração do internamento no subtipo A(H1N1)pdm09. (17,28)

Apesar de não terem sido colhidos dados sobre o internamento em unidade de cuidados intensivos, dado que poucas crianças com infeção por vírus influenza necessitam de admissão nesta unidade, os estudos apontam que este seja mais frequente na infeção pelo subtipo A(H1N1)pdm09. (17,20,25,28)

Como reportado, as comparações entre os diferentes tipos/subtipos de influenza são inconsistentes na literatura, no entanto é difícil retirar conclusões claras dadas as diferenças metodológicas entre os vários estudos. (20) Dois fatores importantes nestas comparações podem ser a variação das manifestações clínicas de acordo com a idade do hospedeiro, devendo ter-se em conta se a amostra incluiu apenas crianças, adultos ou ambos, e a dimensão das amostras nos estudos. (1,18,28)

Como pontos fortes deste estudo temos um número elevado de crianças envolvidas e num período longo, o que diminui o possível efeito das variações do vírus influenza de ano para ano. Apresenta também algumas limitações. Em primeiro lugar, tratou-se de um estudo retrospectivo, o que limitou os dados disponíveis, tais como o registo da presença de fatores de risco como a obesidade. Em segundo, a seleção dos casos em ambiente hospitalar e a testagem feita por decisão do médico que prestou cuidados de saúde podem estar associadas a viés de seleção dos casos mais graves, pelo que as taxas de complicações estarão sobrestimadas. No entanto, o facto de ser conduzido num único centro apresenta a vantagem de diminuir a variação da prestação de cuidados de saúde entre vários centros e assim permitir uma comparação mais fidedigna da abordagem aos diferentes tipos/subtipos de influenza.

Mais estudos são necessários para esclarecer as diferenças entre tipos e subtipos de vírus influenza, devendo privilegiar-se estudos prospetivos e com elevado número de participantes para ultrapassar algumas das limitações referidas.

Em conclusão, embora tenham ocorrido casos graves e com complicações em todos os grupos, nesta série, as crianças com infeção por influenza A e, particularmente por influenza A(H1N1)pdm09, tiveram maior probabilidade de doença grave, internamento e tratamento com oseltamivir e antibióticos, consumindo assim mais recursos de saúde do que as crianças com infeção por outros tipos/subtipos. É essencial a implementação de medidas preventivas, monitorização apertada e caracterização precoce dos subtipos em circulação. (20,21,29) Esta informação é essencial para a melhor gestão dos doentes e recursos, em especial em épocas

dominadas pelo subtipo A(H1N1)pdm09, uma vez que nestas será de esperar um maior número de complicações associadas à infeção bem como um aumento das admissões hospitalares em idade pediátrica.

### **AGRADECIMENTOS**

À Doutora Ana Sofia Simões e à Professora Doutora Fernanda Rodrigues pela orientação e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Francisco Caramelo pela disponibilidade e auxílio na realização da análise estatística dos dados.

À Doutora Catarina Pinto Silva pelo auxílio na recolha dos dados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dawood FS, Bresee J. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5th Edition. Long SS, Prober CG, Fischer M, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1181–1190.
2. Baker CJ, American Academy of Pediatrics. Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases. 4th edition. Baker CJ, editor. Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2020. p. 334–340.
3. World Health Organization (WHO). Influenza (seasonal) [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 18]. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
4. George F. História da Gripe. In: Maltez F, de Almeida R, editors. História de Doenças Infecciosas. Lisboa: Tipotejo Artes Gráficas; 2014. p. 87–126.
5. el Guerche-Séblain C, Moureau A, Schiffler C, Dupuy M, Pepin S, Samson SI, et al. Epidemiology and burden of influenza in healthy children aged 6 to 35 months: analysis of data from the placebo arm of a phase III efficacy trial. BMC Infectious Diseases. 2019 Dec 4;19(1):308.
6. Pechirra P, Cristóvão P, Costa I, Conde P, Guiomar R, Rodrigues AP, et al. Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da época 2018/2019 [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA. IP), editor. Lisboa; 2019 [cited 2022 Feb 7]. Available from: [https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/RelatorioPNVG\\_2018-2019.pdf](https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/RelatorioPNVG_2018-2019.pdf)
7. Caini S, Spreewenbergh P, Kuznierz GF, Rudi JM, Owen R, Pennington K, et al. Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999-2014. BMC Infectious Diseases. 2018 Jun 8;18(1).
8. Ruf BR, Knuf M. The burden of seasonal and pandemic influenza in infants and children. European Journal of Pediatrics. 2014 Mar 10;173(3):265–76.
9. Willis GA, Preen DB, Richmond PC, Jacoby P, Effler PV, Smith DW, et al. The impact of influenza infection on young children, their family and the health care system. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2019 Jan;13(1):18–27.
10. Doyle JD, Campbell AP. Pediatric influenza and illness severity: What is known and what questions remain? Vol. 31, Current Opinion in Pediatrics. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 119–26.
11. Direção-Geral da Saúde. Vacinação contra a gripe. Época 2021/2022. Orientação nº 006/2021 de 25/09/2021 atualizada 14/12/2021.

12. Ison MG, Hayden FG, Hay AJ, Gubareva L v., Govorkova EA, Takashita E, et al. Influenza polymerase inhibitor resistance: Assessment of the current state of the art - A report of the isirv Antiviral group. *Antiviral Research*. 2021 Oct;194:105158.
13. Direção-Geral da Saúde. Terapêutica e quimioprofilaxia da gripe sazonal. Orientação nº 007/2015 de 26/01/2015 atualizada 04/01/2018.
14. Moodley A, Bradley JS, Kimberlin DW. Antiviral treatment of childhood influenza: An update. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018 Jun 1;30(3):438–47.
15. Herberg JA, Jones KDJ, Paulus S, Gormley S, Muir D, Cooper M, et al. Comparison of pandemic and seasonal influenza reveals higher mortality and increased prevalence of shock in children with severe H1N1/09 infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011 May;30(5):438–40.
16. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric Hospitalizations Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) in Argentina. *New England Journal of Medicine*. 2010 Jan 7;362(1):45–55.
17. Chaves SS, Aragon D, Bennett N, Cooper T, D’Mello T, Farley M, et al. Patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza during the 2010-2011 influenza season: Exploring disease severity by virus type and subtype. *Journal of Infectious Diseases*. 2013 Oct 15;208(8):1305–14.
18. Dangi T, Jain B, Singh AK, Mohan M, Dwivedi M, Singh J v, et al. Influenza virus genotypes circulating in and around Lucknow, Uttar Pradesh, India, during post pandemic period, August 2010--September 2012. *Indian J Med Res*. 2014 Mar;139(3):418–26.
19. Wu P, Presanis AM, Bond HS, Lau EHY, Fang VJ, Cowling BJ. A joint analysis of influenza-associated hospitalizations and mortality in Hong Kong, 1998-2013. *Scientific Reports*. 2017 Dec 1;7(1).
20. Caini S, Kroneman M, Wieggers T, el Guerche-Séblain C, Paget J. Clinical characteristics and severity of influenza infections by virus type, subtype, and lineage: A systematic literature review. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2018 Nov 1;12(6):780–92.
21. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, Bui TT, Debost E, et al. Clinical characteristics are similar across type A and B influenza virus infections. *PLoS ONE*. 2015 Sep 1;10(9).
22. Mattila JM, Vuorinen T, Heikkinen T. Comparative Severity of Influenza A and B Infections in Hospitalized Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;489–93.
23. Guan W da, Gong XY, Mok CKP, Chen TT, Wu SG, Pan SH, et al. Surveillance for Seasonal Influenza Virus Prevalence in Hospitalized Children with Lower Respiratory Tract Infection in Guangzhou, China during the Post-Pandemic Era. *PLOS ONE*. 2015 Apr 13;10(4):e0120983.

24. Hong K-W, Cheong HJ, Song JY, Noh JY, Yang TU, Kim WJ. Clinical Manifestations of Influenza A and B in Children and Adults at a Tertiary Hospital in Korea during the 2011-2012 Season. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2015;68(1):20–6.
25. Delgado-Sanz C, Mazagatos-Ateca C, Oliva J, Gherasim A, Larrauri A. Illness Severity in Hospitalized Influenza Patients by Virus Type and Subtype, Spain, 2010–2017. *Emerging Infectious Diseases*. 2020 Feb;26(2):220–8.
26. Fezeu L, Julia C, Henegar A, Bitu J, Hu FB, Grobbee DE, et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2011 Aug;12(8):653–9.
27. Cohen JM, Silva ML, Caini S, Ciblak M, Mosnier A, Daviaud I, et al. Striking Similarities in the Presentation and Duration of Illness of Influenza A and B in the Community: A Study Based on Sentinel Surveillance Networks in France and Turkey, 2010-2012. *PLOS ONE*. 2015 Oct 1;10(10):e0139431.
28. Kuszniez G, Carolina C, Manuel RJ, Sergio L, Lucila O, Julio B, et al. Impact of influenza in the post-pandemic phase: Clinical features in hospitalized patients with influenza A (H1N1) pdm09 and H3N2 viruses, during 2013 in Santa Fe, Argentina. *Journal of Medical Virology*. 2017 Jul;89(7):1186–91.
29. Mancinelli L, Onori M, Concato C, Sorge R, Chiavelli S, Coltella L, et al. Clinical features of children hospitalized with influenza A and B infections during the 2012–2013 influenza season in Italy. *BMC Infectious Diseases*. 2015 Dec 8;16(1):6.