

ARTIGO ORIGINAL

Os dias iniciais da infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 na região centro de Portugal

V. Duque^{a,*}, E. Cordeiro^b, V. Mota^c, J. Vaz^d, C. Morais^e, F. Rodrigues^f,
 F. Coelho^g, J. Saraiva da Cunha^h e A. Meliço-Silvestreⁱ

^a*Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Laboratório de Virologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal*

^b*Epidemiologia, Departamento de Saúde Pública e Planeamento, Administração Regional de Saúde do Centro, IP, Portugal*

^c*Laboratório de Virologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal*

^d*Laboratório de Virologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal*

^e*Departamento de Diagnóstico e Terapêutica, Laboratório de Virologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal*

^f*Pediatria, Unidade de Infecçiology e Serviço de Urgência, Hospital Pediátrico de Coimbra, Coimbra, Portugal*

^g*Comissão de Higiene e Epidemiologia Infecciosa, Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal*

^h*Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal*

ⁱ*Área de Gestão Integrada II, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal*

Recebido em 7 de abril de 2010; aceite em 20 de julho de 2010

PALAVRAS-CHAVE

Gripe;
 Influenza;
 H1N1;
 Pandemia;
 2009

Resumo

Introdução: O primeiro caso de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 foi diagnosticado na região centro de Portugal no dia 16 de Junho de 2009, numa mulher infectada no Canadá.

Métodos: O nosso estudo tem por objectivos, em primeiro lugar caracterizar os aspectos clínicos e epidemiológicos de todos os doentes que tiveram manifestações clínicas incluídas na definição de caso para investigação com amostras submetidas para diagnóstico da infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009; em segundo lugar, avaliar a precisão da definição de caso para investigação de acordo com a presença ou ausência de febre no momento da observação clínica. Efectuámos a revisão dos registos médicos de todos os doentes classificados como caso para investigação e analisaram-se os primeiros casos de doentes infectados com o novo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, diagnosticados na região centro de Portugal durante o período pandémico compreendido entre Junho e Agosto de 2009.

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: duque.vitor@gmail.com (V. Duque).

Foi utilizado o método da reacção em cadeia da polimerase de retrotranscrição em tempo real para confirmação da infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009. A colheita de dados foi efectuada de forma padronizada em suporte de papel de acordo com as normas da Direcção Geral de Saúde.

Resultados e discussão: A infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 foi confirmada laboratorialmente em 255 casos. A idade média foi de 23 anos e 42,7% foram incluídos na categoria dos 20 aos 29 anos. A infecção em doentes com menos de 2 anos ou mais de 50 anos foi um acontecimento raro. Os primeiros casos foram importados da Europa: França, Espanha e Inglaterra. Numa segunda fase, a infecção foi adquirida no sul de Portugal (Algarve). A taxa de incidência de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 foi de 10,7 por 100 000 pessoas e foi diferente consoante o distrito. Foi mais elevado no distrito de Coimbra e da Guarda onde estão as principais estradas de ligação com a Europa. O período de incubação calculado para a infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 foi de 2 dias. A duração das manifestações clínicas até os doentes procurarem observação médica teve um valor mediano de 2 dias. Todos os casos foram de gravidade ligeira a moderada, sem casos de morte.

Conclusões: Os dias iniciais da infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 foram caracterizados na nossa região por casos de doença com gravidade ligeira a moderada. Os mais afectados foram os jovens adultos, com as idades extremas da vida poupadas. O diagnóstico precoce, o isolamento estrito e o tratamento podem ter diminuído a disseminação da infecção.

© 2010 Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Pneumologia.

Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Influenza;
H1N1;
Pandemics;
2009

The early days of pandemic (H1N1) 2009 virus infection in the central region of Portugal

Abstract

Background: The first case of pandemic (H1N1) 2009 virus infection was diagnosed in the central region of Portugal on June 16, 2009, in a woman infected in Canada.

Methods: The aim of our study was, first to characterize the clinical and epidemiologic aspects of all the patients with clinical manifestations included in the definition of case for investigation with samples submitted to diagnosis of the pandemic (H1N1) 2009 virus infection, in the central region of Portugal; second to assess the precision of the case definition of case for investigation considered in the study according to the presence or the absence of fever at the moment of clinical observation. We reviewed the medical records of all the patients presenting with Influenza like-illness classified as case for investigation and the first cases of patients infected with the new pandemic (H1N1) 2009 virus, diagnosed in the central region of Portugal during the pandemic period between June and August, 2009, were analyzed. Real-time reverse-transcriptase polymerase-chain-reaction (RT-PCR) testing was used to confirm the pandemic (H1N1) 2009 virus infection. Data collection was performed on a standardized paper format in agreement with the General Health Directorate.

Results and discussion: Pandemic (H1N1) 2009 virus infection was confirmed in 255 patients. Overall, median age was 23 years and 42.7% were included in the category of 20 to 29 years. Confirmed infection in patients with less than 2 years or greater than 50 years was a rare event. The first cases were imported from Europe, namely France, Spain and England. On a second phase, pandemic (H1N1) 2009 virus infection was acquired in the south of Portugal (Algarve), before de diagnosis of the first domestic case. The incidence rate for pandemic (H1N1) 2009 virus infection was 10.7 per 100,000 persons and was different according to the district. It was higher in the district of Coimbra and Guarda where the main roads connecting to Europe are. The median calculated incubation period for the for pandemic (H1N1) 2009 virus infection was 2 days. The length of the clinical manifestations until the patients look for medical observation had a median time of 2 days. All the cases were of mild to moderate severity. No deaths were observed.

Conclusions: The early days of pandemic (H1N1) 2009 virus infection was mild in our region. Most affected patients were young adults, with the extreme categories ages of life being spared. Early detection and diagnosis, combined with stringent isolation and treatment procedures could have slowed the spread of the infection in our region.

© 2010 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedade Portuguesa de Pneumologia.

All rights reserved.

Introdução

No início do mês de Abril do ano de 2009, foram identificados no México vários surtos de síndromas semelhantes a influenza em diferentes regiões do país¹.

Mais tarde, em 24 de Abril do mesmo ano, o “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) descreveu os primeiros casos confirmados de infecção pelo vírus da gripe A (H1N1) de origem suína nos estados do Texas e da Califórnia², dos Estados Unidos da América do Norte e documentou no México a disseminação entre os seres humanos de um vírus semelhante, em termos genéticos, aos vírus da influenza A não previamente identificado em suínos ou em humanos^{3,4}.

A disseminação geográfica ocorreu de forma excepcionalmente rápida, de modo que entre 29 de Abril e 11 de Junho de 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) notificou casos de infecção com confirmação laboratorial em 74 países ou territórios em mais de duas regiões da OMS. Esta disseminação à escala global conduziu a que a OMS anunciasse a existência de uma pandemia em evolução⁵.

Em Portugal, o plano de contingência nacional estava pronto desde Março de 2006, tendo sido activado em Abril de 2009 pela Direcção-Geral da Saúde⁶.

O primeiro caso de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 no nosso país foi diagnosticado em 29 de Abril de 2009, numa mulher com ligação epidemiológica confirmada ao México (Cancun).

Este artigo tem por objectivo, em primeiro lugar descrever as características clínicas e epidemiológicas de todos os doentes que tiveram manifestações clínicas incluídas na definição de caso para investigação com amostras submetidas para diagnóstico da infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, com especial ênfase nos primeiros 255 doentes infectados com o novo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, diagnosticados na região centro de Portugal entre Junho e Agosto de 2009; em segundo lugar, avaliar a precisão da definição de caso para investigação de acordo com a presença ou ausência de febre no momento da observação clínica.

Métodos

Fontes de informação

Uma rede nacional de laboratórios foi organizada para a monitorização da infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, no âmbito do Ministério da Saúde, em colaboração com as administrações regionais de saúde e com o Instituto Nacional de Saúde.

Os serviços clínicos incluíram os centros de saúde ao nível dos cuidados de saúde primários, mas também estabelecimentos hospitalares de todo o país com áreas dedicadas para o atendimento dos doentes com caso suspeito de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009.

As Orientações Técnicas da Direcção-Geral da Saúde (DGS) foram utilizadas para efeitos de vigilância, diagnóstico, notificação, profilaxia e tratamento.

Entendia-se como caso para investigação, a existência de doente com os seguintes sintomas: início súbito de febre (temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) ou história de febre nos últimos dias e, pelo menos, dois dos seguintes sintomas: tosse, cefaleias,

odinofagia, mialgias/artralgias, rinorreia, vómitos/diarreia e/ou doença respiratória aguda grave (incluindo pneumonia) sugestiva de etiologia infecciosa⁷.

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, foi efectuado através de reacção em cadeia da polimerase de retrotranscrição (RT-PCR) em tempo real, de acordo com o protocolo estabelecido pelo Centers for Disease Control (CDC)⁸ e Organização Mundial de Saúde (OMS), envolvendo hospitais universitários e administrações regionais de saúde organizados numa rede de laboratórios em colaboração com o Instituto Nacional de Saúde, em Lisboa.

Um caso confirmado era definido como sendo aquele que obedecia à definição de caso para investigação e que apresentava um resultado positivo na RT-PCR para o vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, efectuado num dos laboratórios da rede de referência.

Os resultados estiveram disponíveis em menos de 24 horas após a chegada das amostras ao laboratório.

As amostras eram colhidas no local de observação do doente, consistiram em zaragatoas da naso e da orofaringe, colocadas em meio de transporte vírico e enviadas refrigeradas a 4°C para o laboratório de referência mais próximo.

Os doentes classificados como caso para investigação eram internados num serviço de Doenças Infecciosas onde aguardavam pelo resultado do teste, eram tratados e mantidos sob medidas de isolamento respiratório restrito.

A decisão para a alta dos doentes tinha por base a existência de um resultado negativo na análise combinada das amostras da naso e da orofaringe, a normalização da temperatura corporal em dois dias consecutivos e a ausência de sintomas respiratórios.

Um centro de atendimento telefónico (Linha Saúde 24) de âmbito nacional orientava os doentes com síndrome gripal para o local mais próximo com disponibilidade de área de atendimento dedicada para a gripe pandémica.

A colheita de dados foi efectuada de forma padronizada em folhas próprias adoptadas de acordo com a Orientação Técnica (Gripe OT-3) no âmbito da Direcção Geral de Saúde onde se incluíam os dados demográficos, sintomas, lugar e nome do médico que atendeu o doente e, informação relativa aos 7 dias anteriores ao início dos sintomas sobre a existência de estadia ou residência numa área onde se registasse transmissão comunitária pelo vírus da gripe (quando, onde e informação sobre os locais ou países visitados), sobre história de contacto próximo com um caso provável ou confirmado de infecção com o vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 e sobre trabalho em laboratório que processasse amostras biológicas do vírus da gripe.

Salienta-se também que a folha de registo da observação dos doentes (Gripe OT-3), além da lista de sintomas incluídos na definição de caso (Gripe OT-1), permitia também o registo de elementos clínicos adicionais que incluíam: dispneia, epistaxis, espirros, náuseas, conjuntivite e outros.

Toda esta informação (Gripe OT-3) acompanhava o envio da amostra ao laboratório, sendo também enviada às autoridades regionais e centrais.

Catorze centros com serviço de atendimento específico para a gripe pandémica (H1N1) 2009 a nível dos cuidados de saúde primários e dez hospitais da região centro de Portugal foram envolvidos na resposta de emergência à pandemia. O laboratório de virologia dos Hospitais da Universidade de

Coimbra E.P.E. foram, nesta fase, o laboratório de referência para a região centro.

A análise dos dados foi efectuada em colaboração com representantes dos Hospitais da Universidade de Coimbra E.P.E. e da Administração Regional de Saúde do Centro (Departamento de Saúde Pública e Planeamento).

A confidencialidade dos doentes foi mantida. Não foi efectuado pedido de aprovação pelas comissões de ética das respectivas instituições participantes dado que foi invocado o interesse público para a colheita e análise dos dados relativos à pandemia associada ao vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009.

Análise estatística

As variáveis foram sumarizadas como médias e desvio padrão ou mediana e variação em quartil.

Para as variáveis categóricas, a percentagem de doentes em cada categoria foi calculada.

As características clínicas foram comparadas entre subgrupos de doentes infectados versus não infectados com o vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, utilizando-se o teste T-Student, Qui-quadrado ou o teste de Fischer, quando indicado.

Um modelo de regressão logística múltipla foi construído considerando as variáveis significativas ($p < 0,05$) na análise bivariada para identificação de factores predictores associados de forma independente com a infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009.

Para o modelo de análise multivariada, o índice de validade e a área sob a curva ROC (receiver operating characteristic), foram calculados.

Considerou-se um valor de $p < 0,05$, bilateral, indicador de significado estatístico. A análise estatística foi efectuada com o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (versão 16).

Resultados

Características demográficas

Efectuámos a revisão dos registos médicos (Gripe OT-3) de todos os doentes com amostras submetidas para procedimentos de diagnóstico laboratorial no âmbito da pandemia pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009.

Para a região centro de Portugal considerou-se uma população residente de 2 383 284 habitantes, distribuídos por seis distritos⁹.

Considerámos para efeitos de análise o período iniciado com o diagnóstico da primeira infecção com confirmação laboratorial associada ao vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 efectuado em 16 de Junho de 2009, e que terminou em 28 de Agosto de 2009. Durante este período foram colhidas e testadas de forma consecutiva, amostras de todos os doentes com síndrome gripal incluídos na definição de caso para investigação.

Amostras de 828 doentes foram processadas e submetidas à pesquisa do vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, por RT-PCR.

A mediana das idades dos doentes foi de 23 anos (VIQ, 13-35 anos; variação 21 dias a 88 anos) (tabela 1). Contudo,

doentes com casos de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 apresentavam uma idade média mais baixa [21 anos (VIQ, 16-27; variação, 1 mês a 84 anos)].

A maior parte dos doentes (56%) eram do sexo masculino. A distribuição por sexo e infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, não mostrou a existência de uma associação significativa ($p = 0,379$).

Foi encontrada uma associação significativa ($p < 0,001$) entre a distribuição por categoria etária e a distribuição por infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009.

A categoria dos 20 aos 29 anos, incluiu 42,7% dos doentes infectados pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 e a categoria dos doentes com menos de 10 anos incluiu 21,8% dos doentes classificados como caso para investigação sem confirmação laboratorial ou seja, sem infecção pelo vírus da estirpe pandémica ($p < 0,001$).

Uma pequena proporção de doentes (11%) com infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, tinha mais de 40 anos e 12,2% tinham menos de 10 anos. As crianças com menos de 2 anos representaram 2,7% do total de doentes com infecção confirmada.

A incidência global de síndrome gripal, classificado como caso para investigação foi de 34,7 casos por 100 000 pessoas. Contudo, a taxa de incidência para a infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, foi de 10,7 por cada 100 000 pessoas.

As taxas de incidência ajustadas à idade variaram de 2 casos por cada 100 000 pessoas no grupo de indivíduos mais velhos com idades superiores a 50 anos, até 35 casos no grupo com idades compreendidas entre os 20 e os 29 anos (tabela 2).

A proporção de doentes não infectados pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, foi mais elevada em todas as categorias excepto na categoria dos 20 aos 29 anos, em que a razão entre a proporção de doentes infectados versus não infectados foi de 1:1.

Origem e distribuição geográfica dos doentes

O primeiro caso de infecção confirmada pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 foi diagnosticado em 16 de Junho de 2009, num doente proveniente do Canadá (Montreal).

Apenas dois casos adicionais foram diagnosticados nesse mês. O primeiro caso doméstico – em doente sem história clara de exposição, foi diagnosticado em 13 de Agosto. Até 28 de Agosto de 2009, 255 casos de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, foram diagnosticados, com uma diminuição rápida no número de casos após essa data.

A grande maioria dos doentes foi observada em áreas dedicadas para observação dos doentes com febre e com suspeita de infecção, nomeadamente nos Hospitais da Universidade de Coimbra E.P.E. (35%) e no Hospital Pediátrico de Coimbra. Outros doentes foram observados nos centros com serviços de atendimento à gripe a nível dos cuidados primários de saúde.

A maior parte dos doentes (66,5%) descreveram a existência de uma ligação epidemiológica com um indivíduo com caso suspeito ou confirmado de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, contudo em apenas 33,2% destes doentes com síndrome gripal foi confirmada a infecção pela estirpe pandémica ($p = 0,030$).

Tabela 1 Caracterização demográfica								
	Total (n = 828)		A H1N1				Valor p	Odds Ratio [Intervalo de confiança a 95%]
			Negativo (n = 573)		Positivo (n = 255)			
Sexo, n (%)								
Feminino (Ref.)	363	43,8%	257	44,9%	106	41,6%	0,379 ^(*)	1,143 [0,848; 1,541]
Masculino	465	56,2%	316	55,1%	149	58,4%		
Total	828	100,0%	573	100,0%	255	100,0%		
Idade (anos)								
N	828	573	255	0,037^(**)	0,989 ^{a)} [0,980; 0,998]			
Média	25,39	26,37	23,18					
Mediana	23,00	25,00	21,00					
Desvio Padrão	16,97	18,32	13,22					
Mínimo	0,06	0,06	0,08					
Máximo	88	88	84,00					
1.º Quartil	13	11	16,00					
3.º Quartil	35	38	27					
< 2 anos	41	5,0%	34	5,9%	7	2,7%	< 0,001 ^(*)	
0 a 9 anos	156	18,8%	125	21,8%	31	12,2%	< 0,001 ^(*)	
10 a 19 anos	156	18,8%	95	16,6%	61	23,9%		
20 a 29 anos	228	27,5%	119	20,8%	109	42,7%		
30 a 39 anos	131	15,8%	105	18,3%	26	10,2%		
40 a 49 anos	79	9,5%	65	11,3%	14	5,5%		
> 50 anos	78	9,4%	64	11,2%	14	5,5%		

(*) Teste Qui-quadrado.
(**) Teste Mann-Whitney.
Ref.: Categoria *versus* a qual se está a fazer comparações.
a) Risco acrescido por ano de idade.

Tabela 2 Taxa de incidência específica por grupo etário da infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009			
Idade, anos	N.º (%) da população total (n = 2 383 284)	N.º (%) de doentes com infecção por H1N1 2009 (n = 255)	Taxa de incidência, n.º de casos por 100 000 pessoas
0-9	218 076 (9,2)	31 (12, 2)	14,2
10-19	238 780 (10,0)	61 (23,9)	25,5
20-29	310 450 (13,0)	109 (42,7)	35,1
30-39	351 796 (14,8)	26 (10,2)	7,4
40-49	339 135 (14,2)	14 (5,5)	4,1
> 50	925 047 (38,8)	14 (5,5)	1,5
Global	2 383 284 (100)	255 (100)	10,7

Nos doentes que não descreveram qualquer ligação epidemiológica a um caso suspeito de gripe, 26% apresentaram infecção confirmada pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009.

No caso dos doentes com infecção confirmada pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, a grande maioria (72%) descreveu a existência de um contacto com um caso positivo, enquanto tal acontecia em apenas 28% dos casos negativos ($p = 0,030$).

Dois padrões de disseminação da infecção foram observados na região centro de Portugal.

Os primeiros casos de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 foram importados do exterior do país, nomeadamente de Espanha. Numa segunda fase, metade dos casos foram muito provavelmente adquiridos no sul de Portugal (Algarve).

A taxa de incidência da infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 variou de acordo com a localização geográfica (fig. 1).

Durante o período incluído no nosso estudo (16 de Junho a 28 de Agosto), a taxa de incidência foi maior e similar nos dois distritos que ligam o interior da Península Ibérica ao

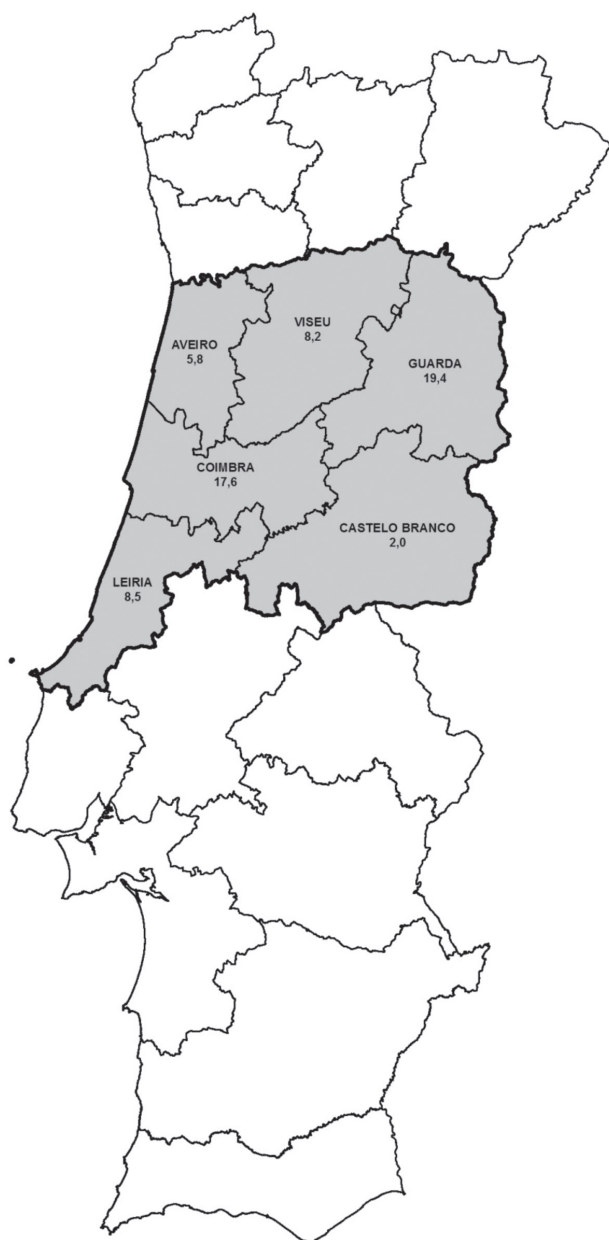


Figure 1 Distribuição das taxas de incidência, por distrito dos casos confirmados de infecção humana pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, na região centro de Portugal. Período de 16 de Junho a 28 de Agosto de 2009. Os números indicam o valor da taxa de incidência em cada distrito.

Oceano Atlântico – Coimbra (17,2 por 100 000 pessoas) e a Guarda (19,4 por 100 000 pessoas).

Manifestações e curso clínico

Em termos globais, 86% dos doentes tiveram febre (tabela 3), que foi mais comum (91%) nos doentes com infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 do que nos doentes negativos (84%), ($p = 0,009$).

Pudemos analisar que a febre apareceu em simultâneo com a restante sintomatologia em 66% dos casos e que em

31% dos casos o aparecimento de febre ocorreu após os restantes sintomas, tanto nos doentes com teste positivo como nos casos negativos para o vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 ($p > 0,05\%$).

Outros sinais e sintomas descritos de forma comum incluíram: mialgias (67%), tosse (61%), cefaleias (59%), odinofagia (52%), rinorreia (32%), vômitos (16,6%) e diarreia (21%).

A análise bivariada, mostrou que os doentes com infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 apresentavam uma maior probabilidade de terem febre (90,6% versus 83,7%, $p < 0,009$), tosse (81,6% versus 51,7%, $p < 0,001$), cefaleias (64,3% versus 56,6%, $p < 0,038$), rinorreia (37,3% versus 29,4%, $p < 0,0025$) e espirros (20,0% versus 11,5%, $p < 0,001$). Contudo, tinham uma menor probabilidade de apresentar dispneia, vômitos e diarreia do que os doentes que apresentavam um resultado negativo para o vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009.

Também os doentes com infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 apresentaram um número mediano de sintomas mais elevado (5 sintomas versus 4, $p < 0,001$).

A avaliação da gravidade do caso clínico, foi efectuada pelo médico que observou o doente com caso para investigação pela primeira vez e a maior parte (80%) dos casos foi considerado de gravidade ligeira a moderada.

Durante o período considerado no nosso estudo, nenhum doente teve pneumonia e nenhum caso foi admitido em unidades de medicina intensiva.

Com o objectivo de calcular a duração média da doença dos casos validados como caso para investigação, incluíram-se todos os doentes que na nossa base de dados apresentavam um registo da data de início da sua sintomatologia ($n = 819$) e calculou-se a duração média do intervalo entre o início das manifestações e a data da observação médica. A mediana do período de tempo que os doentes demoraram até à observação médica foi de 2 dias (variação de menos de um dia a 13 dias).

Efectuou-se o cálculo do período de incubação aproximado, tendo em atenção apenas os casos de infecção confirmada pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, com indicação precisa da data do último contacto com caso suspeito ou com ligação epidemiológica a um país ou local com infecção activa em circulação na comunidade. O período de incubação da infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 teve uma duração mediana de 2 dias (variação de 1 a 8 dias).

Factores associados com a infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009.

O modelo de análise por regressão logística múltipla (tabela 4) foi construído considerando as co-variáveis com associação significativa ($p < 0,1$) na análise bivariada e que foram as seguintes: idade, tosse, cefaleias, dispneia, epistaxis, febre, mialgias, náuseas, vômitos, diarreia e número de sintomas.

Um modelo optimizado (greatest p-value considered for backward regression) foi construído, que mostrou a existência dos seguintes factores de risco independentes para infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009: idade (odds ratio, 0,982; 95% intervalo de confiança [IC], 0,971 a 0,993; $p = 0,001$), tosse (odds ratio, 4,450; 95% intervalo de confiança [IC], 3,082 a 6,425; $p < 0,001$),

Tabela 3 Sintomas, contacto e ligação epidemiológica (link)

	Total (n = 828)		A H1N1				Valor de p
			Não confirmado H1N1 (n = 573)		Confirmado H1N1 (n = 255)		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Tosse	504	60,9%	296	51,7%	208	81,6%	< 0,001(*)
Cefaleias	488	59,0%	324	56,6%	164	64,3%	0,038(*)
Odinofagia	431	52,1%	294	51,4%	137	53,7%	0,536(*)
Rinorreia	263	31,8%	168	29,4%	95	37,3%	0,025(*)
Dispneia	56	6,8%	46	8,0%	10	3,9%	0,029(*)
Epistaxis	12	1,5%	5	0,9%	7	2,7%	0,055(**)
Espirros	117	14,1%	66	11,5%	51	20,0%	0,001(*)
Febre	710	85,9%	479	83,7%	231	90,6%	0,009(*)
Mialgia	552	66,7%	370	64,7%	182	71,4%	0,059(*)
Artralgia	176	21,3%	114	19,9%	62	24,3%	0,155(*)
Vómitos	137	16,6%	109	19,1%	28	11,0%	0,004(*)
Diarreia	173	20,9%	133	23,3%	40	15,7%	0,014(*)
Náusea	94	11,4%	73	12,8%	21	8,2%	0,058(*)
Conjuntivite	34	4,1%	22	3,8%	12	4,7%	0,565(*)
Contacto §	148	37,9%	64	25,9%	84	58,7%	< 0,001(*)
Link ‡	550	66,4%	367	64,0%	183	71,8%	0,030(*)

(*)Teste do Qui-quadrado.

(**)Teste exacto de Fisher.

§ Contacto – entende-se o contacto próximo com um caso provável ou confirmado de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, nos 7 dias anteriores ao início dos sintomas.

‡ Link ou ligação epidemiológica – entende-se como a existência de estadia ou residência numa área onde se registou transmissão comunitária pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, nos 7 dias anteriores ao início dos sintomas.

cefaleias (odds ratio, 1,451; 95% intervalo de confiança [IC], 1,024 a 2,057; $p = 0,036$), dispneia (odds ratio, 0,418; 95% intervalo de confiança [IC], 0,198 a 0,881; $p = 0,022$), epistaxis (odds ratio, 3,855; 95% intervalo de confiança [IC], 1,034 a 14,372; $p = 0,044$), febre (odds ratio, 1,840; 95% intervalo de confiança [IC], 1,106 a 3,060; $p = 0,019$), mialgias (odds ratio, 1,491; 95% intervalo de confiança [IC], 1,014 a 2,194; $p = 0,042$) e vômitos (odds ratio, 0,463; 95% intervalo de confiança [IC], 0,288 a 0,744; $p = 0,001$).

O modelo otimizado mostrou que os indivíduos mais jovens tinham uma maior probabilidade de apresentar infecção com confirmação laboratorial para o vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009.

Alguns sintomas apresentavam uma correlação positiva com a probabilidade da presença de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, nomeadamente a tosse (4,5 vezes), epistaxis (3,9 vezes), ausência de dispneia (2,4 vezes), vômitos (2,2 vezes), febre (1,8 vezes), cefaleias (1,5 vezes) e mialgias (1,5 vezes).

O valor de p e a área abaixo da curva de ROC, mostraram que o modelo foi o adequado para explicar a presença de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, confirmada laboratorialmente.

A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo da definição de caso para investigação foram determinadas, tendo por comparação os resultados obtidos por RT-PCR e a presença ou ausência de febre (confirmada) na data da observação clínica (tabela 5).

A sensibilidade da definição de caso para investigação associada à presença de febre confirmada na data da observação foi de 91% para a identificação da presença de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N) 2009.

A especificidade da definição de caso para investigação associada à ausência de febre confirmada na data da observação foi de 16% para a identificação de ausência de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N) 2009.

O valor preditivo positivo foi de 33% e o valor preditivo negativo foi de 78%, isto é, a probabilidade de um indivíduo com febre no momento da observação clínica ter de facto infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 era menor do que a probabilidade de um indivíduo com ausência de febre no momento da observação clínica não ter infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, respectivamente.

Discussão

Descrevemos o primeiro grupo de doentes infectados pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, diagnosticados entre Junho e Agosto de 2009, na região centro de Portugal durante os dias iniciais da pandemia.

Todos os adultos foram internados em hospitais de acordo com normas de isolamento estrito, e submetidos a quarentena tal como recomendado para este período.

Na nossa região, os primeiros casos foram diagnosticados em viajantes e houve um atraso de cerca de 2 meses entre

Tabela 4 Regressão Logística Múltipla

Variáveis dependentes	Regressão logística múltipla			Regressão logística múltipla: modelo optimizado		
	OR	Valor de p	IC a 95% para OR	OR	Valor de p	IC a 95% para OR
Idade	0,983	0,002	[0,972; 0,994]	0,982	0,001	[0,971; 0,993]
Tosse	4,177	< 0,001	[2,684; 6,500]	4,450	< 0,001	[3,082; 6,425]
Cefaleias	1,482	0,097	[0,931; 2,360]	1,451	0,036	[1,024; 2,057]
Rinorreia	0,980	0,929	[0,628; 1,529]	–	–	–
Dispneia	0,421	0,031	[0,192; 0,926]	0,418	0,022	[0,198; 0,881]
Epistaxis	4,062	0,043	[1,046; 15,777]	3,855	0,044	[1,034; 14,372]
Espirros	1,353	0,263	[0,796; 2,300]	–	–	–
Febre	1,693	0,070	[0,958; 2,992]	1,840	0,019	[1,106; 3,060]
Mialgia	1,525	0,103	[0,918; 2,536]	1,491	0,042	[1,014; 2,194]
Vómitos	0,514	0,014	[0,302; 0,875]	0,463	0,001	[0,288; 0,744]
Diarreia	0,706	0,151	[0,439; 1,135]	–	–	–
Náusea	0,845	0,602	[0,450; 1,588]	–	–	–
Número de sintomas	1,005	0,9661	[0,791; 1,276]	–	–	–
Link ‡	1,384	0,966	[0,967; 1,980]	–	–	–
Valor de p – (modelo)	< 0,001	< 0,001				
Área abaixo de ROC	0,734	0,726				
Percentagem global	71,0%	71,7%				

OR: Odds ratio.

95% IC: 95% Intervalo de confiança.

‡ Link ou ligação epidemiológica – entende-se como a existência de estadia ou residência numa área onde se registou transmissão comunitária pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, nos 7 dias anteriores ao início dos sintomas.

o diagnóstico do primeiro caso importado (16 de Junho de 2009) e o diagnóstico do primeiro caso doméstico (13 de Agosto de 2009). Em outros países e regiões houve uma disseminação mais explosiva¹⁰⁻¹².

Possíveis explicações poderão ser a existência de menor aglomeração habitacional, detecção precoce, boas práticas de isolamento e medidas intensivas de saúde pública implementadas na nossa região. Todos os doentes foram submetidos a quarentena e não houve casos de infecção nosocomial descritos.

Os nossos dados sugerem que na fase inicial da pandemia, a maior parte dos casos de infecção foram importados e entraram na região centro através das vias rodoviárias que permitem a deslocação de pessoas provenientes de França e de Espanha onde na mesma altura ocorria disseminação activa da infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009. A entrada da infecção ao longo das vias rodoviárias está de acordo com as descrições dos doentes em relação a contactos com possíveis doentes infectados e é sugerida pela maior taxa de incidência verificada nos distritos da Guarda e de Coimbra.

Na região centro os adultos jovens foram os mais atingidos, tendo a mediana de idades sido de 25 anos. A distribuição da infecção por categorias de acordo com a idade mostrou que 89% dos doentes tinham menos de 29 anos de idade tendo a taxa de incidência específica (35%) sido mais elevada na categoria dos 20 aos 29 anos. A distribuição observada na nossa região foi semelhante à descrita em outros países e regiões^{11,13,14}.

Tabela 5 Precisão da definição de caso para investigação em relação à presença de febre no momento da observação clínica versus história de febre nos últimos dias

	A H1N1			
	Negativo (n = 573)		Positivo (n = 255)	
Febre, n (%)				
Ausente	94	16,4%	24	9,4%
Presente	479	83,6%	231	90,6%
Total	573	100,0%	255	100,0%

Percentagens calculadas em coluna.

Sensibilidade: 90,6%; especificidade: 16,4%.

Valor preditivo positivo: 32,5%; valor preditivo negativo: 79,7%.

Os aspectos clínicos apresentados pelos doentes infectados com o vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, mostraram que a maioria dos doentes (91%) apresentou febre ou a referenciou, tendo sido esta a manifestação mais comum, a que se seguiram a tosse, as cefaleias, a odinofagia e as mialgias. Também aqui se observou que estas apareceram numa proporção semelhante à descrita em países europeus e nos Estados Unidos da América do Norte^{10,13-15}.

Verificámos apenas que a diarreia era descrita numa maior proporção de doentes nos países ocidentais do que nos países orientais¹¹.

Encontrámos cerca de 9% de casos, apiréticos na altura da observação mas com referência a febre em período anterior à observação clínica. Os critérios para a colheita de amostras para o diagnóstico laboratorial estavam claramente definidas nas orientações de trabalho emanadas da Direcção-Geral da Saúde tendo a colheita de amostras sido efectuada, nesta última situação, de acordo com o julgamento clínico do médico de serviço que observou o doente.

Este último aspecto pode ser importante em termos de saúde pública, dado que a definição de caso para investigação adoptado e previamente descrita que justificava o pedido de diagnóstico laboratorial, pode excluir uma proporção significativa de casos de infecção mas que não têm indicação para que se proceda a colheita de amostras para diagnóstico de confirmação laboratorial.

A literatura disponível sobre este assunto mostra que até 33% dos casos de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, podiam cursar com apirexia¹¹.

Os critérios clínicos da definição de caso para investigação quando analisados na perspectiva da existência de febre confirmada no momento da observação clínica mostraram ser altamente sensíveis⁸ permitindo a identificação de 91% dos casos de infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009. Por outro lado, como observámos no nosso estudo, a especificidade da definição foi baixa (16,4%) mas está de acordo com observações anteriores de definição de caso para a gripe sazonal¹⁶⁻¹⁸. A explicação resulta da possibilidade, de alguns doentes com história de febre nos últimos dias mas com ausência de febre no momento da observação clínica, poderem não ter tido de facto febre ou então na possibilidade de algumas infecções cursarem sem febre ou com períodos muito curtos de febre.

Dos dados apresentados na tabela 4, podemos observar que o valor preditivo positivo (VPP) foi de 33% o que significa que nos casos validados como caso para investigação que apresentaram febre no momento da observação clínica tinham uma probabilidade baixa de terem um resultado positivo no teste de diagnóstico para a infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009. Os casos validados como caso para investigação que no momento da observação não apresentavam febre mas que apresentaram apenas história de febre nos últimos dias, a probabilidade de não terem infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, foi elevada – valor preditivo negativo (VPN) de 78%. Estes dois últimos valores são explicados pela menor proporção de infecções pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 (31%) observado no contexto dos casos validados para investigação.

De acordo com os dados que encontrámos no nosso estudo, a infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, esteve associada com um maior número de sintomas (5 sintomas versus 4, $p < 0,001$), e também alguns dos sintomas foram predictores de uma maior probabilidade de infecção (tosse e epistaxis) do que outros. Este aspecto, sugere que a especificidade da definição de caso suspeito para infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, pode ser aumentada e que deverá merecer uma análise mais profunda em estudos posteriores. Não podemos deixar de salientar que um aumento da especificidade com base nos dados do nosso estudo será válido apenas para casos ligeiros a moderados que foi o que encontrámos.

Dos casos de infecção confirmada pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, observámos que em 97% dos casos a febre foi descrita como ocorrendo em simultâneo ou após o aparecimento de outras manifestações clínicas. Em apenas 35 dos casos a febre foi a primeira manifestação de doença. Não encontrámos na literatura referência ao perfil temporal do aparecimento das diferentes manifestações no contexto pandémico.

A análise dos dados disponíveis relativos aos dias iniciais da pandemia permitem-nos afirmar que o grau de gravidade dos casos observados variou entre ligeiro a moderado, à semelhança do descrito em outros países^{10,19}.

Nesta fase, não houve casos de pneumonia, de falência respiratória necessitando de suporte ventilatório ou de morte, na região centro.

O presente estudo, apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, alguns doentes infectados pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, com quadro clínico de caso para investigação que justificaria o pedido de confirmação laboratorial poderão não ter recorrido aos serviços de saúde ou em alternativa, um número desconhecido de doentes infectados pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, mas com clínica que não se encaixava na definição de caso poderão não ter sido submetidos a confirmação laboratorial.

O presente estudo, apresenta também alguns pontos fortes que convém salientar e onde se inclui uma amostra bem definida da população englobando todos os grupos etários, onde foi utilizada a mesma metodologia laboratorial de diagnóstico de forma sistemática e onde os dados clínicos foram colhidos de forma padronizada, em modelo próprio predefinido sob a forma de orientações técnicas da Direcção Geral de Saúde. A utilização precoce de Oseltamivir poderá explicar a disseminação lenta da infecção na nossa comunidade.

Conclusões

Os dias iniciais da pandemia pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009 esteve associado a casos considerados de gravidade ligeira a moderada, não tendo sido também observado uma forma de disseminação explosiva. A detecção e o diagnóstico precoce, combinado com medidas de isolamento estrito, assim como o tratamento e profilaxia dos convintes com Oseltamivir poderão ter contribuído de forma significativa para a disseminação lenta da infecção na nossa região.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Agradecimentos

Pretendemos agradecer, a todos os colegas e colaboradores da região centro de Portugal envolvidos na observação dos casos suspeitos ao nível da rede de cuidados de saúde primários, a todos os colegas e coordenadores para a gripe

pandémica a nível hospitalar: Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar de Coimbra, Hospital Pediátrico de Coimbra, Hospital da Figueira da Foz, Hospital Infante D. Pedro de Aveiro, Hospital da Cova da Beira da Covilhã, Hospital da Guarda, Hospital de Viseu, Hospital de S. André de Leiria e Hospital de Castelo Branco e por fim, um agradecimento especial às autoridades regionais de saúde da região centro de Portugal.

Bibliografia

1. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection – Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:467-70.
2. Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school – New York City, April 2009. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC).* *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58:470-2.
3. Update: swine influenza A (H1N1) infections – California and Texas, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:435-7.
4. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med.* 2009;360:2616-25.
5. Statement of the World Health Organization on allegations of conflict of interest and 'fake' pandemic. Geneva: World Health Organization, 2009. (Acedido a 3 de Fevereiro de 2010, em http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_pandemic_20100122/en/index.html.)
6. Pandemic Influenza – Innovations – Portugal. European Centre for Disease Prevention and Control. (Acedido a 3 de Fevereiro de 2010, em http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pages/pandemic_influenza_innovations_portugal.aspx.)
7. Gripe OT-1. (Acedido a 30 de Junho de 2010, em <http://www.dgs.pt/ms/2/default.aspx?pl=&tid=5509&access=0&cpp=1>.)
8. CDC protocol of realtime RT-PCR for swine influenza A(H1N1). Geneva: World Health Organization, April 28, 2009. (Acedido a 12 de Janeiro de 2010, em http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCrealtimeRTPCRprotocol_20090428.pdf.)
9. Estimativas de população residente em 31/XII/2008, por sexo e grupos etários quinquenais, NUTS I, II e III (NUTS 2002) e Municípios. (Acedido a 31 de Janeiro de 2010 em: http://www.ine.pt/ngt_server/attachfileu.jsp?look_parentBoui=72384154&att_display=n&att_download=y.)
10. Epidemiology of new influenza A (H1N1) virus infection, United Kingdom, April-June 2009. Health Protection Agency; Health Protection Scotland; National Public Health Service for Wales; HPA Northern Ireland Swine influenza investigation teams. *Euro Surveill* 2009;14. pii: 19232.
11. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, et al; National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med.* 2009; 361:2507-17.
12. Lessler J, Reich NG, Cummings DA; New York City Department of Health and Mental Hygiene Swine Influenza Investigation Team, Nair HP, Jordan HT, Thompson N. Outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) at a New York City school. *N Engl J Med.* 2009;361:2628-36.
13. Crum-Cianflone NF, Blair PJ, Faix D, Arnold J, Echols S, Sherman SS, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of an outbreak of novel H1N1 (swine origin) influenza A virus among United States military beneficiaries. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1801-10.
14. Iuliano AD, Reed C, Guh A, Desai M, Dee DL, Kutty P, et al. Notes from the field: outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus at a large public university in Delaware, April-May 2009. *Clin Infect Dis* 2009;49:1811-20.
15. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360:2605-15.
16. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1166-9.
17. Navarro-Marí JM, Pérez-Ruiz M, Cantudo-Muñoz P, Petit-Gancedo C, Jiménez-Valera M, Rosa-Fraile M; Influenza Surveillance Network in Andalusia, Spain. Influenza-like illness criteria were poorly related to laboratory-confirmed influenza in a sentinel surveillance study. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:275-9.
18. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect.* 1992;7:26-37.
19. Shimada T, Gu Y, Kamiya H, Komiya N, Odaira F, Sunagawa T, et al. Epidemiology of influenza A(H1N1)v virus infection in Japan, May-June 2009. *Euro Surveill.* 2009;14:pii:19244.