



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO JORGE PEREIRA DE MAGALHÃES FERREIRA

***"Perfil das Comorbilidades Associadas à Infeção Gripal
Estudo Retrospetivo de 5 anos"***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR ANTÓNIO JORGE CORREIA GOUVEIA FERREIRA

PROF^ª. DOUTORA BÁRBARA CECÍLIA BESSA DOS SANTOS OLIVEIROS PAIVA

MARÇO/2018

**PERFIL DAS COMORBILIDADES ASSOCIADAS À INFEÇÃO GRIPAL –
ESTUDO RETROSPETIVO DE 5 ANOS
COMORBIDITIES ASSOCIATED WITH INFLUENZA INFECTION –
A 5-YEAR RETROSPECTIVE STUDY**

Autores:

Pedro Jorge Pereira de Magalhães Ferreira¹

António Jorge Correia Gouveia Ferreira²

Bárbara Cecília Bessa dos Santos Oliveiros Paiva³

¹ Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

³ Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Instituto de Biofísica/Biomatemática FMUC/IBILI

Correio eletrónico: pedrojorgeferreira@gmail.com

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO.....	8
MÉTODOS.....	17
Amostra.....	17
Recolha de Dados	17
Análise Estatística.....	17
RESULTADOS	19
Caracterização da Amostra	19
Períodos de Internamento consoante o grupo de comorbilidades.....	22
Destino após a Alta	26
1. Óbitos e género	26
2. Óbitos e idade	26
3. Óbitos e internamentos	27
4. Óbitos e Diagnóstico Primário.....	27
5. Óbitos e Tipo de admissão.....	28
Multi-comorbilidades no grupo estatístico de maior dimensão.....	29
DISCUSSÃO	30
CONCLUSÃO.....	35
AGRADECIMENTOS	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

LISTA DE ABREVIATURAS

AIQ – Amplitude Inter-quartil

COPD – Chronic obstructive pulmonary disease

DCV – Doenças Cardiovasculares

DM – Diabetes mellitus

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

FEV1 – Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

PCR – Polymerase chain reaction

RSV – Vírus Sincicial Respiratório

RT-PCR – Reverse transcription polymerase chain reaction

RESUMO

Introdução: A Gripe é uma infeção respiratória aguda de curta duração causada pelo vírus Influenza, apresentando-se, na maior parte das vezes, sob a forma epidémica e afetando milhões de pessoas por ano, das quais cerca de um milhão desenvolvem pneumonias que podem levar à hospitalização e morte. Foi já documentada a forte associação destas infeções com outras patologias tanto do foro respiratório como dos restantes sistemas, podendo estas comorbilidades agravar o habitual curso da gripe e condicionar maior morbidade e mortalidade para o doente. O objetivo principal deste estudo é avaliar quais as comorbilidades mais associadas à infeção gripal, procurando traçar e caracterizar o perfil de patologias concomitantes que os doentes mais apresentam.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo observacional, num grande Hospital Central de Portugal, durante um período de estudo de 5 anos (2012-2016). Foram incluídos todos os doentes com diagnóstico confirmado de Gripe e pelo menos um internamento, acrescentando como variáveis outros diagnósticos além deste, assim como a idade, o género, dias de internamento e destino à data de alta.

Resultados: Durante o período abrangido pelo estudo, no total foram identificados 257 indivíduos a quem, após recorrerem ao Hospital, foi feito o diagnóstico de Gripe, incluindo 138 mulheres (53,7%) e 119 homens (46,3%). Dentro dessa amostra, 186 (72,4%) tiveram um diagnóstico primário de gripe associada a uma das comorbilidades sob estudo, a maioria dos quais (178 casos) especificamente com o diagnóstico de Gripe associada a Pneumonia. A taxa de óbitos foi de 3,5% (total de 9 mortes), equitativamente distribuídas pelo género, e tendo ocorrido principalmente em indivíduos de maior idade (idade média $72,56 \pm 13,71$ anos). Em termos de comorbilidades múltiplas, o grupo

primariamente diagnosticado com Gripe e Pneumonia evidenciou principalmente associações acrescidas com Doenças Cardiovasculares (35,4% dos casos), sendo que também foram identificados 4 casos de até quatro comorbilidades concomitantes (Pneumonia, DPOC, Diabetes e DCV).

Conclusão: Em conclusão, avaliou-se a prevalência de comorbilidades adicionais em doentes internados com o diagnóstico de Gripe, verificando-se que a associação que mais internamentos motivou foi com o diagnóstico “Pneumonia”; a mortalidade nestes indivíduos aumenta com a idade, sendo os óbitos principalmente devidos à Gripe com Pneumonia quando esta ocorre especificamente dentro do grupo com patologia Cardiovascular prévia.

Palavras-chave: Gripe, Influenza, Infecções Respiratórias, Síndrome Gripal, Comorbilidades, Asma, DPOC, Pneumonia

ABSTRACT

Introduction: Flu is an acute respiratory infection caused by the Influenza virus which mostly occurs as an epidemic, affecting millions of people each year. Estimates indicate that the infection may lead to pneumonia in around a million of those, resulting in hospitalizations and higher mortality. The association between infections and other chronic diseases is well documented; comorbidities have a negative impact on the usual course of flu infections and can ultimately lead to the death of the patient. The main goal of this study is to assess which comorbidities are more likely linked to the Influenza infection, aiming to describe the pathological profile of the flu patient.

Methods: A retrospective observational study was carried out at a University Hospital in Portugal during a 5-year study period (2012-2016). All patients with a confirmed diagnosis of Influenza, and at least one hospital admission, were included. The database also registered other clinical diagnosis besides the Influenza infection, as well as age, gender, number of days of admission, and destiny after hospital discharge.

Results: During the period of study, 257 individuals were diagnosed with Influenza after hospital examination, including 138 women (53,7%) and 119 men (46,3%). Of all the individuals studied, 186 (72,4%) had a primary diagnosis of Influenza and at least one of the comorbidities under assessment, most of which (178 subjects) accompanied by a Pneumonia diagnosis. The rate of mortality was calculated at 3,5% (a total of 9 deaths), equally distributed by gender, and occurring mainly in elderly individuals ($72,56 \pm 13,71$ years old). In terms of multiple comorbidities, the Influenza and Pneumonia group was associated with a higher prevalence of cardiovascular diseases (35,4% of the patients) and

a total of 4 patients had up to four concurrent comorbidities (Pneumonia, COPD, Diabetes and Cardiovascular Disease).

Conclusion: In conclusion, we analysed the prevalence of additional comorbidities in patients with an Influenza diagnosis, finding that Pneumonia was the main aggravating factor leading to the hospital admission in most cases; the rate of mortality for that group of patients increased with age, and most deaths occurred in the sub-group presenting with a triple association of Flu, Pneumonia and Cardiovascular Disease.

Keywords: Flu, Influenza, Respiratory Infections, Comorbidities, Asthma, COPD, Pneumonia

INTRODUÇÃO

A gripe é uma infeção respiratória aguda de curta duração causada pelo vírus Influenza, que se apresenta na maioria dos casos sob a forma epidémica, afetando milhões de pessoas por ano, das quais cerca de um milhão desenvolve pneumonias que podem levar à hospitalização prolongada e morte. Durante as epidemias de gripe, cerca de 5 a 15% da população é afetada por infeções respiratórias. A associação desta infeção com outras patologias tanto do foro respiratório como de outros sistemas está bem documentada, sendo que os vírus correspondem a 30 a 40% dos agentes responsáveis por exacerbações de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC).¹ A doença respiratória aguda no contexto de indivíduos com asma e DPOC surge intimamente ligada às infeções virais, das quais faz parte a gripe, e em menor número às infeções bacterianas.² Segundo o relatório da época 2016/2017 do Programa Nacional de Vigilância da Gripe, em Portugal verificou-se que, dos 127 casos reportados de gripe para este período, 75% dos doentes tinha 65 ou mais anos e 90% doença crónica subjacente, sendo a patologia cardiovascular mais frequente (63%), seguida da respiratória (53%) e diabetes (35%).³ Estas patologias vão, portanto, acrescer morbilidade através da diminuição do estado de desempenho prévio à infeção gripal, motivando um agravamento do curso habitual da doença e a ocorrência de complicações.

Este estudo reveste-se, ainda, de importância social devido ao facto de a vacinação ser um bom método de prevenção da gripe sazonal,⁴ uma vez que a generalidade dos doentes com comorbilidades deverá ter indicação para a profilaxia da infeção Influenza, algo que nem sempre é comunicado ou cumprido.

Doentes com infeção por Influenza não complicada deverão, em princípio, ter uma recuperação total sem necessitar de cuidados hospitalares; a doença não complicada tem,

habitualmente, um período de 7 dias de duração, ainda que tosse e mal-estar geral possam permanecer durante mais tempo. Em oposição, doentes nos quais a infeção contribui para um agravamento de comorbilidades pré-existentes poderão necessitar de internamento hospitalar até que a situação estabilize. Deve considerar-se que comorbilidades, não só do foro respiratório como cardíaco, entre outros, contribuem para um acréscimo de mortalidade na infeção gripal; em Portugal, durante a pandemia de gripe A(H1N1) de 2009 foram reportados 124 óbitos, sendo que as doenças crónicas respiratórias e cardíacas foram os fatores de risco mais comuns.⁵ Adicionalmente, estudos revelaram, ainda, que nenhum dos indivíduos falecidos havia sido vacinado contra a gripe, nem mesmo aqueles cujos fatores de risco deveriam tê-los indicado como de prevenção prioritária.

Este último ponto denota uma realidade corrente em Portugal e alguns outros países desenvolvidos: a vacinação não é levada a cabo num número elevado de casos, apesar de existir indicação formal para a sua aplicação. A falta de informação foi apontada como o grande motivo para a não vacinação em grupos de risco, sendo a recomendação médica o maior estímulo à prevenção; também a falta de apoios socioeconómicos, nomeadamente a ausência de participação, foi descrita como fator contra num estudo realizado na Alemanha.⁶ Os doentes apontam o incentivo médico como o mais importante na decisão de realizar a prevenção da gripe sazonal, pelo que compete aos profissionais de saúde comunicar ao doente a elevada eficácia dos planos de vacinação contra o Influenza, que em grupos de risco como doentes com asma ou DPOC atinge níveis adequados de proteção sem se associar a uma maior incidência de sintomas secundários que na população geral.⁴

Em termos de morbidade hospitalar, a infeção por Influenza apresenta períodos mais prolongados de internamento, além de nos grupos já mencionados, nos doentes para os quais se recorre primeira e erradamente a antibioterapia;² no contexto de indivíduos

com asma ou DPOC a doença respiratória aguda surge intimamente ligada a infeções virais, e em consideravelmente menor número a infeções bacterianas, o que faz do próprio seguimento e vigilância do doente um fator a ter em conta no quão prolongado é o seu internamento. Ainda assim, como seria de esperar, a sazonalidade das exacerbações fica a dever-se significativamente aos estímulos ambientais e aos alérgenos a que os indivíduos são expostos, havendo um maior ou menor papel de vírus como o Influenza consoante a localidade em causa.⁷

O objetivo principal do estudo é avaliar quais as patologias mais associadas à gripe, através da elaboração daquilo que pode ser interpretado como o perfil de comorbilidades do doente com esta infeção, num período de 5 anos, de um grande Hospital do país.

Os vírus Influenza são particularmente peculiares devido à capacidade que apresentam de se modificar de ano para ano. Dos três tipos major (A, B e C), o Influenza A é o mais notório, tendo a capacidade de rearranjar segmentos do seu genoma, o que produz estirpes distintas das anteriores e para as quais o sistema imunitário do hospedeiro pode não ter uma resposta adequada.⁸ Os Influenza B e C, por sua vez, têm um genoma íntegro, e por isso evadem a resposta imunitária pela acumulação de mutações pontuais propriamente dita. Em termos de preponderância para a espécie humana, a infeção por Influenza C considera-se trivial, enquanto que o Influenza B é suficientemente patogénico para que seja recomendada vacinação anual; já o Influenza A está maioritariamente presente em aves, por vezes alcançando uma patogenicidade suficientemente elevada para provocar pandemias na espécie humana.⁸ Em Portugal, no período de Inverno de 2016/2017, a estirpe predominante, à semelhança dos restantes países europeus, foi a do Influenza A(H3), identificado em 99,6% dos casos de gripe confirmados

laboratorialmente.³ Já de acordo com o Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe, relativamente à época em que nos encontramos (dados disponíveis até à décima semana de 2018) foram analisados 911 casos de síndrome gripal, dos quais 423 foram positivos para o vírus da gripe: 300 do tipo B, 73 do subtipo A(H1) e 50 do subtipo A(H3).

Epidemias anuais de Influenza associam-se a elevada morbidade e mortalidade; o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) estima que, em média, 40 mil pessoas morrem, anualmente, de forma prematura devido ao Influenza em países da União Europeia cobertos pelo *Vaccine European New Integrated Collaboration Efforts* (VENICE).⁹ O tempo médio de incubação para o vírus Influenza é de 2 dias, podendo variar de entre 1 a 4 dias, dependendo do indivíduo. A sintomatologia clínica também varia de doente para doente e, ainda, de acordo com a idade.¹⁰ No adulto, a síndrome gripal inclui sintomas como febre alta, arrepios, tosse seca, mialgias e mal-estar geral, enquanto na criança a febre faz-se acompanhar de otite média aguda ou sintomas do foro gastrointestinal.^{11,12} De referir que se estima que cerca de três quartos dos indivíduos infetados pelo vírus Influenza permaneça assintomático;¹³ de entre os restantes, uma percentagem irá desenvolver pneumonia vírica primária, uma patologia com mortalidade estimada de 10-20%.¹⁴

A pneumonia de etiologia vírica não é, no entanto, a mais prevalente, sendo mais comuns os casos em que ocorre sobre-infeção bacteriana após a infeção pelo Influenza. Por vezes, pode ser difícil estabelecer este padrão cronológico da doença, uma vez que o vírus tende a ser eliminado da via respiratória antes que se possa suspeitar desta etiologia.¹⁵ Considera-se que a existência de determinadas comorbilidades traz um risco acrescido para que a infeção por Influenza evolua no sentido de uma pneumonia primária ou de uma sobre-infeção e pneumonia bacteriana secundária, designadamente asma, doença cardíaca, imunossupressão, gravidez, diabetes e obesidade.¹⁶

Relativamente à associação em particular entre doença asmática e gripe, uma série de investigações encontraram ligação entre infeções virais respiratórias e a intensidade e subsequente exacerbação de asma, por mecanismo de resposta imunitária.¹⁷ A resposta inflamatória a vírus, nomeadamente ao vírus sincicial respiratório, pode predispor a uma reação inflamatória mais intensa associada com a asma, sendo que os adenovírus podem causar exacerbações da resposta imunitária em quadros de doença pulmonar obstrutiva crónica.

A evidência clínica atual é a de que infeções virais respiratórias apresentam um papel importante no que corresponde aos mecanismos de iniciação de patologia pulmonar aguda, ao mesmo tempo fundamentando, em muitos casos, o que mais tarde verificar-se-ão como efeitos crónicos duma interação inicial vírus-hospedeiro.¹⁷ A exposição a agentes infecciosos em fases precoces da vida influenciará profundamente os eventos imunes subsequentes, podendo facilitar o desenvolvimento de patologia obstrutiva crónica severa. Contudo, nem todos os vírus respiratórios induzem a mesma patologia pulmonar: vírus sincicial respiratório (RSV), rinovírus e adenovírus provocam obstrução das vias aéreas, podendo inclusivamente diminuir o FEV1;¹⁸ no caso de doentes infetados com Influenza esta relação não está presente, o que pode ser concluído de uma série de estudos que demonstram que um número relativamente baixo de casos de Influenza levou a exacerbações de asma e a bronquiolite aguda em adultos, quando comparado com a infeção por RSV ou rinovírus.¹⁹ Ainda sobre este ponto, de referir que estudos experimentais em humanos apontam para o RSV como agente causador das exacerbações mais graves,²⁰ enquanto o rinovírus parece ser o mais prevalente.²¹

Um critério aparentemente definidor, ou não, da exacerbação de asma diz respeito à presença de um alérgeno aquando da infeção viral; se tanto a infeção viral como a exposição ao alérgeno não ocorrer ao mesmo tempo, o aumento da inflamação causado

pelo vírus tem uma capacidade limitada para exacerbar a resposta alérgica.¹⁷ Esta hipótese é corroborada por um estudo em que se demonstrou um risco acrescido de admissão hospitalar por exacerbação de asma nos doentes com infeção viral e exposição alérgica concomitantes.²² Pode concluir-se que devido aos mecanismos de resposta imunitária, nomeadamente os relacionados com a produção aumentada de quimiocinas no pulmão, todas as infeções virais têm o potencial de resultar em exacerbações de asma subjacente. Isto deve-se ao facto de o excesso de quimiocinas recrutar não só células T vírus-específicas, mas também células T alérgico-específicas; as últimas irão, por sua vez, potenciar qualquer resposta alérgica que já esteja a decorrer no sistema respiratório.¹⁷

A DPOC é uma doença com elevado impacto na mortalidade e morbilidade em todo o mundo. Os doentes são, geralmente, mais velhos, com história pessoal de consumo tabágico e exibindo mecanismos respiratórios deficitários, predispondo esta população a um risco superior de infeção respiratória. À semelhança do já apontado para a asma brônquica, também as exacerbações de DPOC se podem correlacionar com a infeção vírica no geral e, em particular, com a infeção gripal. Com recurso a PCR e a RT-PCR foi possível identificar de forma consistente uma prevalência elevada de infeções virais durante as exacerbações agudas de DPOC em 22-64% dos casos.²³⁻²⁵ Caracteristicamente, o agravamento da doença pulmonar passa por uma maior dispneia e um aumento da expectoração, que descompensam um doente que até aí se encontrava estável. No caso particular das exacerbações causadas por vírus, considera-se que há um maior agravamento da função respiratória, repercutindo-se em internamentos mais prolongados.²⁶ Em termos estatísticos, as exacerbações de DPOC estão entre as causas mais comuns de emergência médica e admissão hospitalar. Uma vez mais, o rinovírus, responsável pelo que habitualmente se designa por “constipação” ou resfriado comum,

surge como o principal desestabilizador na DPOC. A relação entre esta patologia e a gripe não é, atualmente, tão bem fundamentada, sendo o vírus Influenza detetado de forma menos frequente nas exacerbações de DPOC;²⁷ ainda assim, é de salientar que a prevenção da gripe pode ter aqui um papel relevante enquanto modificador da importância deste vírus no agravamento da doença. Na realidade, estudos com doentes idosos diagnosticados com DPOC e que não foram vacinados afirmam uma taxa duas vezes superior de hospitalização durante a época de gripe quando comparado com os restantes períodos do ano.²⁸ Ainda assim, e apesar de estar bem documentada a sazonalidade destas exacerbações, mais frequentes durante os meses de Inverno, outros dados existem que revelam o papel não restritivo a uma única estação dos vírus, tendo sido responsáveis por agravamentos da DPOC ao longo de todas as estações.²⁹

Um outro grupo de doentes com períodos prolongados de internamento, em parte devidos à infeção gripal, é o que apresenta co-infeção bacteriana e, conseqüentemente, pneumonia. Os quadros de gripe mais grave podem dever-se a sobre-infeções por bactérias, com destaque para os Gram positivos: *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*.³⁰ Durante a pandemia de Influenza A(H1N1) de 2009, 25-50% dos doentes hospitalizados apresentavam infeção bacteriana concomitante.³¹ A infeção por Influenza facilita infeções bacterianas secundárias através da desregulação tanto de mecanismos imunitários inatos como adquiridos, sendo que a vulnerabilidade a estas sobre-infeções tem um pico máximo uma semana após a infeção viral.³⁰ A explicação encontrada para este facto prende-se com a depleção dos macrófagos residentes nos alvéolos durante a infeção por Influenza, que condiciona uma maior suscetibilidade a infeções bacterianas posteriores. Além deste, existem vários mecanismos atualmente em estudo que procuram explicar de que forma a infeção viral modifica o sistema imunitário, com destaque para o

seu papel na alteração da função dos fagócitos,³² bem como para a reação cruzada entre interferões induzidos pelo vírus com as defesas antibacterianas normais do organismo.³³

Este grupo de doentes, ao contrário dos indivíduos em que a infeção viral decorre dentro da normalidade e resolve em alguns dias, apresenta maior probabilidade de períodos prolongados de internamento hospitalar, maior necessidade de internamento em Unidades de Cuidados Intensivos e de ventilação mecanicamente assistida por falência respiratória e, por último, maior risco de morte.³⁴

Além dos diferentes grupos de doentes já mencionados, há que referir que não só aqueles com algum tipo de patologia do foro respiratório podem apresentar um agravamento e maior morbidade após uma infeção viral. De entre as condições que acarretam maior risco clínico fazem parte a Diabetes, a terapêutica de substituição renal crónica, a Trissomia 21, o tratamento com quimioterapia, a Fibrose Quística e patologias do interstício pulmonar sob terapêutica imunossupressora, bem como a transplantação de órgãos sólidos ou de células precursoras hematopoiéticas.

A identificação da população com maior risco de morbidade e mortalidade após uma infeção gripal apresenta particular importância se tivermos em conta que a forma mais eficaz de prevenir a doença e as suas complicações reside na vacinação desses mesmos indivíduos e dos seus contactos pessoais, ainda antes de aumentar a circulação do Influenza.³⁵ De acordo com as normas em vigor em Portugal, a vacina está disponível, de forma gratuita, nos centros de saúde para alguns destes grupos de risco, sendo que indivíduos não abrangidos por este contingente a podem adquirir nas farmácias, sob prescrição médica e beneficiando de comparticipação de 37%. Com estas medidas, pretende-se salvaguardar a saúde dos que poderão ser mais lesados pela infeção; de facto, a vacinação anual é recomendada para doentes crónicos em vários países desenvolvidos.^{1,36}

Apesar de a recomendação ser consensual, e de após vários ensaios clínicos se concluir que a vacinação anual contra o Influenza se associa a uma redução da mortalidade e do risco de hospitalização por patologia cardíaca ou cerebrovascular, além de uma redução dos casos de pneumonia e gripe em particular na população idosa,^{37,38} nem sempre as recomendações internacionais são seguidas. O indicador primário de um programa de vacinação bem-sucedido é a cobertura de grupo, ou seja, a proporção de populações-alvo específicas que foram vacinadas.³⁹ Em Dezembro de 2009, o Conselho Europeu recomendou que a cobertura da vacinação anti-Influenza em países da União Europeia alcançasse os 75% para todos os grupos de risco durante a época de gripe. De acordo com uma sondagem europeia realizada em 2011, Portugal tinha nesse ano alcançado uma cobertura de cerca de 50% para indivíduos idosos, embora de apenas 29% para os grupos considerados de risco.³⁹ Lamentavelmente, relatórios nacionais para a época de 2016/2017 apontam para um excesso de mortalidade por todas as causas após infeção gripal em Portugal, essencialmente no grupo dos indivíduos mais fragilizados e com idade acima do 65 anos.³

Os profissionais de saúde têm um papel fundamental na disseminação das práticas de saúde no que se refere em particular à prevenção da gripe. A recomendação médica permanece o maior estímulo à vacinação, sendo que a recusa em vacinar-se é maioritariamente atribuída a questões de dificuldade financeira.⁴⁰ Algumas questões, como a eventualidade de a corticoterapia inalatória crónica poder interferir com a resposta imunitária à vacina foram refutadas, sendo a vacinação bem tolerada tanto por doentes com o diagnóstico de DPOC como por asmáticos e atingindo níveis adequados de proteção.^{4,41}

MÉTODOS

Amostra

Foi realizado um estudo retrospectivo observacional num grande hospital da Região Centro de Portugal. Incluiu todos os doentes diagnosticados com Gripe nos Serviços de Pneumologia, Medicina Interna e Doenças Infecciosas num período de 5 anos (2012-2016) e pelo menos um registo de internamento nesse período. Os casos, totalmente anonimizados, foram identificados através da base de dados informatizada de doentes hospitalares.

Recolha de Dados

As variáveis analisadas foram obtidas através do registo informatizado de cada um dos doentes com o diagnóstico de gripe, podendo este ser primário ou não. As diferentes codificações referentes a outras patologias foram incluídas na construção da base de dados, sendo posteriormente agrupadas consoante 5 grandes grupos de comorbilidades a considerar: Gripe com Pneumonia, Gripe com Asma, Gripe com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, Gripe com Diabetes e Gripe com Doença Cardiovascular. Outros dados recolhidos incluem Género, Idade, Data de Admissão e de Alta e ainda Destino após a Alta.

Análise Estatística

A análise descritiva apresenta-se em termos de frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas, e em termos de média \pm desvio-padrão ou de mediana e amplitude inter-quartil (AIQ) para as variáveis quantitativas, de acordo com o facto de

estas se aproximarem de uma distribuição normal ou não, tendo este facto sido averiguado pelo teste de Shapiro-Wilk.

A análise de possíveis associações entre variáveis qualitativas foi feita com recurso ao teste do Qui-quadrado, ou ao teste exato de Fisher sempre que os pressupostos do primeiro não eram cumpridos. De forma equivalente, a análise de diferenças entre grupos quando a variável dependente era quantitativa foi realizada através do teste t-Student para amostras independentes; alternativamente, em casos de falha de ajustamento a uma distribuição normal ou pelo menos simétrica, aplicou-se o teste de Mann-Whitney.

A análise recorreu à aplicação SPSS, versão 23, e interpretada ao nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Caracterização da Amostra

A amostra foi constituída por 257 indivíduos que recorreram aos HUC tendo sido admitidos nos serviços de Pneumologia, Doenças Infecciosas e Medicina Interna entre os anos de 2012 e 2016, correspondendo à totalidade de doentes com pelo menos um diagnóstico de Gripe. A idade destes indivíduos variava entre os 19 e os 96 anos (média \pm dp: $54,64 \pm 17,27$), tendo o total de dias de internamento variado entre os 0 e os 108 dias (média \pm dp: $12,07 \pm 16,26$). A maioria dos indivíduos (209 casos, 81,3%) esteve internado apenas uma vez, conforme se observa na Tabela 1. A distribuição por género era quase equitativa (138 mulheres, 53,7%, e 119 homens, 46,3%), não existindo associação entre o número de internamentos e este parâmetro (Teste exato de Fisher: $p = 0,196$); por outro lado, houve sim uma diferença estatisticamente significativa no tempo de internamento segundo o género (teste de Mann-Whitney: $p = 0,031$). A idade foi semelhante em ambos os géneros (teste t-Student: $p = 0,571$).

Tabela 1: N° de internamentos e tempo total de internamento (Total e por género)

<i>N° de internamentos</i>	<i>Total (%)</i>	<i>Homens (%)</i>	<i>Mulheres (%)</i>
1	209 (81,3%)	95 (79,8%)	114 (82,6%)
2	31 (12,1%)	16 (13,4%)	15 (10,9%)
3	14 (5,4%)	5 (4,2%)	9 (6,5%)
4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
5	3 (1,2%)	3 (1,2%)	0 (0,0%)
<i>Tempo de internamento</i>			
<i>média \pm dp</i>	$12,07 \pm 16,26$	$12,46 \pm 16,59$	$11,74 \pm 16,02$
<i>mediana [AIQ]</i>	7 [5 – 11]	7 [5 – 13]	6 [5 – 10]

Dos 257 casos analisados, foi feito o diagnóstico primário de gripe associada a pelo menos uma das comorbilidades estatisticamente relevantes em 186 (72,4%), sendo a distribuição por diagnóstico primário apresentada na Tabela 2. Não existe associação entre o diagnóstico primário e o género (teste exato de Fisher: $p = 0,408$) ou o facto de o diagnóstico primário ser ou não de gripe e o género; por outras palavras, a prevalência do diagnóstico primário como sendo de gripe é independente do género (teste exato de Fisher: $p = 0,430$).

Tabela 2: Diagnóstico Primário

<i>Diagnóstico primário</i>	<i>Total (%)</i>	<i>Homens (%)</i>	<i>Mulheres (%)</i>
<i>Gripe com Pneumonia</i>	178 (69,3%)	82 (68,9%)	96 (69,6%)
<i>Gripe com Asma</i>	4 (1,6%)	1 (0,8%)	3 (2,2%)
<i>Gripe com DPOC</i>	2 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,7%)
<i>Gripe com Diabetes</i>	1 (0,4%)	1 (0,8%)	0 (0%)
<i>Gripe com DCV</i>	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (0,7%)
<i>Outro</i>	71 (27,6%)	34 (28,6%)	27 (26,8%)

Os 71 casos em que o diagnóstico primário é referido como “Outro” podem ser subdivididos em dois grupos: um grupo de 26 casos em que o diagnóstico primário é o de Gripe não associada a nenhuma das comorbilidades consideradas relevantes para o estudo; e um grupo de 45 casos em que foi feito o diagnóstico secundário (segundo ou seguintes) de Gripe quando o diagnóstico primário era outro.

O tipo de admissão foi, normalmente, não programada (250 dos 257 casos), sendo a proporção de internamentos programados ou não semelhante em homens e em mulheres (teste exato de Fisher: $p = 0,580$), conforme se observa na Tabela 3; no entanto, existe uma diferença estatisticamente significativa (teste t-Student: $p = 0,010$) na idade média dos indivíduos com internamento programado ($46,71 \pm 5,99$ anos) relativamente à idade média daqueles com internamento não programado ($54,46 \pm 17,44$ anos), embora o número total de dias de internamento consoante o tipo de admissão tenha sido semelhante (teste de Mann-Whitney: $p = 0,994$).

Tabela 3: Tipo de admissão

<i>Tipo de admissão</i>	<i>Total (%)</i>	<i>Homens (%)</i>	<i>Mulheres (%)</i>
<i>Programada</i>	7 (2,7%)	3 (2,5%)	4 (2,9%)
<i>Não programada</i>	250 (97,3%)	116 (97,5%)	134 (97,1%)

A taxa de óbitos foi de 3,5% (9 dos 257 casos), estando esta proporção equitativamente distribuída pelos dois géneros (teste exato de Fisher: $p = 0,408$), conforme se observa na Tabela 4; contudo, pode observar-se que os óbitos ocorrem normalmente em indivíduos mais idosos (idade média nos vivos: $53,99 \pm 17,06$ anos; idade média nos óbitos: $72,56 \pm 13,71$ anos), com diferença estatisticamente significativa na idade média dos dois grupos (teste t-Student: $p = 0,001$), ainda que o tempo de internamento seja semelhante entre ambos (teste de Mann-Whitney: $p = 0,947$).

Tabela 4: Óbitos

<i>Óbitos</i>	<i>Total (%)</i>	<i>Homens (%)</i>	<i>Mulheres (%)</i>
<i>Não</i>	248 (96,5%)	114 (95,8%)	134 (97,1%)
<i>Sim</i>	9 (3,5%)	5 (4,2%)	4 (2,9%)

Períodos de Internamento consoante o grupo de comorbilidades

O tempo médio de internamento em todos os doentes internados nos serviços descritos anteriormente, entre os anos de 2012 e 2016, foi de $12,07 \pm 16,26$ dias, variando entre os 0 e os 108 dias; o tempo mediano de internamento foi de 7 dias, sendo que metade dos doentes estiveram internados entre 5 e 11 dias. Este facto mostra um claro enviesamento à direita do tempo de internamento, conforme se pode observar na Figura 1, com pelo menos 41 *outliers* relativamente ao tempo de internamento, sendo que 86% dos doentes estiveram internados até 20 dias.

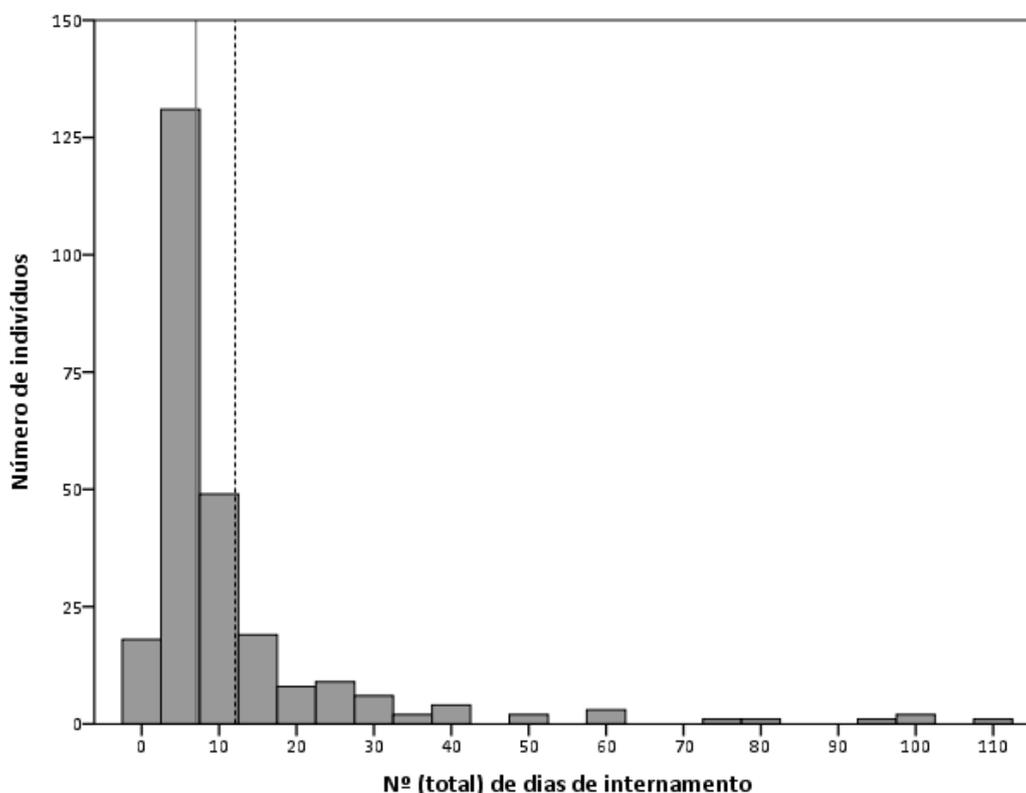


Figura 1 – Histograma do tempo de internamento nos doentes internados com diagnóstico de Gripe nos serviços de Pneumologia, Doenças Infecciosas e Medicina Interna entre os anos de 2012 e 2016. A linha vertical a cheio indica o tempo mediano de internamento (7 dias) e a linha vertical tracejada indica o tempo médio de internamento (12,07 dias).

O tempo médio de internamento dos indivíduos com diagnóstico primário de gripe foi de $13,2 \pm 17,0$ dias, enquanto que o tempo médio de internamento nos restantes diagnósticos foi de $9,1 \pm 13,7$ dias. Em ambos os casos, não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre o tempo médio de internamento de cada um destes grupos e o tempo médio de internamento global de 12,07 dias (respetivamente, $p = 0,360$ e $p = 0,071$, pelo teste t-Student).

Por outro lado, o tempo mediano de internamento nos indivíduos cujo diagnóstico primário era de gripe foi de 7 dias (AIQ: 5 – 13), enquanto que o tempo mediano de internamento foi de 6 dias (AIQ: 5 – 8) nos restantes casos internados com outro diagnóstico.

Estima-se que o tempo mediano de internamento dos doentes cujo diagnóstico primário é de gripe seja entre 0 a 3 dias superior ao daqueles com outro diagnóstico primário, com 95% de confiança (estimativa de Hodges-Lehmann), sendo a diferença estatisticamente significativa (teste de Wilcoxon: $p = 0,030$). Observou-se que o tempo mediano de internamento dos indivíduos cujo diagnóstico primário não era de gripe foi de 6 dias, enquanto que o tempo mediano de internamento nos doentes diagnosticados primariamente com gripe foi de 7 dias (Figura 2).

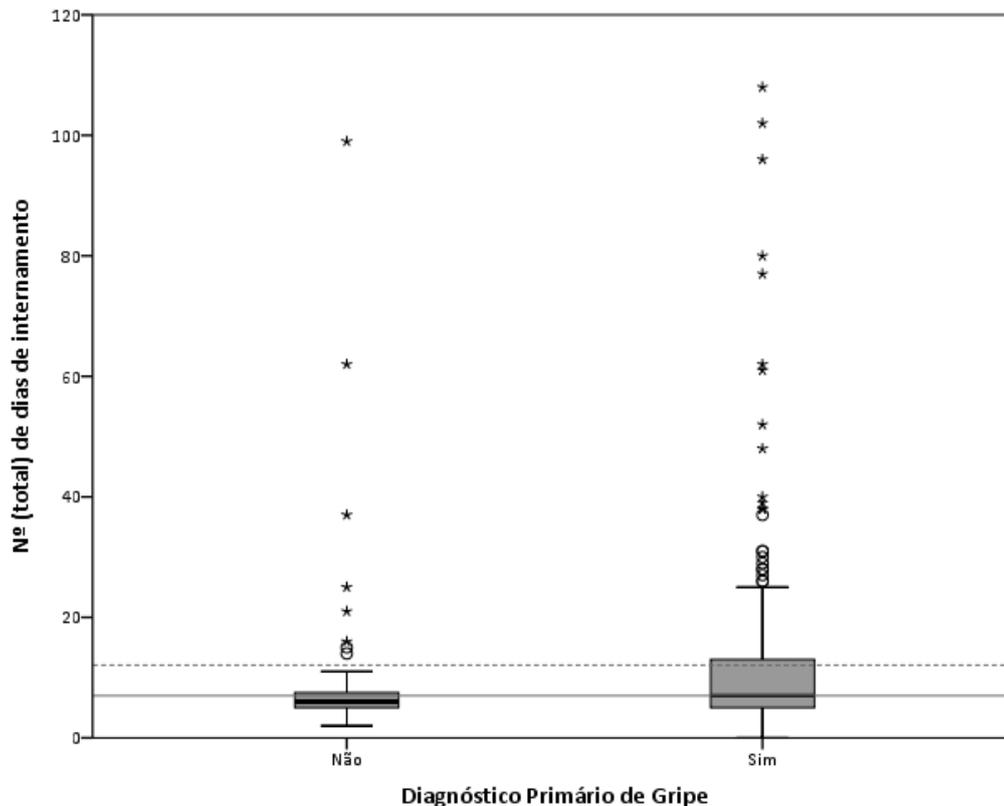


Figura 2 – Diagrama de extremos e quartis do tempo de internamento nos doentes que recorreram aos serviços de Pneumologia, Doenças Infecciosas e Medicina Interna entre os anos de 2012 e 2016 consoante o diagnóstico primário. A linha horizontal a cheio indica o tempo mediano de internamento (7 dias) e a linha horizontal tracejada indica o tempo médio de internamento (12,07 dias).

Por outro lado, observou-se que o tempo de internamento mediano foi de 7 dias para os 178 doentes cujo diagnóstico primário foi de Gripe com Pneumonia (média: 13,4 ± 17,3 dias), de 6,5 dias para os 4 doentes de Gripe com Asma (média: 6,0 ± 17,3 dias), de 8 dias para os 2 doentes de Gripe com DPOC (média: 8,5 ± 3,5 dias), tendo o único doente de Gripe com Diabetes estado internado durante 22 dias (no total) e o único doente de Gripe com DCV estado internado durante 3 dias; os 71 doentes cujo diagnóstico primário era outro que não gripe associada a estas comorbilidades tiveram um tempo mediano de internamento de 6 dias (média: 9,1 ± 13,7 dias), conforme se pode observar na Figura 3. O tempo médio de internamento dos doentes com Gripe e Pneumonia foi semelhante ao tempo total de internamento global (teste t-Student: p = 0,294). Nos

restantes diagnósticos de gripe, o número de casos é insuficiente para a realização de um teste estatístico. Quanto aos outros diagnósticos primários, parece haver uma tendência para que o tempo médio de internamento seja inferior ao tempo de internamento global (teste t-Student: $p = 0,071$).

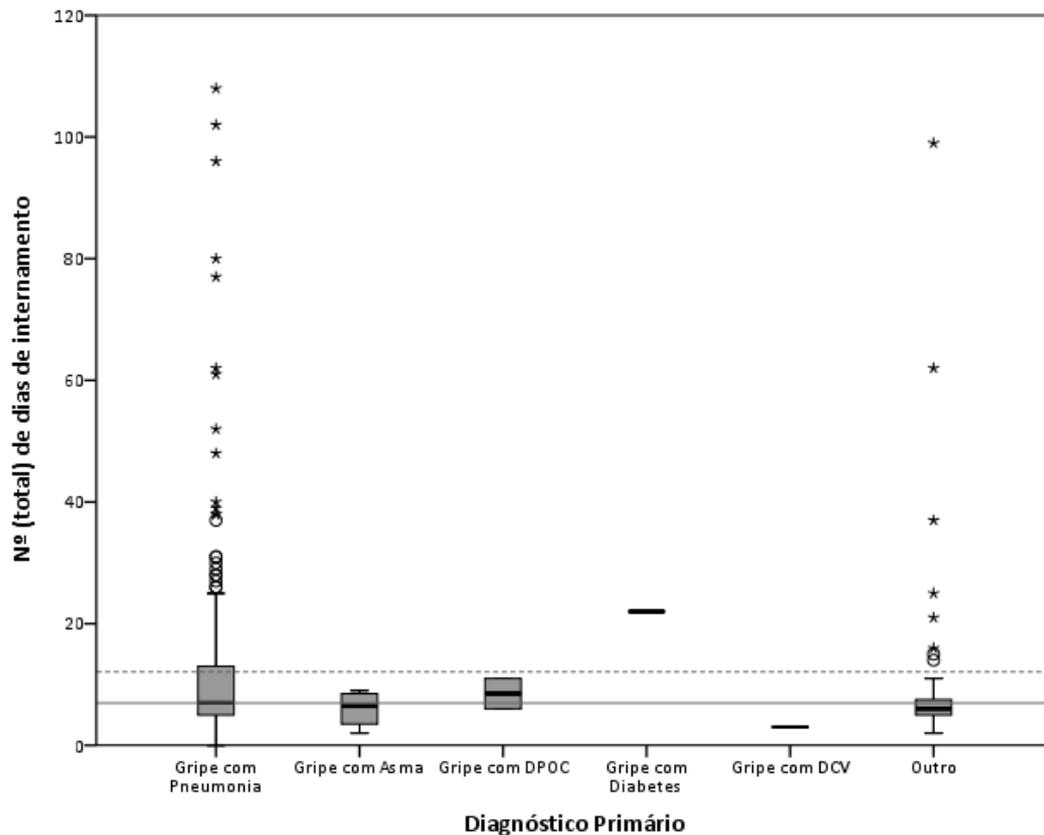


Figura 3 – Diagrama de extremos e quartis do tempo de internamento nos doentes que recorreram aos serviços de Pneumologia, Doenças Infecciosas e Medicina Interna entre os anos de 2012 e 2016 consoante o diagnóstico primário. A linha horizontal a cheio indica o tempo mediano de internamento (7 dias) e a linha horizontal tracejada indica o tempo médio de internamento (12,07 dias).

Destino após a Alta

Na Tabela 5 é possível observar a taxa de óbitos verificada nos doentes abrangidos, assim como a taxa de óbitos estimada, com 95% de confiança, quer para a totalidade dos indivíduos, quer considerando o género, número de internamentos, e tipo de admissão.

Tabela 5: Óbitos

<i>Óbitos</i>		<i>n (%)</i>	<i>IC95%</i>	<i>p</i>
<i>Total</i>		9/257(3,5%)	1,25% - 5,75%	.
<i>Género</i>	Homens	5/119 (4,2%)	0,6% - 7,81%	0,737
	Mulheres	4/138 (2,9%)	0,1% - 5,7%	
<i>Internamentos</i>	1	3/209 (1,44%)	0,00% - 3,05%	0,003
	2	4/31 (12,9%)	1,1% - 24,7%	
	3	2/14 (14,29%)	0,00% - 32,62%	
	4	0/0 (0%)	-	
	5	0/3 (0%)	-	
<i>DDX Primário</i>	Gripe	9/186 (4,84%)	1,75% - 7,92%	-
	Outro	0/71 (0%)	-	
<i>Admissão</i>	Programada	0/7 (0%)	-	.
	Não Programada	9/250 (3,6%)	1,29% - 5,91%	

1. Óbitos e género

Não existe diferença estatisticamente significativa na taxa de óbitos relativamente ao género, conforme se observa na Tabela 5 ($p = 0,737$). Com 95% de confiança, a taxa esperada de óbitos no género masculino varia entre 0,6% e 7,81%, e no género feminino está entre os 0,1% e os 5,7%, na população considerada.

2. Óbitos e idade

Existe diferença estatisticamente significativa na idade média dos indivíduos que morrem, relativamente aos que sobrevivem (teste t-Student: $p = 0,001$), sendo os primeiros mais idosos (73 ± 14 anos) dos que os segundos (54 ± 17 anos).

3. Óbitos e internamentos

Existe uma associação estatisticamente significativa entre o número de internamentos e a ocorrência de óbito (teste χ^2 : $p = 0,003$), sendo o óbito mais estatisticamente frequente quando o doente tem 2 ou 3 internamentos, do que quando é internado apenas uma vez.

Não se encontra, porém, diferença estatisticamente significativa no tempo total de internamento entre os casos em que ocorre ou não ocorre o óbito (teste de Mann-Whitney: $p = 0,947$). O tempo mediano de internamento é de 7 dias tanto para os doentes em que ocorre o óbito (50% internados entre 4 e 17 dias) como para os doentes em que este não se verifica, ainda que o tempo de internamento seja inferior (entre 5 e 11 dias) para metade dos indivíduos que sobrevivem.

4. Óbitos e Diagnóstico Primário

Não é possível averiguar acerca de uma eventual associação entre a ocorrência de óbito e o facto do diagnóstico primário ser de gripe, dado que não ocorreram óbitos quando o diagnóstico primário foi outro. Deve, contudo, realçar-se que dos 186 casos em que o diagnóstico primário foi gripe, 178 correspondiam a casos de gripe com pneumonia (95,7%), e que dos 9 casos em que ocorreu óbito, 8 casos (88,9%) eram casos de gripe com pneumonia, tendo o caso remanescente sido internado com diagnóstico primário de gripe com doença cardiovascular, e não tendo ocorrido óbitos nas restantes situações, conforme se observa na Tabela 6.

Tabela 6: Óbitos por diagnóstico primário de gripe

<i>Óbitos</i>		<i>n (%)</i>	<i>IC95%</i>
<i>Total</i>		9/186 (4,8%)	1,75% - 7,92%
<i>Gripe +</i>	Pneumonia	8/178 (4,5%)	1,45% - 7,54%
	Asma	0/4 (0%)	-
	DPOC	0/2 (0%)	-
	Diabetes	0/1 (0%)	-
	DCV	1/1 (100%)	-

A taxa de óbito observada nos casos em que o diagnóstico principal foi de gripe foi de 4,8%, estimando-se, com 95% de confiança, que esta esteja entre 1,75% e 7,92% na população de doentes cujo diagnóstico primário é de gripe. Quando o internamento foi por Gripe com Pneumonia, a taxa estimada de óbito variou entre os 1,45% e os 7,54%, com 95% de confiança.

5. Óbitos e Tipo de admissão

Observou-se que todos os óbitos ocorreram em situações de admissão não programada, não se podendo tirar conclusões específicas acerca de uma eventual associação entre a ocorrência de óbitos e o tipo de admissão, dado que não ocorreram óbitos em admissões programadas.

Na figura seguinte é possível observar a taxa de óbitos estimada para a população, com 95% de confiança, de acordo com o género, número de internamentos, diagnóstico primário e tipo de admissão.

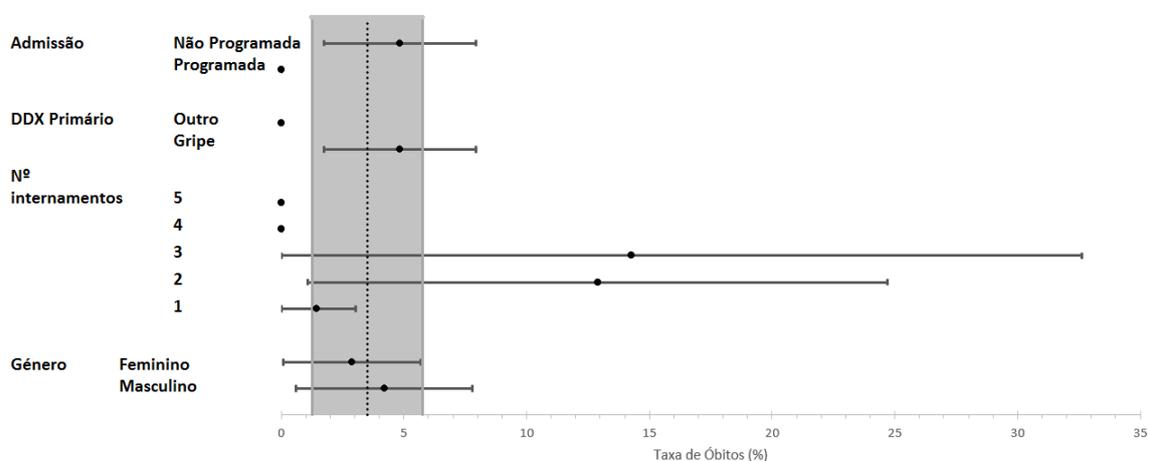


Figura 4 – Taxa de óbitos por género, nº de internamentos, diagnóstico primário e tipo de admissão (percentagem observada e intervalo de confiança a 95%). A região sombreada representa o intervalo de confiança a 95% para a taxa de óbitos global, onde a linha tracejada central representa a taxa de óbitos global observada.

Multi-comorbilidades no grupo estatístico de maior dimensão

Na Tabela 7 está identificado o número de doentes pertencentes à sub-amostra de 178 indivíduos primariamente inseridos no grupo estatístico de Gripe com Pneumonia cujos diagnósticos alternativos os enquadram em pelo menos um dos restantes grupos predefinidos. Verificaram-se duas comorbilidades distintas em 84 doentes, sendo que destes, o grupo mais prevalente foi o da associação com Doenças Cardiovasculares (63 casos, correspondendo a 35,4% da sub-amostra), do qual fizeram parte 4 óbitos. Por sua vez, dentro do total de doentes com três comorbilidades distintas (28 casos), a associação mais prevalente foi entre Pneumonia, Diabetes e Doença Cardiovascular (11,2% da amostra). Por fim, de referir que em 4 doentes existiu uma associação múltipla de quatro comorbilidades (Pneumonia, DPOC, Diabetes e Doença Cardiovascular).

Tabela 7: Número de internados, dentro daqueles inseridos no grupo diagnóstico de Gripe com Pneumonia, com outras comorbilidades associadas conjuntamente

	N (%)	Óbitos
<i>GRIPE + PNEUM</i>	62 (34,8%)	4 (6,5%)
<i>GRIPE + PNEUM + ASMA</i>	10 (5,6%)	-
<i>GRIPE + PNEUM + DPOC</i>	4 (2,2%)	-
<i>GRIPE + PNEUM + DM</i>	7 (3,9%)	-
<i>GRIPE + PNEUM + DCV</i>	63 (35,4%)	4 (6,3%)
<i>GRIPE + PNEUM + ASMA + DPOC</i>	-	-
<i>GRIPE + PNEUM + ASMA + DM</i>	-	-
<i>GRIPE + PNEUM + ASMA + DCV</i>	2 (1,1%)	-
<i>GRIPE + PNEUM + DPOC + DM</i>	-	-
<i>GRIPE + PNEUM + DPOC + DCV</i>	6 (3,4%)	-
<i>GRIPE + PNEUM + DM + DCV</i>	20 (11,2%)	-
<i>GRIPE + PNEUM + ASMA + DPOC + DM</i>	-	-
<i>GRIPE + PNEUM + ASMA + DPOC + DCV</i>	-	-
<i>GRIPE + PNEUM + DPOC + DM + DCV</i>	4 (2,2%)	-
<i>GRIPE + PNEUM + ASMA + DPOC + DM + DCV</i>	-	-
<i>TOTAL</i>	178	8

DISCUSSÃO

Este estudo permitiu identificar que a principal causa de internamento devido a Gripe, para o contexto da população que recorreu ao Hospital Central em estudo, no período de 2012 a 2016, foi a associação com Pneumonia, sendo que a conjugação dos dois padrões de doença não exclui a presença de uma segunda, terceira ou mesmo quarta comorbilidade.

Do total de 257 casos diagnosticados nos 5 anos sob estudo, 186 foram registados como tendo um diagnóstico primário de Gripe associada a pelo menos uma das comorbilidades consideradas relevantes (72,4%); adicionando a estes os 26 casos de diagnóstico primário de gripe associada a outras comorbilidades, é possível concluir que o motivo de internamento, para a vasta maioria dos casos (212 no total), foi a infeção gripal. Uma vez que a gripe, por si só, não constitui em geral um motivo suficientemente significativo para que o doente seja admitido em internamento hospitalar, esta decisão terá tido por base a existência de um quadro agravado por outras patologias, acrescentando morbilidade a cada situação em particular. Desta forma, identificaram-se cinco grupos *major* de comorbilidades associadas à gripe, sendo a Pneumonia, tal como esperado, a comorbilidade mais prevalente na população em estudo (178 casos, 69,3% da amostra).^{14,30,31} Esta taxa de prevalência vai de encontro a outros trabalhos, nomeadamente um estudo de 4 anos realizado em Espanha, que obteve taxas de admissão hospitalar de 70% devido a Pneumonia após infeção gripal entre 2000 e 2004.⁴² Dados de outros países, por sua vez, apesar de confirmarem que a Pneumonia é comum em doentes internados com Gripe, apontam para uma relação significativamente inferior, da ordem dos 29% de prevalência.³⁴ As outras associações foram muito menos prevalentes, seguindo-se Asma (4 casos), DPOC (2 casos), e Diabetes ou Doença Cardiovascular (cada uma com 1 casos, respetivamente). É importante que se tenha em conta que esta

subdivisão dos grupos de morbidade, ainda que não seja arbitrária, tem a consequência de subvalorizar a importância para o agravamento do quadro gripal das patologias que não a Pneumonia. Isto deve-se ao facto de a Asma, DPOC, Diabetes e Doenças Cardiovasculares poderem não apenas condicionar por si só um agravamento da gripe, como também motivar uma maior incidência de sobre-infeção bacteriana, ou seja, Gripe com Pneumonia.¹⁶ Tal facto é visível após se caracterizar esse subgrupo em específico quanto a multi-comorbilidades, verificando-se que, dos 178 indivíduos, 84 apresentavam, além de Pneumonia, pelo menos mais uma comorbilidade, de entre as quais as DCV foram mais prevalentes (63 casos). Além destas, houve associação adicional com todos os outros grupos de patologia considerados, existindo também até duas ou três comorbilidades concomitantes em determinados indivíduos. O grupo mais significativo dos que apresentavam duas comorbilidades associadas à gripe foi o da Pneumonia com Diabetes e Doença Cardiovascular; já no caso dos quatro indivíduos com mais três comorbilidades, a associação foi entre estas três e, adicionalmente, DPOC.

Relativamente aos períodos de internamento, verificou-se que 86% dos doentes estiveram internados até 20 dias, sendo o tempo médio de internamentos com diagnóstico primário de gripe de 13 ± 17 dias, refletindo, portanto, uma duplicação do tempo médio encontrado na generalidade dos quadros de síndrome gripal (7 dias). Não existiram diferenças significativas no tempo de internamento mediano entre os grupos major de comorbilidades considerados, salvo o doente inserido no grupo de Gripe com Diabetes, que totalizou 22 dias de internamento. Ainda assim, a média de dias de internamento foi superior para o grupo da Gripe com Pneumonia ($13,4 \pm 17,4$ dias), o que está de acordo com a literatura existente.³⁴ Importa referir que, para o desenho deste estudo, não foi possível diferenciar concretamente os internamentos motivados pela gripe (com agravamento do quadro por patologias concomitantes) daqueles que, depois de já

internados por outros motivos, foram infetados com o vírus da gripe, o que contribui para o enviesamento deste dado estatístico. Apesar de se poder tentar correlacionar a evidência de um diagnóstico “não primário” com a infeção já ocorrida em meio hospitalar, estes dados não estão necessariamente ligados, uma vez que não dispomos da cronologia completa de eventos que motivou desde um segundo até a um eventual décimo diagnóstico adicional. Ainda assim, os 45 casos em que a gripe surge como diagnóstico posterior ao primário poderão ser interpretados como tratando-se de doentes previamente internados por outra patologia em que, mais tarde, ocorreu infeção gripal, um dado que, a confirmar-se, se correlaciona com uma duração de internamento e morbidade distintos; de acordo com um estudo realizado nos Estados Unidos entre 2010 e 2011, síndromes gripais com início intra-hospitalar significaram internamentos mais longos, assim como um aumento da necessidade de Cuidados Intensivos e, conseqüentemente, uma maior taxa de mortalidade.⁴³ No caso do nosso estudo em concreto, não foi possível aprofundar estes dados devido às características com que foi elaborada a base de dados, através do registo clínico informatizado e não por acompanhamento individual dos diferentes casos.

Em termos de mortalidade associada, verificou-se uma taxa de óbito de 3,5%, equivalendo a um total de 9 mortes. Apesar de não existir associação entre a mortalidade e o género, existiram diferenças estatísticas relativamente à idade dos falecidos, que apresentavam uma média de idade mais alta do que os sobreviventes (73 ± 14 anos no primeiro grupo *versus* 54 ± 17 anos no segundo), o que vai de encontro a outros estudos, nomeadamente realizados em Inglaterra, que determinaram que a maioria das mortes hospitalares atribuíveis à infeção por Influenza ocorreu na faixa etária dos idosos com mais de 65 anos.⁴⁴ Por outro lado, o óbito foi também mais frequente quando o doente apresenta história prévia de 2 ou 3 internamentos, quando comparado com doentes internados apenas uma vez. Das 9 mortes relatadas, importa referir que 8 se incluíram no

grupo da Gripe com Pneumonia, e a restante no grupo da Gripe com DCV.^{3,5} Notavelmente, após a caracterização do subgrupo das Pneumonias em particular, demonstrou-se que metade dos óbitos ocorreu em doentes com Doenças Cardiovasculares associadas, além da Pneumonia, constituindo estas comorbilidades a principal causa de mortalidade para este estudo. Além de bem estabelecida por outros estudos, a relação entre a infeção gripal grave e as Doenças Cardiovasculares é sinérgica, no sentido em que tanto se verifica um acréscimo de morbilidade à própria infeção, com os períodos de internamento a serem prolongados mesmo naqueles que acabam por receber alta para o domicílio, como a própria infeção é responsável por agravar a debilidade cardiovascular dos doentes, algo que pode estar por detrás das taxas de mortalidade mais altas observadas.⁴⁵ É de realçar que a decisão de considerar a Pneumonia como uma comorbilidade equiparável aos restantes grupos não é isenta de desvantagens, visto que tão facilmente este tipo de sobre-infeção no contexto de gripe pode ser interpretado como uma consequência das comorbilidades crónicas propriamente ditas e, portanto, não exatamente um grupo mutuamente exclusivo, mas sim um indicador de maior gravidade.

Este estudo tem algumas limitações. Sendo um estudo retrospectivo, os dados recolhidos estão dependentes da qualidade dos registos clínicos. De forma acrescida, o internamento devido a infeção gripal não é naturalmente exclusivo do serviço de Pneumologia, pelo que o estudo obrigou ao requerimento de dados de outros serviços hospitalares, nomeadamente Doenças Infecciosas e Medicina Interna, podendo haver diferenças na determinação diagnóstica, tanto inicial como subsequentes. Este dado é importante também para o que diz respeito à obtenção de informações adicionais não anonimizadas, que podem não constar nos processos eletrónicos e que, por esse facto, dificultam a sua consulta pela necessidade de maior articulação entre serviços. Este estudo não analisa a causa de morte dos doentes, podendo esta associar-se a múltiplas

comorbilidades distintas além da descompensação respiratória após um quadro de infecção gripal. Também o facto de o diagnóstico de gripe, isoladamente, não ser um critério suficientemente grave para levar sistematicamente ao internamento, faz com que não haja uma população “controlo”, não sendo possível tirar conclusões quanto à prevalência dos quadros graves comparativamente a todas as infeções reportadas quer nos Serviços de Urgência, quer nos Centros de Saúde ou Unidades Privadas. Além disso, mesmo a preponderância das comorbilidades sob estudo pode não ser exata, uma vez que apenas se teve conhecimento dos casos que motivaram o internamento, o que não significa que todos os doentes com patologia crónica subjacente e manifestando uma síndrome gripal tenham sido internados. Finalmente, pelas limitações quanto aos dados recolhidos para cada doente, alguns fatores de relevo não foram contabilizados na caracterização do perfil de comorbilidades, nomeadamente o estatuto de fumador ou não fumador, assim como o estadio de gravidade de cada um dos diagnósticos *major* reconhecidos; no caso em concreto do grupo de Doenças Cardiovasculares, a junção de múltiplos diagnósticos levou a que alguns deles não se equiparassem a outros em termos de preponderância para o aumento de morbilidade (é inegável a diferença entre um diagnóstico de Insuficiência Cardíaca e Hipertensão Essencial Benigna no que se refere a gravidade). Apesar destas limitações, o nosso estudo inclui um número bastante significativo de doentes, analisados de forma detalhada relativamente aos parâmetros que nos propusemos avaliar. No futuro, seria interessante realizar um estudo de natureza prospetiva, de forma a que fossem colhidos todos os dados necessários, de todos os doentes, por um período longo de seguimento, de maneira a garantir uma melhor caracterização das comorbilidades acompanhantes da infecção gripal.

CONCLUSÃO

Neste estudo, avaliou-se a prevalência de comorbidades adicionais numa base de dados de 5 anos composta por doentes internados com diagnóstico de Gripe, verificando-se que a associação que mais internamentos motivou foi com a Pneumonia. Apesar de não se terem demonstrado diferenças significativas nos períodos de internamento entre diferentes comorbidades, nem preponderância de género, verificou-se que a mortalidade nestes indivíduos aumenta com a idade, sendo os óbitos principalmente devidos à Gripe com Pneumonia que ocorre em indivíduos previamente diagnosticados com patologia Cardiovascular. Além disso, ficou demonstrada uma diferença significativa entre a duração dos períodos de internamento de qualquer dos grupos de comorbidades considerados quando comparados com o período de doença comumente aceite como habitual na infeção gripal, notando a preponderância da patologia crónica como condicionante do desempenho do sistema imune nestes doentes.

Apesar da natureza retrospectiva do estudo, a amostra permite tirar conclusões quanto às patologias que, na maioria das vezes, motivam internamentos pós-infeção gripal, confirmando algumas das populações já consideradas de risco no panorama da Gripe. Em termos de continuidade, no futuro, seria importante projetar o desenho do estudo com carácter prospetivo, tentando incluir dados relativos a uma parcela ainda maior da população, nomeadamente aqueles doentes sem comorbidades que motivem internamentos, de maneira a que seja possível tirar melhores conclusões quanto à significância da multi-comorbidade e da diminuição do estado de desempenho “*à priori*” no contexto da Gripe, quando comparado com indivíduos sem patologia prévia.

AGRADECIMENTOS

Este espaço é dedicado a todos os que apoiaram direta ou indiretamente a elaboração deste trabalho. A todos eles deixo aqui a minha sincera gratidão.

Começo por agradecer ao meu orientador, Professor Doutor António Jorge Correia Gouveia Ferreira, pela orientação prestada, pelo seu incentivo, disponibilidade, sugestões, ideias, comentários e apoio que sempre demonstrou desde o momento em que me propus realizar este projeto na área científica de Pneumologia.

À co-orientadora, Professora Doutora Bárbara Cecília Bessa dos Santos Oliveiros Paiva, pela sua disponibilidade e apoio na elaboração deste trabalho, em particular no que diz respeito ao rigor estatístico e formulação dos resultados.

Por fim, agradeço aos meus pais e restante família, amigos e à Catarina, por todo o apoio, confiança e motivação durante a realização do trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ariñez-Fernandez MC, Carrasco-Garrido P, de Miguel ÁG, Jiménez-García R. Influenza and pneumococcal vaccination in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med COPD Updat*. 2007;
2. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. Adults hospitalised with acute respiratory illness rarely have detectable bacteria in the absence of COPD or pneumonia; viral infection predominates in a large prospective UK sample. *J Infect*. 2014;
3. Guiomar R, Costa I, Cristóvão P, Pechirra P, Rodrigues AP, Nunes B. Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da época 2014/2015 [Internet]. 2015. 1-93 p. Available from: <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/3175>
4. Płusa T, Brydak L, Jahnz-różyk K, Targowski T, Machała M. Effect of influenza vaccinations on humoral response in patients with bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Int Congr Ser*. 2004;1263(C):563–7.
5. Froes F, Diniz A, Falcão I, Nunes B, Catarino J. Final report on the mortality from flu pandemic (H1N1) 2009 in Portugal (April 2009-August 2010). *Rev Port Saude Publica*. 2014;
6. Schoefer Y, Schaberg T, Raspe H, Schaefer T. Determinants of influenza and pneumococcal vaccination in patients with chronic lung diseases. *J Infect*. 2007;
7. Ciprandi G, Ruffoni S, Tosca M, Minetti I, Dellepiane S. Asthma and COPD exacerbations: an 8 year survey. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2011;22(2):e9-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&do>

pt=Citation&list_uids=21402240

8. Kidd M. Influenza viruses: update on epidemiology, clinical features, treatment and vaccination. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2014;20(3):242–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637227>
9. Nicoll A, Ciancio BC, Lopez Chavarrias V, Mølbak K, Pebody R, Pedzinski B, et al. Influenza-related deaths - Available methods for estimating numbers and detecting patterns for seasonal and pandemic influenza in Europe. Vol. 17, *Eurosurveillance*. 2012.
10. Campigotto A, Mubareka S. Influenza-associated bacterial pneumonia; managing and controlling infection on two fronts. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2014;1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385664>
11. Suess T, Remschmidt C, Schink SB, Schweiger B, Heider A, Milde J, et al. Comparison of Shedding Characteristics of Seasonal Influenza Virus (Sub)Types and Influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007-2011. *PLoS One*. 2012;7(12).
12. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003;36(3):299–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12539071>
13. Foy HM, Cooney MK, Allan ID, Albrecht JK. Influenza B in households: virus shedding without symptoms or antibody response. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1987;126(3):506–15. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3303918
14. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File TM, Babinchak T. *Epidemiology*,

- microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. Vol. 16, International Journal of Infectious Diseases. 2012.
15. Ballinger MN, Standiford TJ. Postinfluenza bacterial pneumonia: host defenses gone awry. *J Interferon Cytokine Res* [Internet]. 2010;30(9):643–52. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20726789>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4367524>
 16. Almond MH, McAuley DF, Wise MP, Griffiths MJD. Influenza-related pneumonia. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2012;12(1):67–70.
 17. Schaller M, Hogaboam CM, Lukacs N, Kunkel SL. Respiratory viral infections drive chemokine expression and exacerbate the asthmatic response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006.
 18. Gern JE, Martin MS, Anklam K a, Shen K, Roberg K a, Carlson-Dakes KT, et al. Relationships among specific viral pathogens, virus-induced interleukin-8, and respiratory symptoms in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(6):386–93.
 19. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Bmj* [Internet]. 1993;307(6910):982–6. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1679193&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.307.6910.982>
 20. Zhao J, Takamura M, Yamaoka A, Odajima Y, Iikura Y. Altered eosinophil levels as a result of viral infection in asthma exacerbation in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(1):47–50.

21. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*. 1995;310(6989):1225–9.
22. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ*. 2002;324(7340):763.
23. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1114–21.
24. Hutchinson AF, Ghimire AK, Thompson MA, Black JF, Brand CA, Lowe AJ, et al. A community-based, time-matched, case-control study of respiratory viruses and exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2007;101(12):2472–81.
25. Mcmanus TE, Marley A-M, Baxter N, Christie SN, Neill HJO', Elborn JS, et al. Respiratory viral infection in exacerbations of COPD. *Respir Med [Internet]*. 2008;102(11):1575–80. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.06.006>
26. Mohan A, Chandra S, Agarwal D, Guleria R, Broor S, Gaur B, et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: A systematic review. *Respirology*. 2010;15(3):536–42.
27. Mackay AJ, Hurst JR. COPD exacerbations. causes, prevention, and treatment. *Med Clin North Am [Internet]*. 2012;96(4):789–809. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2012.02.008>
28. Nichol KL, Baken L, Nelson a. Relation between influenza vaccination and

- outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med.* 1999;130(5):397–403.
29. Djamin RS, Uzun S, Snelders E, Kluytmans JJ, Hoogsteden HC, Aerts JG, et al. Occurrence of virus-induced COPD exacerbations during four seasons. *Infect Dis.* 2015;47(2):96–100.
30. Robinson KM, Kolls JK, Alcorn JF. The immunology of influenza virus-associated bacterial pneumonia. Vol. 34, *Current Opinion in Immunology.* 2015. p. 59–67.
31. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States*. *Crit Care Med [Internet].* 2012;40(5):1487–98. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0003246-201205000-00013>
32. Sun K, Metzger DW. Influenza Infection Suppresses NADPH Oxidase-Dependent Phagocytic Bacterial Clearance and Enhances Susceptibility to Secondary Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *J Immunol [Internet].* 2014;192(7):3301–7. Available from:
<http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.1303049>
33. Li W, Moltedo B, Moran TM. Type I interferon induction during influenza virus infection increases susceptibility to secondary *Streptococcus pneumoniae* infection by negative regulation of $\gamma\delta$ T cells. *J Virol [Internet].* 2012;86(22):12304–12. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3486468&tool=pmce>

ntrez&rendertype=abstract

34. Garg S, Jain S, Dawood FS, Jhung M, Pérez A, D’Mello T, et al. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection—United States, 2005–2008. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015;15(1):369. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1004-y>
35. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas R a. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [Internet]. Vol. 55, *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2006. 1-42 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16874296>
36. Seo Y Bin, Hong KW, Kim IS, Choi WS, Baek JH, Lee J, et al. Effectiveness of the influenza vaccine at preventing hospitalization due to acute lower respiratory infection and exacerbation of chronic cardiopulmonary disease in Korea during 2010-2011. *Vaccine*. 2013;
37. Nichol K I, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* [Internet]. 2003;348(14):1322–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672859>
38. Voordouw AC, Sturkenboom MC, Dieleman JP, Stijnen T, Smith DJ, van der Lei J, et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* [Internet]. 2004;292(17):2089–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15523069>

39. Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Lopalco P, Noori T, Weber JT, et al. Seasonal influenza immunisation in Europe. Overview of recommendations and vaccination coverage for three seasons: Pre-pandemic (2008/09), pandemic (2009/10) and post-pandemic (2010/11). *Eurosurveillance*. 2014;19(16).
40. Nguyen-Van-Tam JS, Neal KR. Clinical effectiveness, policies, and practices for influenza and pneumococcal vaccines. *Semin Respir Infect*. 1999;14(2):184–95.
41. De Roux A, Marx A, Burkhardt O, Schweiger B, Borkowski A, Banzhoff A, et al. Impact of corticosteroids on the immune response to a MF59-adjuvanted influenza vaccine in elderly COPD-patients. *Vaccine*. 2006;
42. Lenglet AD, Hernando V, Rodrigo P, Larrauri A, Donado JDM, De Mateo S. Impact of flu on hospital admissions during 4 flu seasons in Spain, 2000-2004. *BMC Public Health*. 2007;7:1–7.
43. Jhung MA, D’Mello T, Pérez A, Aragon D, Bennett NM, Cooper T, et al. Hospital-onset influenza hospitalizations - United States, 2010-2011. *Am J Infect Control*. 2014;42(1):7–11.
44. Cromer D, Van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: A statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect [Internet]*. 2014;68(4):363–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.11.013>
45. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ. Influenza and cardiovascular disease: Does swine-origin, 2009 H1N1 flu virus represent a risk factor, an acute trigger, or both? *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(1):49–58.