

MYRNA LÍCIA GELLE DE OLIVEIRA

**INFECÇÃO PELO VÍRUS H1N1 NA GESTAÇÃO:
IMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS, CLÍNICA E
PERINATAIS**

Campo Grande

2013

MYRNA LÍCIA GELLE DE OLIVEIRA

**INFECÇÃO PELO VÍRUS H1N1 NA GESTAÇÃO:
IMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS, CLÍNICAS E
PERINATAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Atenção à saúde integral da criança, do adolescente e da gestante.

Orientador: Prof. Dr. Ernesto Antonio Figueiró-Filho.

Campo Grande

2013

DEDICATÓRIAS

Ao nosso Deus Pai misericordioso, infinitamente justo e bom por dar me força, proteção e luz para prosseguir sempre.

Aos meus pais Dercir Pedro e Gloria, meus exemplos e maiores referenciais de família, amor, responsabilidade e dedicação.

Ao Luís Marcelo e Luís Guilherme, meu marido e filho, meus amores, minhas vidas, meus maiores e mais nobres motivos para querer ser melhor esposa, mãe e pessoa a cada dia.

Aos meus irmãos, Nara e Pedro, que sempre e incondicionalmente me apoiaram em meus projetos de vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ernesto Antônio Figueiró-Filho, por sua dedicação, apoio e empenho na pesquisa e na elaboração deste trabalho como um todo; agradeço-lhe imensamente pelo aceite em me orientar, pelos ensinamentos primorosos, idéias, incentivo e paciência.

Ao Prof. Dr. Ricardo Aydos, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, pelo apoio irrestrito ao desenvolvimento dos trabalhos, sempre com intuito de corroborar com a pesquisa e o aprimoramento da ciência.

A todos os funcionários da PROPP-UFMS, em especial, Jacqueline, Antonio e Val por toda presteza, atenção e carinho.

À madrinha Célia, pelo incentivo, apoio, carinho e cuidados sempre.

À Lilian, querida e leal colega, pela competência e dedicação empenhadas na elaboração dos nossos trabalhos, os quais não teriam tamanha qualidade.

Ao Bruno Areco, colega leal, por todo empenho na obtenção dos nossos preciosos dados clínicos; desde as aventureiras diligências ao acesso custoso ao arquivo de informações.

À Beatriz, famosa Lelé, companheira de todas as horas, por sua generosidade, apoio e empréstimo do seu sistema operacional, sem o qual eu teria que ter multiplicado milagrosamente o restrito tempo necessário para a finalização e adequação desta tese.

A todas as pessoas que estiveram comigo e colaboraram direta ou indiretamente para a conclusão deste trabalho.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.

Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

GELLE-OLIVEIRA, M. L. **Infecção pelo vírus H1N1 na gestação: implicações obstétricas, clínicas e perinatais.** 2013. 67f. Tese [Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2012].

Objetivo. Analisar as características epidemiológicas e aspectos clínicos, obstétricos e perinatais de gestantes com suspeita clínica e/ou infecção confirmada pelo vírus Influenza A H1N1, internadas na maternidade do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. **Métodos.** Foi realizado um estudo observacional transversal de todas as gestantes com infecção H1N1 suspeita e/ou confirmada internadas na maternidade do Hospital Universitário entre julho e setembro de 2009. Todas as gestantes receberam tratamento com Oseltamivir preferencialmente nas primeiras 48 horas do início dos sintomas. Os dados deste estudo foram obtidos através da aplicação de questionário e da avaliação dos prontuários médicos das pacientes, transcritos para formulário específico de protocolo de estudo. As variáveis paramétricas foram expressas pela média \pm um desvio padrão e comparadas com o teste de “t” de Student. As variáveis não paramétricas foram avaliadas em tabelas de contingência de dupla entrada, utilizando o Teste do χ^2 e o Teste Exato de Fisher para as associações, sendo considerado significativo o valor de $p < 0,05$ em quaisquer testes estatísticos utilizados. **Resultados.** Foram admitidas na maternidade 32 pacientes com infecção por H1N1, sendo 31 gestantes e uma puérpera no 12º dia do pós-operatório de parto cesariana. Os sintomas mais relatados foram febre (93,75%), tosse (93,75%), mialgia (71,9%), dispneia (65,6%) e cefaleia (62,5%). O tratamento antiviral foi iniciado nas primeiras 48 horas do início dos sintomas em 65,6% dos casos. Durante a evolução da infecção, 21,9% das pacientes tiveram complicações clínicas graves e 40,6% apresentaram resultado perinatal adverso. Houve associação estatisticamente significativa entre início do tratamento com Oseltamivir e complicações clínicas graves na gestante. As associações entre início do tratamento e resultados perinatais adversos, e entre trimestre gestacional e complicações clínicas graves e resultados perinatais adversos, não foram significativas. **Conclusão.** O tratamento precoce com Oseltamivir evita complicações clínicas graves associadas a esta infecção em gestantes, entretanto não modifica o prognóstico perinatal.

Palavras-chave: Vírus H1N1; Gestação; Complicações na Gravidez; Saúde Materno-Infantil; Brasil.

ABSTRACT

GELLE-OLIVEIRA, M. L. **Obstetrical, clinical and perinatal implications of H1N1 viral infection during pregnancy.** 2013. 67 f. Thesis [doctoral degree (PhD) – Medicine School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil, 2012].

Objective. To determine perinatal outcome and epidemiological, clinical, obstetric and perinatal characteristics among pregnant women infected by H1N1 virus admitted to a Brazilian university hospital. **Methods:** A cross-sectional study was conducted of pregnant women infected with H1N1 who were admitted to the University Hospital at Medicine School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil, during the 2009 pandemic. Data were obtained via a questionnaire, which was administered during the hospital evaluation of patients' medical records. Associations between variables were evaluated in double entry contingency tables via Fisher exact test or χ^2 test with Yates correction; $p < 0.05$ was considered to be statistically significant. **Results.** Thirty-two patients were included in this study. Antiviral therapy was initiated within 48 hours of the onset of symptoms in 64.5% of cases. Infection with H1N1 virus was associated with severe clinical complications in 22.6% of patients and adverse perinatal outcomes in 41.9% of cases. The rate of maternal and perinatal mortality was 9.7%. There was statistically significant association between late treatment with oseltamivir and increase in systemic complications in pregnancy (odds ratio 22.80 [95% confidence interval, 2.20-236.65]; $p=0.007$). **Conclusion.** Early treatment with oseltamivir may prevent serious complications associated with H1N1 infection in pregnant women, but it does not affect perinatal outcome.

Key words: H1N1 Virus; Pregnancy; Pregnancy Complications; Maternal and child health; Brazil.

LISTA DE SIGLAS

β- HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana Beta
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CDC-HAN	<i>Centers for Disease Control Health Alert Network</i>
DIP	Doenças Infecciosas e Parasitárias
DRAG	Deficiência Respiratória Aguda Grave
FAMED	Faculdade de Medicina
FIOCRUZ	Fundação Instituição Oswaldo Cruz
HU	Hospital Universitário
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IATA	Associação Internacional de Transportes Aéreos
IEC	Instituto Evandro Chagas
IRPM	Incursões Respiratórias por Minuto
LACEN	Laboratório Central
LR	Laboratório de Referência
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
RT-PCR	<i>Real Time-Polimerase Chain Reaction</i>
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
UFMS	Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
USG	Ultra-Sonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1	O Novo Vírus	14
2.2	Transmissão.....	15
2.3	Quadro Clínico	16
2.4	Infecção em Gestantes.....	17
2.5	Diagnóstico.....	19
2.6	Tratamento.....	19
2.7	Profilaxia	21
3	OBJETIVOS	24
3.1	Objetivo Geral	24
3.1	Objetivos específicos.....	24
4	TRABALHOS PUBLICADOS	26
4.1	Artigo publicado 1- FEMINA. 2011; 39(2): 169-75.....	26
4.2	Artigo publicado 2- Int. J Gynecol. Obst. 2012; 116(3): 214-18.....	33
5	DISCUSSÃO	39
6	CONCLUSÕES	46
7	REFERÊNCIAS	47
	ANEXOS	52

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O vírus Influenza é o agente etiológico de uma das doenças respiratórias mais frequentemente diagnosticadas entre humanos, a gripe. O agente causador da gripe recentemente descrita contém genes dos vírus influenza A humano, suíno e aviário, caracterizando uma combinação genética que ainda não havia sido identificada (MACHADO, 2009). Dessa maneira, o novo vírus Influenza A H1N1 relacionou-se a uma pandemia em humanos, por não ser detectada imunidade prévia a este vírus, por causar doença no homem e demonstrar transmissão eficiente entre humanos. Aproximadamente 4 meses após a descrição dos primeiros casos, a pandemia da gripe “suína” demonstrou alcance global, com acometimento de várias idades e perfis epidemiológicos e variável quadro clínico, podendo, não raro, evoluir para óbito (PICONE et al., 2009).

A pandemia de 2009 causada pelo vírus influenza A H1N1 foi identificada como uma manifestação difundida de infecção respiratória febril no mundo inteiro (DAWOOD et al., 2009). Em abril de 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recebeu informes de infecções de um novo vírus da influenza A (H1N1) no México e nos Estados Unidos. Rapidamente, o vírus se propagou para diversos países da Europa, Américas e Extremo Oriente. Em 6 de maio daquele ano, o Ministério da Saúde do Brasil (MS) recebeu testes para confirmação diagnóstica de influenza A (H1N1), o que permitiu que, em 7 de maio, fossem confirmados os primeiros casos dentre as amostras de suspeitos (MACHADO, 2009).

No dia 16 de julho de 2009, foi declarada no Brasil a transmissão sustentada pelo vírus influenza A H1N1, fazendo com que o MS elaborasse protocolos a fim de adequar as medidas estabelecidas no Plano Brasileiro de Preparação para uma Pandemia de Influenza ao novo cenário em que o país se encontrava (JAMIESON et al., 2009).

A literatura atual, a partir da última pandemia e de surtos anteriores de H1N1, tem demonstrado que as gestantes no segundo e terceiro trimestres de gravidez são quatro vezes mais suscetíveis a hospitalizações do que a população geral, e têm uma taxa significativamente maior de mortalidade (JAMIESON et al, 2009; SISTON et al, 2010). Na última epidemia, em 2009, a segunda morte documentada da infecção pandêmica pelo vírus H1N1 nos Estados Unidos foi de uma mulher grávida sem

comorbidades. Entre abril e junho do mesmo ano, uma estimativa mostrou que 7% dos pacientes hospitalizados nos Estados Unidos com H1N1 eram mulheres grávidas (DAWOOD et al., 2009). Além disso, 8-16% de todas as mortes por infecção por H1N1 aconteceram entre gestantes, embora este grupo represente apenas 1% da população geral (JAIN et al., 2009). No Brasil, do total de 1.632 óbitos registrados até o dia 28 de novembro de 2009, 156 eram gestantes (9,56%) (SVS, 2009).

As mulheres grávidas devem ser consideradas um grupo de risco elevado para desenvolver complicações da doença. Seu sistema imunológico encontra-se deprimido em consequência da alteração de suas respostas humorais e celulares pelos antígenos específicos fetais e sua capacidade respiratória está diminuída como resultado do progressivo crescimento abdominal e do notável aumento do volume intravascular. Sendo assim, as mulheres grávidas infectadas pelo novo vírus podem desenvolver um rápido desequilíbrio hemodinâmico, que afeta particularmente a função pulmonar de forma aguda e favorece o desenvolvimento de pneumonia e outras enfermidades respiratórias graves, com aumento da mortalidade materna e perinatal (RAMÍREZ, 2010).

Com o intento de contribuir para o conhecimento da Influenza na gestação, o presente estudo teve por objetivo determinar as características epidemiológicas e aspectos obstétricos, clínicos e perinatais de gestantes com suspeita clínica e/ou infecção confirmada pelo vírus Influenza A H1N1 internadas no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FAMED/UFMS) no período de julho a setembro de 2009.

REFERENCIAL TEÓRICO

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O NOVO VÍRUS

O vírus Influenza, da família *Orthomyxoviridae* é o agente etiológico de um tipo de doença respiratória denominada “gripe”, que apresenta três sorotipos denominados Influenza A, B e C. Os vírus Influenza A são patógenos de humanos, suínos, aves, cavalos, baleias e focas; os vírus Influenza B causam doenças apenas em humanos; enquanto os vírus Influenza C infectam humanos e suínos, mas raramente causam doença grave (MINISTÉRIO DA SAÚDE / SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2009)

A Influenza A (H1N1) é uma doença respiratória aguda (gripe), causada pelo vírus A (H1N1). Este novo subtipo do vírus da influenza é transmitido de pessoa a pessoa principalmente por meio da tosse ou espirro e de contato com secreções respiratórias de pessoas infectadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

A Influenza A (H1N1) de 2009 foi inicialmente chamada de “gripe suína” pela Organização Mundial de Saúde, porque vários de seus genes pareceram muito semelhantes aos vírus que infectam suínos norte-americanos (DAWOOD ET AL, 2009), no entanto, mais estudos revelaram que este novo vírus é de fato mais complexo. Na pandemia de gripe de 2009, o agente causador isolado (H1N1) mostrou ser composto de elementos genéticos de quatro tipos diferentes de vírus da gripe: o da gripe suína norte-americana, o da gripe aviária norte-americana, o da influenza A humano e o da gripe suína típica da Eurásia, formando um rearranjo que permitiu a transmissibilidade do vírus de humano a humano ((PICONE et al, 2009; CENTER OF DISEASE CONTROL [CDC] AND PREVENTION, 2010)

A gripe sazonal acarreta um ônus anual significativo para a saúde global, que se intensifica pela potencial criação de cepas pandêmicas através de mutações pontuais em genes codificadores de hemaglutinina e neuraminidase ou rearranjo genômico viral dos subtipos (especialmente durante transmissão interespecie), em geral resultando na introdução de novas cepas da gripe na população humana. O vírus Influenza A apresenta uma fita simples de RNA, que codifica 8 genes principais, incluindo dois antígenos de superfície fundamentais: a hemaglutinina (HA) (16 subtipos) e a neuraminidase (NA) (9 subtipos) (NEUMANN et al, 2009).

Duas alterações antigênicas podem ocorrer no vírus da gripe. Uma é conhecida com *drift* antigênico e a outra como *shift* antigênico. O *drift* ocorre quando ocorrem algumas mutações pontuais no genoma do vírus fazendo com que o sistema imune se torne incapaz de reconhecer e se proteger dessa nova variante viral. O *shift* pode ocorrer quando uma pessoa se infecta com dois vírus diferentes da gripe ao mesmo tempo e um terceiro vírus é produzido com fragmentos grandes e mistos dos dois vírus originais por um processo conhecido como recombinação ou rearranjo (SCHNITZLER e SCHINITZLER, 2009). Dessa forma, um vírus completamente novo emerge. Esse rearranjo pode ocorrer entre diferentes vírus que infectam humanos, aves ou suínos.

A caracterização genética preliminar do gene da hemaglutinina (HA) do H1N1 verificou que era semelhante aos vírus de gripe suína presentes nos EUA desde 1999, porém a Neuraminidase (NA) e a proteína da matriz (M) assemelham-se a versões presentes na gripe suína europeia, entre outros fatores que foram apontados como combinação de segmentos provindos de origens diferentes. As alterações pontuais nos epítomos de HA e/ou NA originados por *drift* podem ser suficientes para impedir o reconhecimento do vírus pelos anticorpos existentes. Como resultado, pode voltar a ocorrer infecção, perpetuando a doença numa comunidade (NEUMANN et al, 2009).

O subtipo de Influenza A H1N1 não era encontrado em circulação desde a pandemia de 1957, quando 182 mil casos foram diagnosticados em 177 países e territórios, incluindo 1.799 mortes (NAKAJIMA et al, 2009). Além disso, o subtipo da pandemia 2009 tem semelhanças antigênicas apenas parciais com estas cepas previamente conhecidas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

2.2 TRANSMISSÃO

O modo de transmissão do vírus Influenza A em humanos, incluindo o H1N1, é o mesmo da gripe sazonal, parecendo ocorrer principalmente através da dispersão de gotículas expelidas pelos doentes, nas quais os microrganismos são projetados pelo ar a uma curta distância (geralmente menor que 1 metro) e se depositam em mucosas conjuntivais, nasais, bucais, laríngeas ou faríngeas do contato. Essas gotículas não permanecem em suspensão no ar e a prevenção da transmissão das

partículas infecciosas que elas veiculam não requer tratamento especial do ar ou ventilação. Há também um potencial para transmissão através de contato com fômites contaminados com materiais respiratórios ou gastrintestinais. Uma vez que há a descrição de casos de diarreia e vômitos, a transmissão viral pelas fezes, e subsequente transmissão fecal-oral, deve ser considerada e investigada. Não há transmissão do vírus pela ingestão de carne suína (MINISTÉRIO DA SAÚDE/ SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2009).

As principais características do processo de transmissão da influenza são: alta transmissibilidade, principalmente em relação à influenza A; rápida variação antigênica do vírus, o que favorece a rápida reposição do estoque de susceptíveis na população; reservatórios do vírus que se apresentam como zoonoses entre aves selvagens e domésticas, suínos, focas e equinos. O período de incubação do vírus Influenza A H1N1 é curto, em torno de 24 a 48 horas na maioria dos casos, mas pode se estender para 7 dias. O paciente é considerado contagioso desde um dia antes do início dos sintomas até 7 dias após, podendo ser mais longo no caso de imunossupressão (MINISTÉRIO DA SAÚDE/ SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2009).

2.3 QUADRO CLÍNICO

Os sintomas dos pacientes infectados pelo novo vírus Influenza A H1N1 são basicamente os mesmos de uma gripe sazonal, incluindo tosse, febre de até 41°C, mialgia, astenia, hiporexia, odinofagia, dispneia e cefaléia, também podendo aparecer sintomas gastrintestinais como náuseas, vômitos e/ou diarreia (PICONE et al, 2009; GREER et al, 2010).

O curso clínico da doença é variável de acordo com o indivíduo em questão. Normalmente, na ausência de fatores de risco, a doença tem quadro benigno autolimitado, tendendo a evoluir positivamente e sem tratamento para a recuperação em aproximadamente uma semana. Tem-se observado, no entanto, uma proporção de pacientes evoluindo com intenso acometimento pulmonar com insuficiência respiratória de evolução rápida, principalmente nos grupos de risco. Os principais sinais e sintomas de piora clínica são dispneia, dor torácica, tosse com expectoração, confusão mental ou

alteração do nível de consciência, exigindo hospitalização do doente. Outras complicações já reconhecidas na infecção pelo H1N1 incluem infecções bacterianas secundárias, rabdomiólise com insuficiência renal, miocardite e piora das condições prévias (p.ex: asma e doença cardiovascular) (MACHADO, 2009; PICONE et al, 2009).

Os grupos de pacientes mais suscetíveis a complicações da infecção pelo vírus Influenza A H1N1 são doenças cardiovasculares ou respiratórias concomitantes, diabéticos, obesos, gestantes, crianças menores de 2 anos, baixo nível sócio-econômico, história de síndrome alcoólica fetal, uso de aspirina em crianças com menos de 5 anos, idosos, imunossuprimidos, doenças neuromusculares (que podem comprometer a função respiratória), a manipulação de secreções respiratórias ou o risco de aspiração de aspiração de conteúdo gástrico ou broncoaspiração (SHINDE et al., 2009).

2.4 INFECCÃO EM GESTANTES

As gestantes devem ser incluídas num grupo de risco elevado por desenvolverem complicações graves da doença inerentes à infecção pelo vírus H1N1, devido à depressão do sistema imunológico em consequência da alteração de suas respostas humorais e celulares pelos antígenos específicos fetais. Embora essa mudança fisiológica seja necessária para facilitar a tolerância materna aos antígenos fetais de origem paterna, torna a grávida mais suscetível aos patógenos intracelulares tais como os vírus (LIM et al, 2010). Além disso, ocorre aumento da frequência cardíaca e respiratória, do volume sistólico e do consumo de oxigênio, bem como diminuição da sua capacidade pulmonar, volume corrente e capacidade residual funcional como resultado do progressivo crescimento abdominal e do notável aumento do volume intravascular. Por fim, ocorre importante diminuição da pressão oncótica no terceiro trimestre de gestação, um efeito fisiológico nas grávidas. Sendo assim, as gestantes infectadas pelo vírus H1N1 podem desenvolver um rápido desequilíbrio hemodinâmico, que afeta particularmente a função pulmonar de forma aguda e favorece o desenvolvimento de pneumonia e outras enfermidades respiratórias graves, incluindo edema agudo de pulmão (devido à diminuição da pressão oncótica), com diminuição do

limite da tolerância da mulher grávida ao estresse hipóxico e aumento da mortalidade materna e perinatal (HUSSEL et al, 2009; LOUIE et al, 2010).

Miller e colaboradores (2010) estudaram um grupo de 18 gestantes e puérperas que foram hospitalizadas ou morreram com a gripe H1N1 entre maio e junho de 2009; destas, 95% foram infectadas no segundo ou terceiro trimestre de gestação, e quase um quinto delas necessitaram de cuidados intensivos. Um terço dessas pacientes tinha história prévia de comorbidades reconhecidas como fatores de risco para complicações da gripe. Oito pacientes que foram internadas tiveram o início dos sintomas dentro de duas semanas após o parto, sendo que quatro necessitaram de cuidados intensivos e duas morreram, evidenciando a continuidade do alto risco para complicações da gripe A no puerpério imediato. Neste estudo, embora as pacientes incluídas na pesquisa frequentemente apresentassem sintomas leves a moderados, muitas tiveram rápida progressão dos sintomas com deterioração clínica (MILLER et al., 2010).

Estudo recente, com 788 gestantes com infecção suspeita ou confirmada pelo vírus Influenza A H1N1, demonstrou que a proporção de mulheres que relataram alguma comorbidade com maior risco para complicações da gripe aumentou de 55,3% entre as pacientes internadas para 78,3% entre aquelas que morreram. A condição mais frequentemente referida foi asma, observada em 23% das pacientes internadas, 25,6% das admitidas em unidade de terapia intensiva e 43,5% das gestantes que evoluíram para óbito (SISTON et al, 2010).

As complicações maternas mais frequentes são síndrome da angústia respiratória do adulto, pneumonia bacteriana associada, insuficiência renal aguda e edema ou embolia pulmonar. Os casos relatados de morte materna ocorreram mais frequentemente devido à pneumonia viral fulminante (WRIGHT, 2009).

Pouco se sabe sobre os efeitos diretos do vírus da gripe Influenza A sobre o feto. Acredita-se que viremia seja infrequente e, assim, a transmissão vertical parece ser rara. No entanto, na epidemia de Influenza A H1N1 2009, as complicações mais frequentemente relatadas foram aborto, sofrimento fetal agudo e nascimento pré-termo, as quais parecem estar relacionadas com processo inflamatório, febre materna elevada e má oxigenação fetal devido às alterações respiratórias maternas decorrentes da gripe. O sofrimento fetal agudo pode exigir cesariana de emergência, aumentando a taxa de

nascimentos pré-termo e a morbidade fetal. Não há evidências que o vírus da gripe seja teratogênico (HUSSEL et al, 2009; WRIGHT, 2009).

2.5 DIAGNÓSTICO

O teste laboratorial recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a detecção qualitativa do novo vírus da Influenza A (H1N1) é a reação em cadeia da enzima polimerase em tempo real (RT-PCR). As amostras clínicas que devem ser coletadas para a realização do teste são swabs combinados de nasofaringe e orofaringe. Pacientes intubados devem ser submetidos à coleta de aspirado nasotraqueal (MILLER et al., 2010).

A cultura tem aplicação clínica limitada devido ao longo tempo para retorno do resultado. Por outro lado, os testes rápidos para influenza, embora amplamente disponíveis e com resultado dentro de quinze minutos, não são confiáveis, o que pode contribuir para atrasos no tratamento. Estudo recente com pacientes grávidas e puérperas que foram hospitalizadas ou morreram devido à gripe por Influenza A H1N1 em 2009 demonstrou que 38% das pacientes submetidas a teste rápido tinham resultado falso-negativo, menos de 30% destas receberam tratamento antiviral dentro de 48 horas do início dos sintomas e cinco das 8 pacientes que morreram tiveram resultado falso-negativo no teste rápido (MILLER et al, 2010). Com base nos resultados desse e outros estudos, o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) emitiu um comunicado aos médicos, alertando sobre a baixa sensibilidade dos testes rápidos e afirmando que as decisões clínicas sobre o tratamento da influenza não devem ser baseadas no resultado desses testes (CDC, 2010).

2.6 TRATAMENTO

O novo vírus da gripe A H1N1 é resistente a amantadina e rimantadina, porém sensível aos inibidores da neuraminidase zanamivir (10 mg intranasal) e

oseltamivir (75 mg por via oral), administrados duas vezes por dia por cinco dias. Devido a sua atividade sistêmica, a droga de escolha para o tratamento de gestantes é o oseltamivir, para o qual as evidências apontam que os benefícios do tratamento excedem o potencial risco para o feto (SISTON et al, 2010).

O julgamento clínico é fator importante na decisão do tratamento. Pacientes não gestantes com suspeita de infecção pelo vírus influenza A (H1N1) que apresentam quadro febril não complicado não requerem tratamento, a menos que façam parte dos grupos de risco para complicações. Neste caso, a avaliação clínica individualizada de cada caso indicará ou não o tratamento específico. De forma geral, o tratamento está indicado para todos os pacientes hospitalizados com infecção suspeita ou confirmada pelo vírus Influenza A H1N1 e pacientes de risco para complicação da influenza, conforme avaliação clínica (SISTON et al., 2010).

Grávidas com confirmação ou suspeita desta infecção devem ser cuidadosamente observadas e, de acordo com os protocolos locais, receber tratamento com antivirais, podendo ser ambulatorial, nos casos não graves ou hospitalar, quando a paciente apresentar também doença crônica ou sinais de alarme (saturação de oxigênio inferior que 93%, cianose, dispnéia intensa, hipotensão arterial, taquicardia superior a 110, tosse intensa com dor torácica, hemoptise, vômito ou diarreia persistente, febre igual ou maior que 40° resistente à antipiréticos, comprometimento significativo do estado geral, alteração do nível de consciência, descompensação hemodinâmica (CDC-HAN, 2009; RAMÍREZ, 2010).

O CDC recomenda tratamento antiviral imediato de gestantes com suspeita ou confirmação de influenza A H1N1, de preferências nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas. Em série recente, as gestantes que receberam tratamento após 48 horas apresentaram risco de internação em UTI ou morte 4 vezes maior que as gestantes que receberam tratamento precoce (MILLER et al, 2010; SISTON et al, 2010).

Além disso, embora alguns estudos da gripe sazonal não tenham demonstrado um aumento do risco durante o pós-parto (NEUZIL et al, 1998), o puerpério imediato representa um período transitório durante o qual o risco de doença grave está diminuindo, mas ainda não atingiu o nível de base. Sendo assim, recomenda-se o início imediato da terapia antiviral em pacientes com suspeita ou confirmação de influenza até duas semanas após o parto (CDC, 2009-2010).

2.7 PROFILAXIA

Mulheres grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas são um grupo de alta prioridade para imunização contra a gripe A H1N1, devendo ser orientadas sobre a importância dessa vacinação, uma vez que este parece ser o método mais eficaz para prevenção de formas severas da gripe e suas consequências materno-fetais. O Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras considera a vacina contra a gripe um elemento essencial do pré-natal (ACOG, 2004; MILLER, 2010; SISTON et al, 2010).

Desde 2009, a vacina monovalente inativada contra o H1N1 é fabricada de acordo com os mesmos processos que são utilizados para a vacina contra a gripe sazonal. Os resultados preliminares de um ensaio de 2009 mostraram que esta vacina se mostrou bastante segura e resultou em forte resposta imunológica em mulheres grávidas, similar à resposta em adultos (TAMA et al., 2009).

A vacina inativada contra a gripe pode ser forma segura e eficaz de administração durante qualquer trimestre da gravidez e até o momento nenhum estudo demonstrou um aumento do risco de complicações maternas ou fetais associadas à vacinação. A imunização da mãe, além de prevenir gripe materna grave, reduz a chance de uma potencial fonte de exposição do vírus ao bebê, assim como a imunização de outros membros da família (TAMMA et al., 2009).

A vacinação materna também pode fornecer um benefício para o recém-nascido, com uma diminuição do risco de infecções respiratórias relacionadas com a gripe no binômio mãe e bebê nos primeiros seis meses após o parto (ZAMAN et al., 2008).

A profilaxia após exposição a uma pessoa com infecção confirmada pelo novo vírus H1N1 é indicada para pacientes com alto risco de complicações da gripe, como as gestantes, e para profissionais de saúde que não utilizaram equipamentos de proteção individual adequados. É recomendado o uso do oseltamivir 75 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias a contar da data da exposição (CDC-HAN, 2009).

O risco de transmissão do H1N1 pelo leite materno é desconhecido, porém como a viremia é infrequente, a probabilidade do vírus passar para o leite é baixa. Sendo assim, mães infectadas com o H1N1 podem amamentar, o que é extremamente

importante principalmente pela proteção imunológica fornecida pelo leite (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; CDC, 2009).

A decisão de separar mães infectadas de seus recém-nascidos é individualizada. Se possível, mães infectadas devem fazer a ordenha do leite materno para ser oferecido ao bebê por um membro saudável da família. Alternativamente, a mulher deve usar máscara durante a amamentação e prestar cuidados ao seu filho para minimizar a exposição (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar as características epidemiológicas e os resultados obstétricos, clínicos e perinatais da infecção pelo vírus influenza A H1N1 em gestantes durante a pandemia de 2009, admitidas no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FAMED/UFMS).

3.2 Objetivos específicos

- Descrever as características clínicas, epidemiológicas e os resultados obstétricos e perinatais, bem como, as complicações clínicas graves das gestantes com infecção pelo vírus Influenza A H1N1.
- Analisar a associação entre a ocorrência de resultados perinatais adversos com o trimestre gestacional das gestantes com infecção pelo vírus Influenza A H1N1;
- Avaliar as associações entre o tempo de início do tratamento com o Oseltamivir, após o início dos sintomas maternos, com complicações clínicas graves (admissão da gestante em UTI, intubação orotraqueal e óbito materno) e resultados perinatais adversos (abortamento, parto pré-termo, óbito fetal, óbito perinatal e óbito materno).
- Avaliar a associação entre as variáveis clínicas, epidemiológicas, obstétricas, a gravidade da infecção pelo vírus H1N1 em gestantes e com o trimestre gestacional.
- Avaliar o efeito protetivo do oseltamivir contra complicações clínicas e obstétricas graves e eventos perinatais adversos.

TRABALHOS PUBLICADOS

4 TRABALHOS PUBLICADOS

4.1 ARTIGO PUBLICADO 1- FEMINA. 2011; 39(2): 169-75.

REVISÃO SISTEMATIZADA

Infecção pelo vírus H1N1 e gestação

H1N1 virus infection and pregnancy

Ernesto Antonio Figueiró-Filho¹
Myrna Lúcia Gelle Oliveira²
Lilian Rezende Coelho³
Bruno Areco de Souza³

Palavras-chave

Vírus H1N1
Gestação
Complicações na Gravidez
Saúde Materno-Infantil
Revisão

Keywords

H1N1 Virus
Pregnancy
Pregnancy Complications
Maternal and child health
Review

Resumo

A pandemia de 2009 causada pelo vírus influenza A H1N1 foi identificada como uma manifestação difundida de infecção respiratória febril no mundo inteiro. A literatura atual, a partir da última pandemia e de surtos anteriores de H1N1, tem demonstrado que as gestantes no segundo e terceiro trimestres de gravidez são quatro vezes mais suscetíveis a hospitalizações que a população geral, e têm uma taxa significativamente maior de mortalidade. As mulheres grávidas devem ser incluídas em um grupo de risco elevado para desenvolver complicações da doença, devido à série de alterações fisiológicas do organismo materno durante a gravidez, principalmente depressão do sistema imunológico e diminuição da capacidade pulmonar. O teste laboratorial recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para detecção qualitativa do novo vírus da Influenza A (H1N1) é reação em cadeia da polimerase em tempo real (rRT-PCR). A droga de escolha para o tratamento de gestantes é o oseltamivir, sendo sua administração iniciada preferencialmente nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas. A interrupção eletiva da gestação deve ser realizada antes da piora dos sintomas respiratórios. Mulheres grávidas e puérperas são um grupo de alta prioridade para imunização contra a gripe A H1N1, sendo a vacina segura e eficaz durante qualquer trimestre da gravidez.

Abstract

The 2009 pandemic caused by influenza A virus H1N1 has been identified as a widespread outbreak of febrile respiratory infections worldwide. The current literature, from the last pandemic and previous outbreaks of H1N1, have shown that pregnant women in the second and third trimesters of pregnancy are four times more susceptible to hospitalization than the general population and have a significantly higher rate of mortality. Pregnant women should be included in a group at high risk for developing complications of the disease, due to the series of physiological changes of the mother during pregnancy, especially immune system depression and decreased lung capacity. The laboratory test recommended by the World Health Organization (WHO) for the qualitative detection of new influenza virus A (H1N1) is the polymerase chain reaction in real time (rRT-PCR). The drug of choice for treating pregnant women is oseltamivir, and its administration should start preferably within the first 48 hours after onset of symptoms. The elective interruption of pregnancy must be performed before the worsening of respiratory symptoms. Pregnant women and mothers are a group of high priority for immunization against influenza A H1N1, and the vaccine is safe and effective during any trimester of pregnancy.

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil.

¹ Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

² Pós-Graduada do Programa de Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

³ Graduandos do Curso de Medicina da UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

Endereço para correspondência: Ernesto Antônio Figueiró-Filho Rua Nagib Ourives, 175 – Carandá Boque – CEP 79032-424 – Campo Grande (MS), Brasil – E-mail: eafigueiro@uol.com.br

Introdução

Em abril de 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recebeu informes de infecções de um novo vírus da influenza A (H1N1) no México e nos Estados Unidos. Rapidamente, o vírus se propagou para diversos países da Europa, Américas e Extremo Oriente. Em 6 de maio daquele ano, o Ministério da Saúde do Brasil (MS) recebeu testes para confirmação diagnóstica de influenza A (H1N1), o que permitiu que, em 7 de maio, fossem confirmados os primeiros casos dentre as amostras de suspeitos¹(D).

A pandemia de 2009 causada pelo vírus influenza A H1N1 foi identificada como uma manifestação difundida de infecção respiratória febril no mundo inteiro²(B). No dia 16 de julho de 2009, foi declarada no Brasil a transmissão sustentada pelo vírus influenza A H1N1, fazendo com que o MS elaborasse protocolos a fim de adequar as medidas estabelecidas no Plano Brasileiro de Preparação para uma Pandemia de Influenza a cada novo cenário em que o país se encontrava³(B).

Com a chegada do inverno no hemisfério sul, verificou-se o aumento do número de casos de infecção por esse novo vírus, e a circulação concomitante com os demais vírus de influenza⁴(D). Esse fenômeno favoreceu a recombinação genética do novo vírus, levando ao surgimento de novas ondas epidêmicas e incremento de sua virulência. Esses fatores levaram ao aumento da demanda por serviços de saúde ambulatoriais e hospitalares, principalmente por indivíduos com condições de risco para complicações, dentre eles as gestantes, e óbito pela doença⁴(D).

Na última epidemia da doença, a estratégia de enfrentamento dessa Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) foi baseada em medidas de contenção – identificação precoce, tratamento e isolamento de casos e seguimento de seus contatos próximos. No cenário atual, essa estratégia perde importância e efetividade – fenômeno esperado na transmissão de agentes infecciosos, particularmente com as características dos vírus influenza –, requerendo medidas mais integradas de monitoramento da situação epidemiológica e de priorização da assistência aos casos graves ou com potencial de complicação⁴(D).

A literatura atual, a partir da última pandemia e de surtos anteriores de H1N1, tem demonstrado que as gestantes nos segundo e terceiro trimestres de gravidez são quatro vezes mais suscetíveis a hospitalizações do que a população geral, e têm uma taxa significativamente maior de mortalidade^{3,5}(B). Na última epidemia, em 2009, a segunda morte documentada da infecção pandêmica pelo vírus H1N1 nos Estados Unidos foi em uma mulher grávida sem comorbidades e, entre abril

e junho do mesmo ano, uma estimativa mostrou que 7% dos pacientes hospitalizados nos Estados Unidos com H1N1 eram mulheres grávidas²(B). Além disso, 8-16% de todas as mortes por infecção por H1N1 aconteceram entre gestantes, embora este grupo represente apenas 1% da população geral⁶(B). No Brasil, do total de 1.632 óbitos registrados até o dia 28 de novembro de 2009, 156 eram gestantes (9,56%)⁷(D).

A presente revisão sistemática aborda os aspectos fisiopatológicos, diagnósticos, terapêuticos e profiláticos da infecção pelo novo vírus influenza A H1N1 durante a gestação, objetivando avaliar a importância do tratamento antiviral em gestantes infectadas pelo novo vírus e as indicações de interrupção da gestação nessas pacientes.

Metodologia

Este estudo consiste em revisão bibliográfica de artigos científicos. Os artigos foram selecionados após criteriosa avaliação crítica da força de evidência científica.

Para a realização deste trabalho, foi feita exaustiva revisão dos mais recentes artigos disponíveis na literatura, sendo a busca realizada nos portais Bireme, PubMed e Periódicos Capes.

A busca foi realizada no período de 15 de julho a 10 de outubro de 2010, utilizando-se as seguintes palavras-chave: "H1N1", "gestação" e "complicações obstétricas por H1N1". Foram encontrados 55 artigos associados ao tema, e foram selecionados 29, sendo considerado como critério de inclusão a relevância do artigo e do periódico publicado, dando-se preferência aos estudos com grau de recomendação e força de evidência A ou B, de acordo com a classificação proposta pela Associação Médica Brasileira.

Discussão

O novo vírus

O vírus influenza é o agente etiológico de uma das doenças respiratórias mais frequentemente diagnosticadas entre humanos, a gripe. Existem três sorotipos do vírus, denominados influenza A, B e C. Os vírus influenza A são patógenos de humanos, suínos, aves, cavalos, baleias e focas; os vírus influenza B causam doenças apenas em humanos; enquanto os vírus influenza C infectam humanos e suínos, mas raramente causam doença grave⁸(D).

O vírus influenza A apresenta uma fita simples de RNA, que codifica seus oito genes principais, incluindo os dois fundamentais antígenos de superfície: hemaglutinina (H) (16 subtipos) e neuraminidase (N) (nove subtipos). A gripe sazonal representa um encargo anual de saúde global que se intensifica pelo potencial

de criação de cepas pandêmicas por meio de mutações pontuais em genes codificadores de hemaglutinina e neuraminidase (“*drift* antigênico”) ou rearranjo genômico viral dos subtipos (especialmente durante transmissão interespecíficas), muitas vezes resultando na introdução de cepas da gripe para a população humana. O agente causador da gripe recentemente descrita contém genes dos vírus influenza A humano, suíno e aviário, rearranjo que permitiu a transmissibilidade do vírus de humano a humano⁹(D).

A influenza A (H1N1) de 2009 foi inicialmente chamada de “gripe suína” pela OMS, porque muitos de seus genes pareciam semelhantes aos vírus que infectam suínos norte-americanos; no entanto, mais estudos revelaram que esse novo vírus é, de fato, mais complexo. O novo vírus da gripe H1N1 representa um quádruplo de um rearranjo humano, um aviário e duas linhagens de suínos (norte-americano e euro-asiático) do vírus influenza²(B).

Este subtipo de influenza A não era encontrado em circulação generalizada desde a pandemia de 1957, a qual teve 182 mil casos diagnosticados em 177 países e territórios, incluindo 1.799 mortes. Além disso, o subtipo da pandemia atual tem semelhanças antigênicas apenas parciais com essas cepas previamente conhecidas. Sendo assim, o novo vírus influenza A (H1N1) relacionou-se a uma pandemia porque não havia sido detectada imunidade no homem prévia a esse vírus, por ser capaz de causar doença no homem e por demonstrar transmissão eficiente entre humanos. Aproximadamente quatro meses após a descrição dos primeiros casos, a pandemia da gripe suína demonstrou alcance global, acometimento de várias idades e perfis epidemiológicos e variável quadro clínico, podendo, não raramente, resultar em mortalidade¹⁰(C).

Transmissão

O modo de transmissão do vírus influenza A em humanos, incluindo o H1N1, é o mesmo da gripe sazonal, parecendo ocorrer principalmente através da dispersão de gotículas expelidas pelos doentes, nas quais os micro-organismos são projetados pelo ar a uma curta distância (geralmente menor que um metro) e se depositam em mucosas conjuntivais, nasais, bucais, laríngeas ou faríngeas do contato. Essas gotículas não permanecem em suspensão no ar, e a prevenção da transmissão das partículas infecciosas que elas veiculam não requer tratamento especial do ar ou ventilação. Há também um potencial para transmissão por meio de contato com fômites contaminados, materiais respiratórios ou gastrointestinais. Uma vez que há a descrição de casos de diarreia e vômitos, a transmissão viral pelas fezes e subsequente transmissão fecal-oral deve ser considerada e investigada. Não há transmissão do vírus pela ingestão de carne suína¹(D).

As principais características do processo de transmissão da influenza são: alta transmissibilidade, principalmente em relação à influenza A; rápida variação antigênica do vírus, o que favorece a rápida reposição do estoque de suscetíveis na população; apresenta-se como zoonose entre aves selvagens e domésticas, suínos, focas e equinos que, desse modo, também se constituem em reservatórios dos vírus¹(D).

O período de incubação do vírus influenza A H1N1 é curto, em torno de 24 a 48 horas na maioria dos casos, mas pode se estender para sete dias. O paciente é considerado contagioso desde um dia antes do início dos sintomas até sete dias após, porém, esse período pode ser mais longo no caso de imunossupressão⁸(D).

Quadro clínico

Os sintomas dos pacientes infectados pelo novo vírus influenza A H1N1 são basicamente os mesmos de uma gripe sazonal, incluindo tosse, febre de até 41°C, mialgia, astenia, hiporexia, odinofagia e cefaleia, também podendo aparecer sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos e/ou diarreia^{2,11}(B).

O curso clínico da doença é variável de acordo com o indivíduo em questão. Normalmente, na ausência de fatores de risco, a doença tem quadro benigno autolimitado, tendendo a evoluir positivamente e sem tratamento para recuperação em aproximadamente uma semana. Tem-se observado, no entanto, uma proporção de pacientes evoluindo com intenso acometimento pulmonar e insuficiência respiratória de evolução rápida, principalmente nos grupos de risco. Os principais sinais de piora clínica são: dificuldade respiratória, dor no peito, tosse produtiva, confusão ou alteração do nível de consciência, exigindo hospitalização do doente. Outras complicações já reconhecidas na infecção pelo H1N1 incluem infecções bacterianas secundárias, rabdomiólise com falência renal, miocardite e piora das condições prévias (por exemplo, asma e doença cardiovascular)^{1,2}(D)(B).

Os grupos de pacientes mais suscetíveis a complicações no caso de infecção pelo vírus influenza A H1N1 são aqueles com doenças cardiovasculares ou respiratórias concomitantes, diabéticos, obesos, gestantes, crianças menores de dois anos, pessoas com baixo nível socioeconômico, com história pessoal de síndrome alcoólica fetal, crianças com menos de cinco anos em uso de aspirina, idosos, imunossuprimidos e com doenças neuromusculares que podem comprometer a função respiratória, a manipulação de secreções respiratórias ou que podem aumentar o risco de aspiração¹²(B).

Infecção em gestantes

As mulheres grávidas devem ser incluídas em um grupo de risco elevado para desenvolver complicações da doença, devido à série de alterações fisiológicas do organismo materno durante a gravidez. Primeiramente, seu sistema imunológico encontra-se deprimido em consequência da alteração de suas respostas humorais e celulares pelos antígenos específicos fetais. Embora essa mudança fisiológica seja necessária para facilitar a tolerância materna aos antígenos fetais de origem paterna, também torna a grávida mais suscetível aos patógenos intracelulares, tais como os vírus¹³(B). Além disso, ocorre aumento da frequência cardíaca e respiratória, do volume sistólico e do consumo de oxigênio, bem como diminuição da sua capacidade pulmonar, volume corrente e capacidade residual funcional, como resultado do progressivo crescimento abdominal e do notável aumento do volume intravascular. Por fim, grávidas saudáveis desenvolvem importante diminuição da pressão oncótica no terceiro trimestre de gestação. Sendo assim, as mulheres grávidas infectadas pelo novo vírus podem desenvolver um rápido desequilíbrio hemodinâmico, que afeta particularmente a função pulmonar de forma aguda e favorece o desenvolvimento de pneumonia e outras enfermidades respiratórias graves, como edema agudo de pulmão (devido à diminuição da pressão oncótica), com diminuição do limite da tolerância da mulher grávida ao estresse hipóxico e aumento da mortalidade materna e perinatal^{14,15}(B).

Em uma grande série de mulheres grávidas e puérperas que foram hospitalizadas ou morreram com a gripe H1N1 a partir de 2009, 95% das pacientes grávidas foram infectadas no segundo ou terceiro trimestre de gestação, e quase um quinto necessitou de cuidados intensivos. Um terço dessas pacientes tinha história prévia de comorbidades reconhecidas como fatores de risco para complicações da gripe. Oito pacientes que foram internadas tiveram o início dos sintomas dentro de duas semanas após o parto, sendo que quatro necessitaram de cuidados intensivos e duas morreram, evidenciando a continuidade do alto risco para complicações da gripe A no puerpério imediato. Neste estudo, embora as pacientes incluídas frequentemente apresentassem sintomas leves a moderados, muitas tiveram rápida progressão dos sintomas com deterioração clínica¹⁶(B).

Estudo recente com 788 gestantes com infecção suspeita ou confirmada pelo vírus influenza A H1N1 demonstrou que a proporção de mulheres que relataram alguma comorbidade com maior risco para complicações da gripe aumentou de 55,3%, entre as pacientes internadas, para 78,3% entre aquelas que morreram. A condição mais frequentemente referida foi

asma, observada em 23% das pacientes internadas, 25,6% das admitidas em unidade de terapia intensiva e 43,5% das que evoluíram para óbito¹⁷(B).

As complicações maternas mais frequentes são síndrome de angústia respiratória do adulto, pneumonia bacteriana associada, insuficiência renal aguda e edema ou embolia pulmonar. Os casos relatados de morte materna ocorreram mais frequentemente devido à pneumonia viral fulminante¹⁷(B).

Pouco se sabe sobre os efeitos diretos do vírus da gripe sobre o feto. Acredita-se que viremia seja infrequente e, assim, a transmissão vertical parece ser rara. No entanto, na última epidemia as complicações mais frequentemente relatadas foram aborto, sofrimento fetal agudo e nascimento pré-termo, as quais parecem estar relacionadas com processo inflamatório, febre materna elevada e má oxigenação fetal devido às alterações respiratórias maternas decorrentes da gripe. O sofrimento fetal agudo pode exigir cesariana de emergência, aumentando a taxa de nascimentos pré-termo e a morbidade fetal. Não há evidências de que o vírus da gripe seja teratogênico^{15,18}(B).

Diagnóstico

O teste laboratorial recomendado pela OMS para a detecção qualitativa do novo vírus da influenza A (H1N1) é a reação em cadeia da polimerase em tempo real (rRT-PCR). As amostras clínicas que devem ser coletadas para a realização do teste são *swabs* combinados de nasofaringe e orofaringe. Pacientes intubados devem ser submetidos à coleta de aspirado nasotraqueal¹⁶(B).

A cultura tem aplicação clínica limitada devido ao longo tempo para retorno do resultado. Por outro lado, os testes rápidos para influenza, embora amplamente disponíveis e com conclusão do resultado dentro de 15 minutos, não são confiáveis, o que pode contribuir para atrasos no tratamento. Estudo recente com pacientes grávidas e puérperas que foram hospitalizadas ou morreram devido à gripe por influenza A H1N1 em 2009 demonstrou que 38% das pacientes submetidas a teste rápido tinham resultado falso-negativo – menos de 30% destas receberam tratamento antiviral nas 48 horas do início dos sintomas, e cinco das oito pacientes que morreram tiveram resultado falso-negativo no teste rápido¹⁶(B). Indo ao encontro desse estudo, recentemente o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) emitiu um consultivo de saúde aos médicos alertando sobre a baixa sensibilidade dos testes rápidos e afirmando que as decisões clínicas sobre o tratamento

da influenza não devem ser guiadas ou postergadas com base no resultado desses testes¹⁹(D).

Tratamento

A nova gripe A H1N1 é resistente à amantadina e à rimantadina, porém, sensível aos inibidores da neuraminidase zanamivir (10 mg intranasal) e oseltamivir (75 mg por via oral), administrados duas vezes ao dia por cinco dias. Devido a sua atividade sistêmica, a droga de escolha para o tratamento de gestantes é o oseltamivir, para o qual as evidências apontam que os benefícios do tratamento excedem o potencial risco para o feto³(B).

O julgamento clínico é fator importante na decisão do tratamento. Pacientes com suspeita de infecção pelo novo vírus influenza A (H1N1) que apresentam quadro febril não complicado não requerem tratamento, a menos que façam parte dos grupos de risco para complicações. Nesse caso, a avaliação clínica individualizada de cada caso indicará ou não o tratamento específico. De forma geral, o tratamento está indicado para todos os pacientes hospitalizados com infecção suspeita ou confirmada pelo vírus influenza A H1N1 e pacientes de risco para complicação da influenza, conforme avaliação clínica³(B).

Grávidas com confirmação ou suspeita dessa infecção devem ser cuidadosamente observadas e, de acordo com os protocolos locais, receber tratamento com antivirais, podendo ser ambulatorial, nos casos não graves, ou hospitalar, quando a paciente apresentar também doença crônica ou sinais de alarme (saturação de oxigênio inferior a 93%, cianose, dispneia intensa, hipotensão arterial, taquicardia superior a 110, tosse intensa com dor no peito, hemoptise, vômito ou diarreia persistente, febre igual ou maior que 40° resistente à antipiréticos, significativo comprometimento do estado geral, alteração do nível de consciência, descompensação hemodinâmica)^{8,20}(D).

O CDC recomenda tratamento antiviral imediato de gestantes com suspeita ou confirmação de influenza A H1N1, de preferência nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas. Em série recente, as gestantes que receberam tratamento após 48 horas apresentaram risco de internação em UTI ou morte quatro vezes maior que as gestantes que receberam tratamento mais cedo^{5,16}(B).

Estudo recente avaliou a evolução de 57 gestantes hospitalizadas com infecção severa pelo vírus H1N1 durante a pandemia de 2009 no Brasil. Pacientes de todas as idades gestacionais receberam tratamento antiviral e, em 80,7% (46) dos casos, o tratamento foi iniciado em até 48 horas do início dos sintomas, sendo a média de início do tratamento de 1,79±1,01 dias. Apenas oito pacientes dessa série foram admitidas em Unidade de

Terapia Intensiva, quatro necessitaram de ventilação mecânica e não houve mortes maternas nesse estudo, o que é bem inferior ao apresentado na literatura. Esses excelentes resultados parecem estar relacionados à administração imediata de medicamentos antivirais para as gestantes que receberam diagnóstico clínico de influenza A (H1N1)²¹(B).

Além disso, embora alguns estudos da gripe sazonal não demonstrem um período de aumento de risco durante o pós-parto²²(B), o pós-parto imediato representa um período transitório durante o qual o risco de doença grave está diminuindo, mas ainda não atingiu o nível de base. Sendo assim, recomenda-se a imediata iniciação da terapia antiviral em pacientes com suspeita ou confirmação de influenza até duas semanas após o parto²³(D).

Com relação à interrupção da gestação, deve-se levar em conta a idade gestacional, as condições fetais e maternas e a disponibilidade da unidade neonatal. Em gestantes com menos de 32 semanas de gestação, a melhor indicação é a manutenção da gravidez; já naquelas com 34 semanas ou mais, haverá melhora funcional após o parto, principalmente nas pacientes com sintomas respiratórios moderados a graves. Sugere-se a interrupção eletiva da gestação em mulheres com síndrome da angústia respiratória aguda grave, sendo que a interrupção realizada antes da piora respiratória é acompanhada por menor morbidade materna²⁴(D).

Quanto à via de parto, deve-se levar em conta que o parto vaginal exige maior demanda de oxigênio tanto para a mãe quanto para o feto. Se a opção for pelo parto normal, deve-se levar em conta a capacidade de manter a oxigenação materna adequada e a possibilidade de controle da dor durante o trabalho de parto. Em pacientes instáveis, a via de parto mais adequada é a cesariana²⁴(D).

Profilaxia

Mulheres grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas são um grupo de alta prioridade para imunização contra a gripe A H1N1, devendo ser orientadas sobre a importância dessa vacinação, uma vez que esse parece ser o método mais eficaz para a prevenção de formas severas da gripe e suas consequências materno-fetais. O Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras considera a vacina contra a gripe um elemento essencial do pré-natal^{5,16,23}(B)(B)(D).

Desde 2009, a vacina monovalente inativada contra o H1N1 é fabricada de acordo com os mesmos processos utilizados para a vacina contra a gripe sazonal. Os resultados preliminares de um ensaio de 2009 mostram que essa vacina resulta em forte resposta imunológica em mulheres grávidas, similar à resposta em adultos não gestantes, além de ter se mostrado bastante segura¹⁶(B).

A vacina inativada contra a gripe pode ser forma segura e eficaz de administração durante qualquer trimestre da gravidez e, até o momento, nenhum estudo demonstrou um aumento do risco de complicações maternas ou fetais associadas à vacinação. A imunização da mãe, além de prevenir gripe materna grave, reduz a chance de uma potencial fonte de exposição do vírus ao feto, assim como a imunização de outros membros da família²⁶(D).

A vacinação materna também pode fornecer um benefício para o recém-nascido, com diminuição do risco de infecções respiratórias relacionadas à gripe no binômio mãe-filho nos primeiros seis meses após o parto²⁷(A).

A profilaxia após exposição a uma pessoa com infecção confirmada pelo novo vírus H1N1 é indicada para pacientes com alto risco de complicações da gripe, como as gestantes, e para profissionais de saúde que não utilizaram equipamentos de proteção individual adequados. É recomendado o uso do oseltamivir 75 mg por via oral uma vez ao dia por 10 dias, a contar da data da exposição²⁸(C).

O risco de transmissão do H1N1 pelo leite materno é desconhecido, porém, como a viremia é infrequente, a probabilidade de o vírus passar para o leite é baixa. Sendo assim, mães infectadas com a nova gripe podem amamentar, o que é extremamente importante, principalmente pela proteção imunológica fornecida pelo leite^{9,29}(D).

A decisão de separar mães infectadas de seus recém-nascidos é individualizada. Se possível, mães infectadas devem fazer a ordenha do leite materno, e um membro saudável da família oferecer à criança com uma mamadeira. Alternativamente, a mulher deve usar máscara durante a amamentação e prestar cuidados ao seu filho para minimizar a exposição.

Conclusão

A infecção pelo novo vírus influenza A H1N1 constitui um risco potencial à saúde do binômio mãe-feto, devendo ser dada especial atenção às gestantes no tocante à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento precoce dessa infecção, pois as complicações dessa doença podem ser fatais tanto para a mãe quanto para o feto.

Além dos sintomas respiratórios, uma marca importante dessa gripe é a ocorrência de manifestações gastrointestinais. Testes rápidos não são suficientemente sensíveis para diagnosticar a infecção em pacientes grávidas, e testes virais com rRT-PCR são recomendados para diagnóstico definitivo.

Se um alto índice de suspeição existe, as pacientes já devem receber tratamento empírico com antivirais, sendo o oseltamivir o mais recomendado. A administração precoce desse medicamento, em especial nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas, é de fundamental importância para reduzir a morbimortalidade materno-fetal.

A interrupção da gestação deve levar em conta a idade gestacional, as condições fetais e maternas e a disponibilidade de unidade neonatal. A interrupção eletiva da gravidez deve ser realizada antes da piora respiratória em gestantes com sintomas respiratórios moderados a graves, dando-se preferência à via de parto cesárea.

Mulheres grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas devem ser orientadas a receber a vacina contra o vírus influenza A H1N1, sendo esta a forma mais eficaz para evitar formas severas da gripe e suas consequências à mãe e ao feto. Até o momento, nenhum estudo demonstrou a ocorrência de complicações maternas ou fetais decorrentes da vacinação.

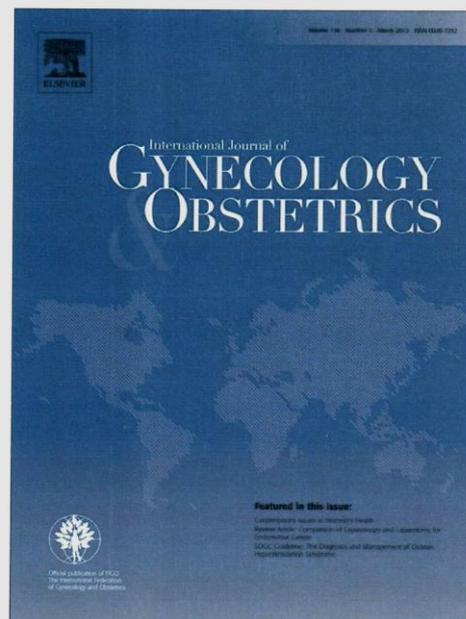
Leituras suplementares

- Machado AA. Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir. *J Bras Pneumol.* 2009;35(5):464-69.
- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360(25):2605-15.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen AS, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374(9688):451-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. [Internet]. Protocolo de manejo clínico e vigilância epidemiológica da Influenza – Versão III. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_de_manejo_clinico_05_08_2009.pdf.
- Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 2010;303(15):1517-25.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361(2):1935-44.
- Secretaria de Vigilância em Saúde. [Internet]. Informe Epidemiológico Influenza Pandêmica (H1N1) 2009. Ano 1. Número 11. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_influenza_se_47.pdf.
- Picone O, Ami O, Vauloup-Fellous C, Martinez V, Guillet M, Dupont-Bernabé C, et al. Pandémie de grippe A H1N1 2009 et grossesse: épidémiologie, diagnostic et prise en charge. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2009;38:615-28.
- Panda B, Panda A, Riley LE. Selected viral infections in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010;37(2):321-31.
- Greer LG, Abbassi-Ghanavati M, Sheffield JS, Casey BM. Diagnostic dilemmas in a pregnant woman with influenza A (H1N1) infection. *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 2):409-12.
- 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. *New Engl J Med.* 2009;360(25):2616-25.
- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *New Engl J Med.* 2009;361(7):674-9.

13. Lim ML, Chong CY, Tee WS, Lim WY, Chee JJ. Influenza A/H1N1 (2009) infection in pregnancy – an Asian perspective. *BJOG*. 2010;117(5):551-6.
14. Hussels T, Wissinger E, Goulding J. Bacterial complications during pandemic influenza infection. *Future Microbiol*. 2009;4(3):269-72.
15. Miller AC, Safi F, Hussain S, Subramanian RA, Elamin EM, Sinert R. Novel influenza A(H1N1) virus among gravid admissions. *Arch Intern Med*. 2010;170(10):868-73.
16. Louie J, Acosta M, Jamieson D, Honein MA, California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*. 2010;362(1):27-35.
17. Wright ES. Time to rethink the UK's response to swine flu? *BMJ*. 2009;338:b2093.
18. Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG*. 2000;107(10):1282-9.
19. Centers for Disease Control Health Alert Network (HAN) Info Service Message [Internet]. Recommendations for early empiric antiviral treatment in persons with suspected influenza who are at increased risk of developing severe disease. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/han/101909>.
20. Ramirez AT. La influenza pandémica A(H1N1) em mujeres embarazadas. *Ginecol Obstet Mex*. 2010;78(2):121-7.
21. Jiménez MF, El Beitune P, Salcedo MP, Von Ameln AV, Mastalir FP, Braun LD. Outcomes for pregnant women infected with the influenza A (H1N1) virus during the 2009 pandemic in Porto Alegre, Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;111(13):217-9.
22. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1998;148(11):1094-102.
23. Centers for Disease Control and Prevention. [Internet]. Updated interim recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Available from: http://www.cdc.gov/h1n1flu/pregnancy/antiviral_messages.htm.
24. Cole DE, Taylor TL, McCullough DM, Shoff CT, Derdak S. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005;33(10 Suppl):S269-78.
25. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion number 305, November 2004. Influenza vaccination and treatment during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5 Pt 1):1125-6.
26. Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(6):547-52.
27. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1555-64.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women - United States, April–May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(18):497-500.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Internet]. Interim pre-pandemic planning guidance: community strategy for pandemic influenza mitigating in the United States-early, targeted, layered use of nonpharmaceutical interventions. Available from: http://www.pandemicflu.gov/plan/community/community_mitigation.pdf.

4.2 ARTIGO PUBLICADO 2- INT. J GYNECOL. OBST. 2012; 116(3): 214-18.

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>

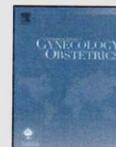


www.figo.org

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Gynecology and Obstetrics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijgo



CLINICAL ARTICLE

Obstetric, clinical, and perinatal implications of H1N1 viral infection during pregnancy

Ernesto A. Figueiró-Filho^{a,*}, Myrna L.G. Oliveira^b, Maurício A. Pompilio^c, Silvia N.O. Uehara^d, Lílian R. Coelho^e, Bruno A. De Souza^e, Ili Breda^e^a Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine–Federal University of Mato Grosso do Sul (FAMED–UFMS), Campo Grande, Brazil^b Post-Graduation Program in Health and Development of Midwestern Region, FAMED–UFMS, Campo Grande, Brazil^c Department of Internal Medicine, FAMED–UFMS, Campo Grande, Brazil^d Infectious and Parasitic Diseases Division, University Hospital, FAMED–UFMS, Campo Grande, Brazil^e FAMED–UFMS, Campo Grande, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 July 2011

Received in revised form 7 October 2011

Accepted 24 November 2011

Keywords:

Brazil

H1N1 virus

Maternal and child health

Pregnancy

Pregnancy complications

ABSTRACT

Objective: To determine perinatal outcome and epidemiologic, clinical, and obstetric characteristics among pregnant women infected with the H1N1 virus admitted to a Brazilian university hospital. **Methods:** A cross-sectional study was conducted of pregnant women infected with H1N1 who were admitted to the University Hospital at the School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil, during the 2009 pandemic. Data were obtained via a questionnaire, which was administered during the hospital evaluation of patients' medical records. **Results:** Thirty-one patients were included in the study. Antiviral therapy was initiated within 48 hours of the onset of symptoms in 64.5% of cases. Infection with the H1N1 virus was associated with severe clinical complications in 22.6% of patients and adverse perinatal outcomes in 41.9% of cases. The rate of maternal and perinatal mortality was 9.7%. There was a statistically significant association between late treatment with oseltamivir and increase in systemic complications in pregnancy (odds ratio 22.80 [95% confidence interval, 2.20–235.65]; $P=0.007$). **Conclusion:** Early treatment with oseltamivir may prevent serious complications associated with H1N1 infection in pregnant women but it does not affect perinatal outcome.

© 2011 International Federation of Gynecology and Obstetrics. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The 2009 global pandemic of the novel influenza A (H1N1) virus was characterized by significant clinical variations. The virus has genetic components from human, swine, and poultry influenza viruses—a genetic combination that had not been previously identified [1]. The significant mortality related to this viral infection was due to a lack of prior immunity in the population, the virulence of the virus, and its transmissibility among humans [2,3].

The current literature from the recent pandemic and previous outbreaks of H1N1 shows that pregnant women in the 2nd and 3rd trimesters are 4 times more likely than the general population to be hospitalized, in addition to having a significantly higher mortality rate [4,5]. Moreover, 8%–16% of all deaths from H1N1 infection in the USA occurred in pregnant women, although this group represented only 1% of the general population [6]. In Brazil, 156 (9.6%) of the 1632 total deaths reported during the 2009 pandemic were among pregnant women [7].

The aim of the present study was to determine the epidemiologic characteristics and clinical, obstetric, and perinatal outcomes of H1N1 viral infection among pregnant women during the 2009 pandemic at a university hospital center in Brazil.

2. Materials and methods

The present study was a cross-sectional analysis of pregnant women with suspected and/or confirmed infection with the H1N1 virus who were admitted to the University Hospital at the School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul (FAMED–UFMS), Campo Grande, Brazil, during the 2009 pandemic (July 20 to September 30, 2009). The following inclusion criteria were used: pregnancy confirmed via β -human chorionic gonadotropin test or ultrasound; suspected or confirmed infection with H1N1 virus [8,9]; infection requiring hospitalization in the maternity ward or Infectious and Parasitic Diseases (IPD) Division of the study hospital.

Participants signed a consent form and followed the treatment guidelines and routine exam schedule established by the IPD Division, based on the recommendations in the Protocol of Clinical Management and Epidemiological Surveillance of Influenza from the Ministry of Health [10]. After discharge, pregnant women received prenatal

* Corresponding author at: Rua Nagib Ourives, 175, Carandá Bosque CEP 79032–424, Campo Grande (MS), Brazil. Tel.: +55 67 3042 5005.

E-mail address: eafigueiro@uol.com.br (E.A. Figueiró-Filho).

care, delivery services, and postpartum follow-up from the high-risk pregnancy service at FAMED–UFMS. The study was approved by the Ethics Committee on Human Research of UFMS (protocol number 1564; October 29, 2009).

Data were obtained via a questionnaire, which was administered during the hospital evaluation of patients' medical records. Data were transcribed according to a specific study protocol using Epi Info 3.5.6 (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, GA, USA), which enabled statistical analysis.

An H1N1 diagnosis was confirmed by a positive result with reverse transcriptase-polymerase chain reaction in real time [9], and was presumed in individuals for whom it was not possible to collect clinical samples for laboratory diagnosis (or for whom samples were not feasible) and who had been in close contact with a laboratory-confirmed case. The criteria for determining the severity of infection included the following [10]: mental confusion; respiratory rate of more than 30 breaths per minute; diastolic blood pressure of less than 60 mm Hg or systolic blood pressure of less than 90 mm Hg; and fever higher than 38 °C associated with cough and dyspnea.

The following serious clinical complications of H1N1 infection were considered in the clinical evaluation: admission to the intensive care unit (ICU); intubation; and death resulting from complications of the disease. The following were considered adverse perinatal outcomes: spontaneous abortion; preterm delivery; stillbirth; and neonatal death.

Pregnant women with an H1N1 diagnosis in the 1st trimester were considered to have early-pregnancy infection, and those in the 2nd or 3rd trimester were considered to have late-pregnancy infection.

Early treatment with oseltamivir [10] (75 mg orally, twice daily for 5 days) was defined as treatment initiated within 48 hours of the onset of symptoms, and late treatment was defined as that initiated after the first 48 hours.

Associations between variables were evaluated in double-entry contingency tables via Fisher exact test or χ^2 test with Yates correction. $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. Associations among initiation of treatment (early/late), clinical complications (serious/not serious), perinatal outcome (adverse outcome/no adverse outcome), and timing of infection (early pregnancy/late pregnancy) were analyzed.

3. Results

Between July 20 and September 30, 2009, there were 31 suspected and/or confirmed cases of H1N1 infection among pregnant women admitted to the study hospital.

The mean age of the women was 23.6 ± 4.8 years, and the average number of pregnancies was 2.2 ± 1.3 . One patient had a twin pregnancy. The mean week of pregnancy at the time of hospital admission was 28.2 ± 7.0 weeks (range, 6–39 weeks). Two (6.5%) women were in the 1st trimester, 15 (48.4%) were in the 2nd, and 14 (45.2%) were in the 3rd.

Mean gestational age at time of delivery was 36.8 ± 2.7 weeks (range, 30.0–40.5 weeks). Mean birth weight was 2784.5 ± 710.7 g and mean height was 46.2 ± 5.2 cm. Mean 1-minute Apgar score was 7.3 ± 2.7 (range, 0–9) and mean 5-minute Apgar score was 8.6 ± 2.0 (range, 2–10).

Obstetric comorbidities at time of admission were found in 18 (58.1%) of the pregnant women, with pre-eclampsia the most common ($n = 10$ [55.6%]). Other clinical comorbidities occurred in 15 (48.4%) of the pregnant women, with respiratory disease ($n = 9$ [60.0%]) and hypertension ($n = 2$ [13.3%]) the most common (Table 1).

The symptoms reported by patients were fever ($n = 30$ [96.8%]), cough ($n = 30$ [96.8%]), myalgia ($n = 23$ [74.2%]), dyspnea ($n = 21$ [67.7%]), and headache ($n = 20$ [64.5%]) (Table 1). In 20 (64.5%) cases, patients received antiviral treatment within 48 hours of the onset of symptoms (i.e. early treatment).

Table 1
Clinical findings among pregnant women infected with H1N1 influenza during the 2009 pandemic.

Clinical finding	No. (%)
Obstetric comorbidities	18 (58.1)
Pre-eclampsia	10 (32.3)
Gestational diabetes	2 (6.5)
Other	6 (19.4)
Clinical comorbidities	15 (48.4)
Respiratory illness	9 (29.0)
Systemic hypertension	2 (6.5)
Rheumatologic illness	1 (3.2)
Thyroid disease	1 (3.2)
Diabetes	1 (3.2)
Heart disease	1 (3.2)
H1N1 influenza symptoms	
Fever	30 (96.8)
Cough	30 (96.8)
Myalgia	23 (74.2)
Dyspnea	21 (67.7)
Headache	20 (64.5)
Rhinorrhea	13 (41.9)
Odynophagia	12 (38.7)
Weakness	12 (38.7)
Chills	8 (25.8)
Vomiting	7 (22.6)
Arthralgia	7 (22.6)
Diarrhea	4 (12.9)
Conjunctivitis	1 (3.2)
Chest pain	1 (3.2)

Over the course of the infection, 24 (77.4%) patients had influenza-related bacterial pneumonia, which required treatment with azithromycin and ceftriaxone, and 7 (22.6%) experienced severe clinical complications. Seven (22.6%) women required admission to the ICU, 4 (12.9%) underwent tracheal intubation owing to acute respiratory failure, and 3 (9.7%) died because of complications from the viral infection and bacterial pneumonia. Septic shock was the direct cause of death in all cases.

Among the patients admitted to the ICU, treatment with oseltamivir was initiated 48 hours or more after the onset of symptoms (i.e. late treatment) in 6 (85.7%) cases. Late treatment also occurred for all patients who underwent tracheal intubation and in all cases of maternal death (Table 2).

Four (57.1%) of the 7 patients admitted to the ICU were in the 3rd trimester, and 3 (42.9%) were in the 2nd trimester (Table 3). Of those who underwent tracheal intubation, 3 (75.0%) were in the 3rd trimester and 1 (25.0%) was in the 2nd trimester. All of the patients who died were in the 3rd trimester of pregnancy.

There were 13 (41.9%) cases of adverse perinatal outcome: 1 spontaneous abortion; 9 premature deliveries; and 3 neonatal deaths. There were no reports of congenital malformations among the

Table 2
Association between initiation of oseltamivir treatment and severe clinical complications and adverse perinatal outcomes^a.

Initiation of treatment	Severe clinical complications ^b			Adverse perinatal outcomes ^c		
	Yes	No	Total	Yes	No	Total
Late (>48 hours)	6 (19.4)	5 (16.1)	11 (35.5)	7 (22.6)	4 (12.9)	11 (35.5)
Early (<48 hours)	1 (3.2)	19 (61.3)	20 (64.5)	6 (19.4)	14 (45.2)	20 (64.5)
Total	7 (22.6)	24 (77.4)	31 (100.0)	13 (41.9)	18 (58.1)	31 (100.0)

^a Values are given as number (percentage).

^b Intensive care unit admission, intubation, and/or death (odds ratio [OR] 22.80; 95% confidence interval [CI], 2.20–235.65; $P = 0.007$). Determined via χ^2 test with Yates correction.

^c Spontaneous abortion, preterm delivery, stillbirth, or neonatal death (OR 4.08; 95% CI, 0.86–19.37; $P = 0.15$). Determined via χ^2 test with Yates correction.

Table 3Association between trimester of pregnancy and severe clinical complications and adverse perinatal outcomes ^a.

Trimester	Severe clinical complications ^b			Adverse perinatal outcomes ^c		
	Yes	No	Total	Yes	No	Total
First (early pregnancy)	0 (0.0)	2 (6.5)	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.5)
Second/third (late pregnancy)	7 (22.6)	22 (71.0)	29 (93.5)	12 (38.7)	17 (54.8)	29 (93.5)
Total	7 (22.6)	24 (77.4)	31 (100.0)	13 (41.9)	18 (58.1)	31 (100.0)

^a Values are given as number (percentage).^b Intensive care unit admission, intubation, and/or death (odds ratio [OR] 0.60; 95% confidence interval [CI], 0.02–13.96; *P*>0.99). Determined via Fisher exact test.^c Spontaneous abortion, preterm delivery, stillbirth, or neonatal death (OR 1.41; 95% CI, 0.08–24.96; *P*>0.99). Determined via Fisher exact test.

newborns of the women. Eight (61.5%) women who experienced adverse perinatal outcomes were in the 3rd trimester, 4 (30.8%) were in the 2nd trimester, and 1 (7.7%) was in the 1st trimester. Late treatment with oseltamivir was reported by 7 (53.8%) of these women (Tables 2,3).

Twenty (64.5%) women underwent cesarean deliveries, of which 11 (55.0%) were planned preterm deliveries to avoid a worsening respiratory condition in the mother and to ensure a better maternal-fetal prognosis.

There was a significant association between late initiation of oseltamivir treatment and occurrence of serious medical complications among the women (odds ratio [OR] 22.80; 95% confidence interval [CI], 2.20–235.65; *P*=0.007) (Table 2). There was no significant association between trimester of pregnancy and occurrence of serious medical complications among the women (OR 0.60; 95% CI, 0.02–13.96; *P*>0.99) (Table 3). There was also no significant association between occurrence of adverse perinatal outcome and either early initiation of oseltamivir treatment (OR 4.08; 95% CI, 0.86–19.37; *P*=0.15) or trimester (OR 1.41; 95% CI, 0.08–24.96; *P*>0.99) (Tables 2,3).

The main clinical features and the progression of the obstetric cases are summarized in Table 4.

4. Discussion

In 2009, WHO originally called H1N1 influenza "swine flu" because its genetic appearance is similar to that of viruses that infect pigs in North America. However, further investigation revealed that this new virus is more complex. The new H1N1 virus is a quadruple human reassortant comprising 2 strains of avian and swine (North American and Eurasian) influenza virus [3,11,12].

Overall, the symptoms of patients infected with H1N1 influenza are the same as those associated with seasonal flu, including fever up to 41 °C, cough, myalgia, malaise, appetite loss, sore throat, and headache. These symptoms were all present in the study, consistent with the findings from other studies of pregnant women during the last pandemic [13,14].

Pregnant women should be considered a high-risk group for developing complications with this viral infection because of a series of physiologic changes that occur during pregnancy [13]. Healthy

Table 4

Clinical, obstetric, and perinatal outcomes of pregnant women with H1N1 influenza infection during the 2009 pandemic.

Case	Maternal age, y	Gestational age at onset of symptoms, wk	Oseltamivir	Treatment initiation	Pneumonia	Clinical outcome	Gestational age at delivery, wk	Delivery	Perinatal adverse outcomes
1	34	30.5	Yes	Early	No	No	34.5	Cesarean	Preterm
2	20	25	Yes	Early	Yes	No	38	Vaginal	No
3	21	34.5	Yes	Late	Yes	No	35	Cesarean	Preterm
4	20	9	Yes	Early	Yes	No	38.5	Vaginal	No
5	28	25	Yes	Early	Yes	No	40.5	Cesarean	No
6	24	34.5	Yes	Early	Yes	No	35.5	Cesarean	Preterm
7	26	23	Yes	Early	No	No	38.5	Vaginal	No
8	28	26	Yes	Early	Yes	No	34	Cesarean	Preterm
9	26	25	Yes	Early	Yes	No	39	Cesarean	No
10	23	6	Yes	Late	No	No	7	Vaginal	Abortion
11	16	25.5	Yes	Late	Yes	No	37.5	Cesarean	No
12	18	26	Yes	Late	Yes	ICU	39.5	Vaginal	No
13	25	31.5	Yes	Early	Yes	No	33	Cesarean	Preterm
14	18	33	Yes	Early	No	No	40	Vaginal	No
15	21	22	Yes	Early	No	No	38	Vaginal	No
16	31	34.5	Yes	Late	Yes	No	35.5	Cesarean	Preterm
17	22	35	Yes	Early	Yes	No	39.5	Cesarean	No
18	31	36.5	Yes	Early	Yes	No	39	Cesarean	No
19	21	24	Yes	Early	Yes	No	35.5	Cesarean	Preterm
20	20	28.5	Yes	Late	Yes	ICU	31.5	Cesarean	Stillbirth
21	30	35	Yes	Late	Yes	No	37.5	Vaginal	No
22	25	32	Yes	Late	Yes	ICU/death	34.5	Cesarean	Preterm
23	33	27	Yes	Early	Yes	No	40	Vaginal	No
24	20	28.5	Yes	Early	No	No	39	Vaginal	No
25	24	37	Yes	Late	Yes	ICU	38.5	Cesarean	No
26	22	33.5	Yes	Early	No	No	38	Cesarean	No
27	23	25	Yes	Early	Yes	ICU	39	Cesarean	No
28	18	32.5	Yes	Early	No	No	33	Vaginal	Preterm
29	17	30	Yes	Late	Yes	ICU/death	30	Cesarean	Stillbirth
30	21	28	Yes	Early	Yes	No	38.5	Vaginal	No
31	20	31.5	Yes	Late	Yes	ICU/death	33.5	Cesarean	Stillbirth

Abbreviation: ICU, intensive care unit.

pregnant women develop a significant decrease in oncotic pressure in the 3rd trimester [15,16]. Although these physiologic changes are necessary to facilitate the maternal tolerance of fetal antigens of paternal origin, they also make pregnant women more susceptible to intracellular pathogens such as viruses [13]. Therefore, pregnant women infected with H1N1 can rapidly develop a hemodynamic imbalance, which acutely affects lung function and facilitates the development of pneumonia, acute pulmonary edema, and other serious respiratory illnesses; in addition, it reduces the ability of pregnant women to tolerate hypoxic stress, and increases maternal and perinatal mortality [15,16].

Studies of pregnant women infected with H1N1 during the 2009 pandemic reported an ICU admission rate ranging between 14% and 25%, which is consistent with the 22.6% observed in the present study [6,14,17].

In a case series of pregnant women and new mothers who were either hospitalized or died from H1N1 infection during the 2009 pandemic, 95% of women were infected in the 2nd or 3rd trimester of pregnancy, and almost one-fifth required intensive care [14]. Although many women in Brazil do not make the diagnosis of pregnancy in the 1st trimester and, therefore, may not have been included in the present sample (only 2 patients were in the 1st trimester), the current findings were consistent: 29 (93.5%) women were infected in the 2nd or 3rd trimester. This regional characteristic should be considered an important selection bias of the present study.

The data from the present study reinforce the maternal complications associated with H1N1 infection. The associated complications most frequently cited in the literature were also observed in the present series: bacterial pneumonia (77.4%); acute respiratory failure (12.9%); and maternal death (9.7%). Maternal death following H1N1 infection is frequently attributed to bacterial pneumonia [15,18], which is also similar to the cases in the present study.

The mortality rate in the present study (9.7%) is similar to that reported in the literature; a recent study of 94 pregnant women and 8 postpartum women reported a maternal mortality rate of 7.84% [14]. However, a study of 57 pregnant Brazilian women hospitalized with H1N1 during the 2009 pandemic reported no cases of maternal death [17]. The main difference between these studies [14,17] and the present investigation is the rate of early initiation of antiviral treatment (64.5% in the present study vs 65.6% [14] and 80.7% [17]).

The CDC recommends immediate antiviral treatment of pregnant women with suspected or confirmed H1N1 influenza, preferably within 48 hours after the onset of symptoms [19]. In a recent study, patients who received treatment 48 hours or more after the onset of symptoms had a risk of ICU admission or death 4 times greater than patients who received earlier treatment [5]. In the present sample, there was a significant association between initiation of oseltamivir treatment and occurrence of severe clinical complications (i.e. admission to the ICU, intubation, and/or death). Early treatment was a protective factor against serious medical complications in pregnant women (95% CI, 2.20–235.65; $P=0.007$). The wide 95% CI was probably due to the relatively small sample size in the present study. The sample is, however, consistent with those from other hospitals during the 2009 H1N1 pandemic [16,17,20].

Moreover, although some studies do not report a heightened risk of seasonal flu during the postpartum period [21], the immediate post-delivery period represents a transitional time during which the risk of severe disease may be reduced but not yet to baseline, pre-pregnancy levels. Therefore, the immediate initiation of antiviral therapy is recommended in mothers with suspected or confirmed influenza until 2 weeks after delivery [22].

Decisions about early induction of labor must take into account gestational age, fetal and maternal conditions, and availability of a specialized neonatal unit. Women at 34 or more weeks of pregnancy will experience functional improvement after delivery, especially those with moderate-severe [23] respiratory symptoms. Elective

termination of pregnancy is recommended for women with severe acute respiratory distress because it may prevent worsening respiratory function and result in reduced morbidity [23]. This recommendation was followed in the present study, with cesarean performed in 20 (64.5%) patients because of the severity of maternal respiratory symptoms.

Little is known about the direct effects of the H1N1 virus on the fetus [16,24]. However, in the latest outbreak, the most frequently reported complications were abortion, fetal distress, and preterm birth—which seem to be related to inflammation, fever, and poor maternal and fetal oxygenation due to respiratory disorders arising from maternal flu [16,24]. Preterm birth was the most frequent adverse perinatal outcome in the present sample.

The neonatal mortality rate in the present study was 9.7%. A similar study of 12 pregnant women hospitalized with H1N1 infection in Iran during the last pandemic showed very similar rates of neonatal mortality (8.3%) and early initiation of antiviral treatment (66.7%) [25].

In the present study, both maternal and perinatal mortality were approximately 10%. Although there was a significant association between initiation of treatment and occurrence of serious medical complications among pregnant women infected with H1N1, there was no significant association between initiation of treatment and adverse perinatal outcome. Thus, the findings indicate that early treatment with oseltamivir can prevent serious medical complications associated with H1N1 infection in pregnant women but it does not affect perinatal outcome.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest.

References

- Machado AA. How to prevent, recognize and diagnose infection with the swine-origin Influenza A (H1N1) virus in humans. *J Bras Pneum* 2009;35(5):464–9.
- Picone O, Ami O, Vauloup-Fellous C, Martinez V, Guillet M, Dupont-Bernabé C, et al. Pandemic influenza A H1N1 2009 flu during pregnancy: Epidemiology, diagnosis and management. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2009;38(8):615–28.
- Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360(25):2605–15.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374(9688):451–8.
- Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303(15):1517–25.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009;361(2):1935–44.
- Secretariat of Health Surveillance. Epidemiological Report Pandemic Influenza (H1N1) 2009. Year 1 http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_influenza_se_47.pdf Published 2009.
- Torres-Ramírez A. Pandemic influenza A(H1N1) in pregnant women. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(2):121–7.
- Ministry of Health. Influenza A (H1N1): Protocol for Reporting and Investigation. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_investigacao_notificacao08062009.pdf Published 2009.
- Ministry of Health. Protocol for Clinical Management and Epidemiological Surveillance Of Influenza – Version III. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_de_manejo_clinico_05_08_2009.pdf Published 2009.
- Greer LG, Abbassi-Ghanavati M, Sheffield JS, Casey BM. Diagnostic dilemmas in a pregnant woman with influenza A (H1N1) infection. *Obstet Gynecol* 2010;115(2 Pt 2):409–12.
- 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. *New Engl J Med* 2009;360(25):2616–25.
- Lim ML, Chong CY, Tee WS, Lim WY, Chee JJ. Influenza A/H1N1 (2009) infection in pregnancy – an Asian perspective. *BJOG* 2010;117(5):551–6.
- Louie J, Acosta M, Jamieson D, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010;362(1):27–35.
- Hussell T, Wissinger E, Goulding J. Bacterial complications during pandemic influenza infection. *Future Microbiol* 2009;4(3):269–72.
- Miller AC, Safi F, Hussain S, Subramanian RA, Elamin EM, Sinert R. Novel influenza A(H1N1) virus among gravid admissions. *Arch Intern Med* 2010;170(10):868–73.

- [17] Jiménez MF, El Beitune P, Salcedo MP, Von Ameln AV, Mastalir FP, Braun LD. Outcomes for pregnant women infected with the influenza A (H1N1) virus during the 2009 pandemic in Porto Alegre, Brazil. *Int J Gynecol Obstet* 2010;111(13):217–9.
- [18] Wright ES. Time to rethink the UK's response to swine flu? *BMJ* 2009;338:b2093.
- [19] Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Alert Network (HAN) Info Service Message: Recommendations for Early Empiric Antiviral Treatment in Persons with Suspected Influenza who are at Increased Risk of Developing Severe Disease. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/han/101909.htm> Published 2009.
- [20] Calvo Aguilar O, Canalizo Mendoza YR, Hernández Cuevas MJ. Influenza H1N1 in obstetric population of a general hospital in Oaxaca. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(6):344–50.
- [21] Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148(11):1094–102.
- [22] Centers for Disease Control and Prevention. Updated Interim Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009–2010 Season. http://www.cdc.gov/h1n1flu/pregnancy/antiviral_messages.htm Published 2009.
- [23] Cole DE, Taylor TL, McCullough DM, Shoff CT, Derdak S. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(10 Suppl):S269–78.
- [24] Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000;107(10):1282–9.
- [25] Honarvar B, Asadi N, Ghaffarpasand F, Moghadami M, Kasraeian M. Pregnancy outcomes among patients infected with pandemic H1N1 influenza virus in Shiraz, Iran. *Int J Gynecol Obstet* 2010;111(1):86–7.

5 DISCUSSÃO

A influenza A (H1N1) de 2009 foi inicialmente chamada de “gripe suína” pela OMS, porque muitos de seus genes pareciam semelhantes aos vírus que infectam suínos norte-americanos. No entanto, mais estudos revelaram que esse novo vírus era, de fato, mais complexo. O novo vírus da gripe H1N1 representou um rearranjo quádruplo compreendendo uma linhagem humana, uma aviária e duas de suínos (norte-americano e euro-asiático) do vírus influenza (DAWOOD et al., 2009; GREER et al, 2010; SHINDE et al, 2009).

Entre julho e setembro de 2009, a maternidade do Hospital Universitário da FAMED/UFMS recebeu 32 casos suspeitos e/ou confirmados de infecção pelo vírus Influenza A H1N1, sendo 31 gestantes e uma puérpera no 12º dia pós-operatório de parto cesariana.

A idade média das pacientes incluídas na pesquisa foi de $23,6 \pm 4,8$ anos, com número médio de gestações de $2,2 \pm 1,3$. Uma das pacientes apresentava gestação gemelar. Dentre as grávidas, a idade gestacional no momento da admissão hospitalar variou entre 6 e 39 semanas, com média de $28,2 \pm 7$ semanas, sendo que duas pacientes (6,3%) estavam no primeiro trimestre de gestação, 15 (46,9%) no segundo, 14 (43,8%) no terceiro trimestre.

A idade gestacional no momento do parto variou entre 30 e 40,5 semanas com média de $36,8 \pm 2,7$ semanas. Ao nascimento, o peso médio dos neonatos foi de $2784,5 \pm 710,7$ gramas, com estatura média de $46,2 \pm 5,2$ cm. O apgar do primeiro minuto variou entre 0 e 9, com média de $7,3 \pm 2,7$, e o apgar do quinto minuto de vida variou entre 2 e 10 com média de $8,6 \pm 2,0$.

A presença de comorbidades obstétricas foi relatada na admissão por 56,2% (18) das gestantes, sendo a pré-eclâmpsia a mais frequente, presente em 55,5% destas pacientes (10/18). Outras comorbidades clínicas foram relatadas por 50% (16) das participantes do estudo, sendo as mais frequentes doenças respiratórias (9/16) e hipertensão arterial sistêmica (2/16). Os sintomas mais relatados pelas pacientes foram febre (93,8%), tosse (93,8%), mialgia (72,0%), dispneia (65,6%) e cefaleia (62,5%).

Em geral, os sintomas dos pacientes infectados pelo vírus influenza A H1N1 são basicamente os mesmos da gripe sazonal, incluindo febre acima de 41°C , tosse,

mialgia, astenia, hiporexia, odinofagia e cefaleia, também podendo aparecer sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos e/ou diarreia. Todos estes sintomas estiveram presentes neste estudo e são consistentes com os achados em outros trabalhos com gestantes realizados durante a última pandemia (LIM et al, 2010; LOUIE et al, 2010).

Todas as pacientes receberam tratamento antiviral conforme preconizado pelo Ministério da Saúde, sendo iniciado nas primeiras 48 horas de início dos sintomas em 65,6% dos casos (tratamento precoce).

Durante a evolução da infecção, 75% (24) das pacientes apresentaram pneumonia bacteriana associada à influenza, exigindo tratamento com azitromicina e ceftriaxone; 21,9% (7) sofreram complicações graves e necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI); 12,5% (4) foram submetidas à intubação orotraqueal devido à insuficiência respiratória aguda; e 9,4% (3) das pacientes evoluíram para óbito devido a complicações do quadro viral e pneumonia bacteriana. O choque séptico foi a causa direta da morte em todos os casos.

Das pacientes admitidas em UTI, 85,7% tinham iniciado tratamento com Oseltamivir após as 48 horas de início dos sintomas (tratamento tardio). O mesmo ocorreu em todas as pacientes submetidas à intubação orotraqueal e também em todos os casos de óbito materno

As mulheres grávidas devem ser consideradas um grupo de alto risco para desenvolver complicações da doença, devido a uma série de alterações fisiológicas do organismo materno durante a gravidez. Primeiramente, seu sistema imunológico encontra-se deprimido em consequência da alteração de suas respostas humorais e celulares pelos antígenos específicos fetais. Embora essa mudança fisiológica seja necessária para facilitar a tolerância materna aos antígenos fetais de origem paterna, também torna a grávida mais suscetível aos patógenos intracelulares, tais como os vírus (LIM et al, 2010).

Em gestantes, ocorre aumento da frequência cardíaca e respiratória, do volume sistólico e do consumo de oxigênio, bem como redução da capacidade pulmonar, volume corrente e capacidade residual funcional, como resultado do progressivo crescimento abdominal e do notável aumento do volume intravascular. Considere-se também que grávidas saudáveis desenvolvem importante diminuição da pressão oncótica no terceiro trimestre de gestação (HUSSEL et al, 2009; MILLER et al, 2010). Além disso, as mulheres grávidas infectadas pelo vírus podem desenvolver

rápido desequilíbrio hemodinâmico, que afeta particularmente a função pulmonar de forma aguda e favorece o desenvolvimento de pneumonia e outras enfermidades respiratórias graves, edema agudo de pulmão (devido à diminuição da pressão oncótica), redução do limite da tolerância da mulher grávida ao estresse hipóxico e elevação da mortalidade materna e perinatal (HUSSEL, 2009; MILLER, 2010).

Estudos com gestantes e puérperas infectadas pelo vírus Influenza A H1N1 durante a pandemia 2009 relataram taxas de admissão em UTI variando entre 14 e 25%, concordantes com 23,3% encontrada no presente estudo (JAIN et al, 2009; LOUIE et al; JIMÉNEZ et al, 2010).

Com relação ao trimestre gestacional, das pacientes admitidas em UTI, 57,1% estavam no terceiro e 42,9% no segundo trimestre. Das que foram submetidas à intubação orotraqueal, 66,7% estavam no terceiro e 33,3% no segundo trimestre. Por fim, das pacientes que evoluíram para óbito, todas estavam no último trimestre de gestação. Com relação ao trimestre gestacional, das pacientes admitidas em UTI, 57,1% estavam no terceiro e 42,9% no segundo trimestre. Das que foram submetidas à intubação orotraqueal, 66,7% estavam no terceiro e 33,3% no segundo trimestre e, finalmente, das pacientes que evoluíram para óbito, todas estavam no último trimestre de gestação.

Em uma série de casos de gestantes e puérperas que foram hospitalizadas ou morreram por infecção pelo H1N1 durante a pandemia de 2009, na Califórnia (USA), 95% foram infectadas no segundo ou terceiro trimestres de gestação e quase um quinto necessitou de cuidados intensivos (LOUIE et al, 2010). Entretanto, no Brasil, muitas mulheres não realizam diagnóstico de gravidez no primeiro trimestre e, por essa razão, não foram incluídas no presente estudo, (somente duas pacientes estavam no primeiro trimestre). Essa característica regional pode ser considerada um viés importante na seleção da amostra nesse trabalho. Apesar disso, os resultados obtidos são consistentes com os citados na literatura, tendo sido verificado que 93,8% (29) das pacientes foram infectadas no segundo ou terceiro trimestres de gravidez.

Os dados descritos no presente estudo reforçam as complicações maternas associadas à infecção H1N1. As complicações maternas mais frequentemente associadas citadas na literatura também foram observadas nessa pesquisa: pneumonia bacteriana associada (75%), insuficiência respiratória aguda (12,5%) e óbito materno (9,7%). Os casos descritos de morte materna ocorreram devido à pneumonia viral

fulminante semelhantes aos relatados em outros trabalhos (WRIGHT, 2009; HUSSEL et al, 2009).

A taxa de mortalidade encontrada no presente estudo (9,4%) é semelhante ao descrito na literatura, como uma série recente (USA) que incluiu 94 mulheres grávidas e oito puérperas, com uma taxa de mortalidade de 7,84% (LOUIE et al, 2010). Entretanto, outro estudo realizado com 57 mulheres brasileiras grávidas hospitalizadas com o vírus H1N1, durante a pandemia 2009, não registrou casos de morte materna (JIMÉNEZ et al, 2010). A principal diferença entre esses estudos (LOUIE et al, 2010; JIMÉNEZ et al, 2010) e a presente investigação está na taxa de início precoce do tratamento antiviral com Oseltamivir (64.5% no presente estudo, 65.6% (LOUIE et al, 2010) e 80,7% (JIMÉNEZ et al, 2010).

Foram observados 13 casos (40,6%) de resultados perinatais adversos: um aborto espontâneo, 9 partos prematuros e 3 óbitos neonatais. Não houve relato de malformações entre os recém-nascidos das gestantes incluídas neste estudo. Dentre as gestantes que obtiveram resultados perinatais adversos, 8 (61.5%) estavam no terceiro trimestre, 4 (30.8%) estavam no segundo e uma (7.7%) no primeiro trimestre. O tratamento tardio (medicação após as 48 horas do início dos sintomas) com Oseltamivir foi descrito para 8 (62,5%) casos. Quanto à evolução obstétrica, o parto cesáreo foi realizado em 20 (62,5%) das pacientes, sendo que em 55% destas gestantes, o parto foi pré-termo com o intento de evitar a piora respiratória da mãe e garantir a melhora do prognóstico materno-fetal. O CDC recomenda tratamento antiviral imediato de gestantes com suspeita ou confirmação de influenza A H1N1, de preferência nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas (CDC-HAN, 2009). Em um estudo recente, as gestantes que receberam tratamento após 48 horas do início dos sintomas apresentaram risco de internação em UTI ou morte quatro vezes maior que gestantes que receberam tratamento precoce (SISTON et al, 2010).

Na presente amostra, houve associação estatisticamente significativa entre o início tardio do tratamento com oseltamivir e a ocorrência de complicações clínicas graves nas gestantes (*odds ratio* [OR] 22.80; intervalo de confiança 95% [IC], 2.20-235.65; $p=0.007$). Verificou-se que o tratamento precoce foi fator de proteção para complicações clínicas graves em gestantes. O IC de 95% foi amplo, provavelmente devido ao tamanho reduzido da amostra no presente estudo. No entanto a amostra foi consistente com aquelas de outros hospitais durante a pandemia 2009 de H1N1

(MILLER et al, 2010; Jiménez et al, 2010; AGUILAR et al, 2011). Não houve associação estatisticamente significante entre a ocorrência de resultados perinatais adversos e o início precoce do tratamento com oseltamivir (*OR* 4.08; IC 95%, 0.08—19.37; *p*=0.15) ou o trimestre gestacional (*OR* 1.41; IC 95%, 0.08-24.96; *p*>0.99).

Embora alguns estudos da gripe sazonal não relatem um risco aumentado durante o puerpério (NEUZIL et al, 1998), o pós-parto imediato representa um período de transição durante o qual o risco de doença grave pode estar reduzido, entretanto ainda não atingiu o nível padrão existente antes da gestação. Sendo assim, recomenda-se o início imediato da terapia antiviral em pacientes com suspeita ou confirmação de influenza até duas semanas após o parto (CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2009). Na presente casuística, a puérpera infectada pelo vírus H1N1 estava no 12º dia pós-operatório de parto cesariana e recebeu tratamento antiviral precoce, evoluindo para cura da doença sem complicações clínicas.

As decisões sobre a indução precoce do trabalho de parto devem levar em conta a idade gestacional, as condições fetais e maternas e a disponibilidade da unidade neonatal especializada. Nas gestantes com 34 semanas ou mais de gestação, poderá haver melhora funcional após o parto, principalmente nas pacientes com sintomas respiratórios moderados a graves (COLE et al, 2005).

Sugere-se a interrupção eletiva da gestação em mulheres com síndrome da angústia respiratória aguda grave, porque pode prevenir a piora da função respiratória e resultar em diminuição da morbidade materna (COLE et al, 2005). Esta recomendação foi seguida neste estudo, com o parto cesariano realizado em 20 (62,5%) das pacientes, devido à gravidade dos sintomas respiratórios maternos. A interrupção da gestação antes de 32 semanas foi realizada em duas pacientes a fim de melhorar o prognóstico materno-fetal, dada à severidade da infecção materna.

Pouco se sabe sobre os efeitos diretos do vírus da gripe H1N1 sobre o feto. Acredita-se que viremia seja infrequente e, assim, a transmissão vertical parece ser rara. No entanto, na última epidemia, as complicações mais frequentemente relatadas foram aborto, sofrimento fetal agudo e nascimento pré-termo, as quais parecem estar relacionadas ao processo inflamatório, febre materna elevada e má oxigenação materna e fetal devido às alterações respiratórias maternas decorrentes da gripe (MILLER et al, 2010; IRVING et al, 2000). O parto pré-termo foi o resultado perinatal adverso mais frequente (37,5%) na presente amostra.

A taxa de mortalidade neonatal no presente estudo foi de 9,4%. Um estudo semelhante com 12 gestantes iranianas internadas devido à infecção pelo vírus H1N1, na última pandemia, relatou mortalidade neonatal muito semelhante (8,3%), com uma taxa de instituição precoce do tratamento antiviral (66,7%) (HONARVAR et al , 2010), semelhante à da presente investigação.

No presente estudo, a mortalidade materna e perinatal foi de aproximadamente 10% . Embora tenha havido associação estatisticamente significativa entre o início do tratamento e a ocorrência de complicações clínicas graves em gestantes infectadas pelo vírus Influenza A H1N1, o mesmo não demonstrou associação significativa entre início do tratamento e resultados perinatais adversos. Dessa maneira, os achados da investigação indicam que o tratamento precoce com oseltamivir pode evitar complicações clínicas graves associadas com a infecção por H1N1 em gestantes, entretanto ele não afeta os eventos perinatais adversos

A despeito do maior número de gestantes que apresentaram complicações clínicas graves e/ou resultados perinatais adversos apresentarem-se em gestações tardias, o trimestre gestacional da infecção H1N1 não esteve estatisticamente associado com piores resultados clínicos (p: 1,00 OR: 0,62 IC95%: 0,02-14,5) e perinatais neste estudo (p: 1,00 OR: 0,66 IC95%: 0,03-11,72).

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1. Os dados do presente estudo reforçam as complicações maternas associadas com a infecção H1N1.

2. As complicações maternas mais frequentes foram pneumonia bacteriana, insuficiência respiratória e óbito materno.

3. A taxa de mortalidade materna foi 9,7%, semelhante às relatadas pela literatura.

4. Houve associação significativa entre iniciação do tratamento com oseltamavir e a ocorrência de complicações graves.

5. O tratamento precoce foi um fator protetivo contra complicações clínicas sérias nas gestantes ($p = 0,007$).

6. As complicações mais frequentes nos fetos foram aborto, sofrimento fetal e nascimento pré-termo (evento adverso perinatal mais frequente nesta amostra) e a taxa de mortalidade perinatal foi 9,7%.

7. Não houve associação significativa entre a ocorrência de complicações maternas e eventos adversos perinatais.

8. Finalmente, os achados da pesquisa indicaram que o tratamento precoce com oseltamivir pode prevenir sérias complicações clínicas associadas com a infecção pelo vírus H1N1 em gestantes, porém não afeta as intercorrências perinatais.

7 REFERÊNCIAS

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Influenza vaccination and treatment during pregnancy: ACOG committee opinion no. 305. *Obst Gynecol J* 2004; 104:1125-6.

CDC Health Alert Network (HAN) Info Service Message: Recommendations for early empiric antiviral treatment in persons with suspected influenza who are at increased risk of developing severe disease.2009. Disponível em: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/han/101909>. Acesso em 10/02/2011.

Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. The 2009 H1N1 pandemic: Summary Highlights, April 2009-April 2010. Jun 2010. Disponível em: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/cdcresponse.htm>. Acesso em 05/03/2011.

Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. Updated interim recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Disponível em: http://www.cdc.gov/h1n1flu/pregnancy/antiviral_messages.htm. Acesso em 05/03/2011.

CDC Health Alert Network (HAN) Info Service Message: Recommendations for early empiric antiviral treatment in persons with suspected influenza who are at increased risk of developing severe disease.2009. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/han/101909>.

Cole DE, Taylor TL, McCullough DM, Shoff CT, Derdak S. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005;33(10 Suppl):S269-78.

Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009; 360(25):2605-15.

Greer LG, Abbassi-Ghanavati M, Sheffield JS, Casey BM. Diagnostic dilemmas in a pregnant woman with Influenza A (H1N1) infection. *Obst Gynecol J*. 2010; 115: 409-12.

Honarvar B, Asadi N, Ghaffarpasand F, Moghadami M, Kasraeian M. Pregnancy outcomes among patients infected with pandemic H1N1 influenza virus in Shiraz, Iran. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 Oct;111(1):86-7.

Hussell T, Wissinger E, Goulding J. Bacterial complications during pandemic influenza infection. *Future Microbiol* 2009; 4:269-72.

Irving WL, James DK, Stephenson T, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and sero epidemiological study. *BJOG: Intern J Obst Gynecol* 2000; 107(10):1282-9.

Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009; 361(2):1935-44.

Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen AS, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009; 374(9688):451-8.

Jiménez MF, El Beitune P, Salcedo MP, Von Ameln AV, Mastalir FP, Braun LD. Outcomes for pregnant women infected with the influenza A (H1N1) virus during the 2009 pandemic in Porto Alegre, Brazil. *Int J Gynecol Obstet.* 2010;111(13):217-9.

Lim ML, Chong CY, Tee WS, Lim WY, Chee JJ. Influenza A/H1N1 (2009) infection in pregnancy- an Asian perspective. *BJOG.* 2010;117(5):551-6.

Louie J, Acosta M, Jamieson D, Honein MA, California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med.* 2010;362(1):27-35.

Machado AA. Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir. *J Bras Pneumol.* 2009;35(5):464-69.

Miller AC, Safi F, Hussain S, Subramanian RA, Elamin EM, Sinert R. Novel influenza A(H1N1) virus among gravid admissions. *Arch Intern Med.* 2010; 170(10): 868-73.

Ministério da Saúde. [Internet]. Protocolo de manejo clínico e vigilância epidemiológica da Influenza – Versão III. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_de_manejo_clinico_05_08_2009.pdf.

Acesso em 10/02/2011.

Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza. *In* Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 7^a ed. 2009; Caderno 1: 1-24. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed_web_atual_influenza.pdf.

Acesso em 10/03/2011

Ministério da Saúde do Brasil. Influenza A (H1N1). Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1534

Acesso em 05/03/2011.

Nakajima K, Desselberger U, Palese P. Recent human influenza A (H1N1) viruses are closely related genetically to strains isolated in 1950. *Nature* 1978; 274:334–339.

Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009; 459(7249): 931-39.

Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol.* 1998; 148(11):1094-102.

Picone O, Ami O, Vauloup-Fellous C, Martinez V, Guillet M, Dupont-Bernabé C, et al. Pandémie de grippe A H1N1 2009 et grossesse: épidémiologie, diagnostic et prise en charge. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2009;38:615-28.

Ramírez AT. La influenza pandémica A(H1N1) em mujeres embarazadas. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(2):121-7.

Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Informe Epidemiológico Influenza Pandêmica (H1N1) 2009. Ano 1. Número 11. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_influenza_se_47.pdf.

Schnitzler SU, Schnitzler P. An update on swine origin influenza virus A/H1N1: a review. *Virus Genes* 2009; 39(3):279-92.

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. *New Eng J Med* 2009; 360(25): 2616-25.

Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010; 303(15):1517-25.

Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obst Gynecol*. 2009; 201(6): 547-52.

Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008; 359: 1555-64.

World Health Organization (WHO). Evolution of a pandemic A (H1N1) 2009. April 2009 – August 2010 – 2nd ed. WHO Library. Disponível em: www.who.int
Acesso em 05/01/2011.

ANEXOS

ANEXO A- CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 1564 do Pesquisador Ernesto Antônio Figueiró Filho intitulado "Infecção pelo vírus H1N1 na gestação: implicações obstétricas, clínicas e perinatais", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 29 de outubro de 2009, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos

Coordenador em exercício do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 29 de outubro de 2009.

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
<http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/>
bioetica@propp.ufms.br
fone 0XX67 345-7187

ANEXO B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA DOUTOR HÉLIO MANDETA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidada à participar do projeto «Infecção pelo vírus H1N1 na gestação: implicações obstétricas, clínicas e perinatais». Você responderá a algumas perguntas e usaremos as informações anotadas no seu prontuário médico. Também poderemos solicitar os exames que você realizou durante o pré-natal. Este projeto é confidencial e suas respostas serão mantidas no anonimato.

Sua participação não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua participação será de grande importância, pois a infecção pelo vírus H1N1 tem apresentado formas mais graves em algumas gestantes e através deste estudo poderemos avaliar o impacto da gripe A em sua gestação, além de acompanharmos se esta infecção causa efeitos em seu bebê.

Durante esta internação, você realizará todos os exames de rotina preconizados pelo Ministério da Saúde para a gripe por H1N1 e, após a alta hospitalar, você está convidada a participar do Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Hospital Universitário para acompanhamento pré-natal de sua gestação. Neste ambulatório, você também será orientada a realizar todos os exames de rotina do pré-natal e não haverá qualquer tipo de gasto com estes exames.

Caso seja encontrada qualquer alteração nos exames realizados, você será comunicada e receberá toda orientação e acompanhamento necessário e poderá optar por intervenção médica caso haja risco para você e/ou para o bebê. Não há nenhum risco para a você ou para o bebê neste estudo.

Em caso de mulheres menores de idade, o consentimento será obtido de seu responsável.

Não haverá nenhum risco envolvendo as participantes, assim como não haverá custos ou pagamentos pela aceitação em participar.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Você receberá uma cópia deste termo e pode tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento através dos contatos: Dr Ernesto Antônio Figueiró-Filho (67) 3042-5005 ou Comitê de Ética local (67) 3345-7187.

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu,

_____ concordo em participar do estudo: Infecção pelo vírus H1N1 na gestação: implicações obstétricas, clínicas e perinatais.

Declaro ainda que fui devidamente informada e esclarecida pelo pesquisador _____ sobre os objetivos da pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido o direito de, a qualquer momento, retirar meu consentimento de participação, sem que tal medida me penalize ou interrompa os meus direitos de acompanhamento, assistência e tratamento no Sistema Único de Saúde.

_____, ____/____/____

Local, Data e Assinatura

ANEXO C- PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA INFLUENZA – VERSÃO III (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL).

As principais orientações deste protocolo são as seguintes (BRASIL-MS, 2009):

3.3- Definição de caso de Síndrome Respiratória Aguda Grave

Indivíduo de qualquer idade com doença respiratória aguda grave (DRAG) caracterizada por febre superior a 38°C, tosse e dispnéia, acompanhada ou não de manifestações gastrointestinais ou dos sinais e sintomas abaixo (BRASIL-MS, 2009):

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

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

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

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

Alerta: deve ser dada atenção especial a essas alterações quando ocorrerem em pacientes que apresentem fatores de risco para a complicação por influenza (BRASIL-MS, 2009).

3.3.1- Orientações gerais para o manejo clínico

3.3.1.1- Informações gerais

No indivíduo com manifestações clínicas compatíveis com doença respiratória aguda grave, deve-se (BRASIL-M, 2009):

- Orientar o afastamento temporário, de acordo com cada caso, das atividades de rotina (trabalho, escola, etc.) avaliando período de transmissibilidade da doença;
- Utilizar equipamentos de proteção individual conforme orientações nesse Protocolo;
- Realizar avaliação clínica minuciosa;
- Coletar amostra de secreção nasofaríngea e de sangue, até o 7º dia de início dos sintomas;
- Recomenda-se fortemente internar o paciente, dispensando-lhe todos os cuidados que o caso requer;
- Todo paciente, uma vez instalado o quadro de síndrome gripal, mesmo em quadro leve, onde não está indicada a internação hospitalar, deve ser orientado a ficar atento a todos os sinais e sintomas de agravamento e, em persistindo ou piorando um sinal ou sintoma nas 24 a 48 horas consecutivas ao exame clínico, ele deve retornar imediatamente a um serviço de saúde. Mecanismos adicionais podem ser desenvolvidos em cada unidade de saúde de modo a ajudar nesse monitoramento, no intervalo de 24h a 48h, visando a identificação precoce de sinais de agravamento.

Importante: Para menores de 18 anos de idade é contra-indicado o uso de salicilatos em casos suspeitos ou confirmados de infecção por vírus Influenza devido ao risco de desenvolvimento da Síndrome de Reye (BRASIL-MS, 2009).

3.3.1.2- Grupos e fatores de risco para complicações por influenza

3.3.1.2.1- Grupo de risco: pessoas que apresentam as seguintes condições clínicas abaixo (BRASIL-MS, 2009):

- Imunodepressão: por exemplo, indivíduos transplantados, pacientes com câncer, em tratamento para aids ou em uso de medicação imunossupressora;
- Condições crônicas: por exemplo, hemoglobinopatias, cardiopatias, pneumopatias, doenças renais crônicas, doenças metabólicas (diabetes mellitus) e obesidade móbida (Índice de Massa Corporal > 40).

3.3.1.2.2- Fatores de risco (BRASIL-MS, 2009):

- Idade: inferior a 02 ou superior a 60 anos de idade;
- Gestação: independente da idade gestacional.

ATENÇÃO: Todos os indivíduos que compõem o grupo de risco ou que apresentem fatores de risco para complicações de influenza requerem - obrigatoriamente - avaliação e monitoramento clínico constante e seu médico assistente, para indicação ou não de tratamento com Oseltamivir; além da adoção de todas as demais medidas terapêuticas. Atenção especial deve ser dada às grávidas, independentemente do período de gestação⁴.

3.3.1.2.3- Avaliação simplificada de gravidade em serviços de saúde de atenção primária e secundária

Os casos de DRAG deverão ser encaminhados para o Hospital de Referência, se apresentarem um ou mais dos sinais e sintomas abaixo (BRASIL-MS, 2009).

3.3.1.2.4- Avaliação em adultos

- Confusão mental;
- Frequência Respiratória > 30 IRPM;
- PA diastólica < 60 mmHg ou PA sistólica < 90 mmHg;
- Idade > 60 anos de idade;

3.3.1.2.5- Avaliação em crianças

- Cianose

- Batimento de asa de nariz
- Taquipnéia: 2 meses a menor de 1 ano (>50 IRPM); 1 a 5 anos (>40 IRPM)
- Toxemia
- Tiragem intercostal
- Desidratação/Vômitos/Inapetência
- Dificuldade para ingestão de líquidos ou amamentar
- Estado geral comprometido
- Dificuldades familiares em medicar e observar cuidadosamente
- Presença de co-morbidades/Imunodepressão

3.3.1.2.6- Aspectos Laboratoriais

Informações gerais (BRASIL-MS, 2009):

- Os agentes infecciosos prioritários para investigação etiológica são os vírus Influenza e os agentes etiológicos responsáveis por quadros de pneumonia bacteriana;

- As amostras de secreções respiratórias devem ser coletadas preferencialmente entre o 3º (terceiro) e 7º (sétimo) dia, após o início dos sintomas;

- A técnica de diagnóstico preconizada pela OMS para confirmação laboratorial do novo vírus Influenza A(H1N1) é o RT-PCR;

- Não é recomendada a metodologia de Imunofluorescência Indireta (IFI) para detecção desse novo subtipo de Influenza A(H1N1), no momento atual;

O processamento das amostras de secreção respiratória de casos suspeitos para o diagnóstico de infecção pelo novo vírus Influenza A(H1N1) será realizado exclusivamente pelos Laboratórios de Referência (LR):

- Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP) em São Paulo;
- Instituto Evandro Chagas (IEC/PA) no Pará;
- Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ/RJ) no Rio de Janeiro.

Considerando as normas de biossegurança vigentes no país e as recomendações da OMS, o Ministério da Saúde reitera que a coleta de amostras de material humano seja realizada rigorosamente dentro das normas de biossegurança preconizadas para essa situação.

Os Laboratórios Centrais de Saúde Pública - LACEN poderão processar amostras de sangue ou outras amostras clínicas que não sejam do trato respiratório para subsidiar o diagnóstico diferencial, conforme as hipóteses diagnósticas elencadas no hospital de referência e desde que façam parte da lista de exames próprios desta rede de laboratórios, adotando-se as medidas de biossegurança preconizadas para cada situação.

3.3.1.2.7- Indicação para a coleta de amostras no indivíduo doente

Diante de um caso suspeito de doença respiratória aguda grave (apresentando ou não fator de risco para complicações) poderão ser coletadas amostras clínicas de (BRASIL-MS, 2009):

- Secreção nasofaringeana: para detecção de vírus Influenza;
- Sangue para hemocultura: para realização de pesquisa de agentes microbianos e,
 - avaliação da resistência antimicrobiana.
 - Outras amostras clínicas: serão utilizadas apenas para monitoramento da evolução clínica do paciente e/ou para realização de diagnóstico diferencial, conforme hipóteses elencadas pelo médico do hospital de referência e as evidências geradas pela investigação epidemiológica.

3.3.1.2.8- Técnica para a coleta (BRASIL-MS, 2009):

- Preferencialmente, utilizar a técnica de aspirado de nasofaringe com frasco coletor de secreção, pois a amostra obtida por essa técnica pode concentrar maior número de células;
- Na impossibilidade de utilizar a técnica de aspirado de nasofaringe, como alternativa, poderá ser utilizada a técnica de swab combinado de nasofaringe e orofaringe, exclusivamente com swab de rayon;
- Não deverá ser utilizado swab de algodão, pois o mesmo interfere nas metodologias moleculares utilizadas;
- As amostras de secreção respiratória coletadas devem ser mantidas em temperatura adequada de refrigeração (4 a 8°C) e encaminhadas aos LACEN no mesmo dia da coleta.

3.3.1.2.9- Acondicionamento, transporte e envio de amostras para diagnóstico (BRASIL-MS, 2009):

Todas as unidades coletoras (unidades de saúde) deverão encaminhar as amostras ao LACEN de seu Estado ou Distrito Federal acompanhadas da ficha epidemiológica devidamente preenchida.

As amostras deverão ser colocadas em caixas (térmicas) de paredes rígidas, que mantenham a temperatura adequada de refrigeração (4 a 8°C) até a chegada ao LACEN. O LACEN deverá acondicionar a amostra em caixas específicas para Transporte de Substâncias Infecciosas, preferencialmente em gelo seco. Na impossibilidade de obter gelo seco, a amostra poderá ser congelada a -70°C e encaminhada em gelo reciclável.

O envio e a comunicação com a informação do “número de conhecimento aéreo” devem ser imediatos para o respectivo laboratório de referência. O transporte deve obedecer as Normas da Associação Internacional de Transporte Aéreo (IATA).

ATENÇÃO: O Ministério da Saúde alerta aos profissionais de saúde e aos familiares de indivíduos com doença respiratória aguda grave que as condutas clínicas não dependem do resultado do exame laboratorial específico para influenza A(H1N1). O Ministério da Saúde esclarece ainda que este exame, mesmo quando indicado, demanda um tempo maior de realização, pela complexidade da técnica utilizada⁴.

3.3.1.3. Indicações para uso do Oseltamivir

3.3.1.3.1- Tratamento

Segundo orientações do fabricante e da Organização Mundial da Saúde, o tratamento deve ser iniciado o mais breve possível dentro das primeiras 48 horas após o início dos sintomas. Como em toda prescrição terapêutica, atentar para as interações medicamentosas, as contra-indicações formais e os efeitos colaterais descritos na bula do medicamento. Este medicamento pode ainda induzir resistência dos vírus influenza, se utilizado de forma indiscriminada. Segundo a orientação do fabricante, o Oseltamivir deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício justificar o risco potencial para o feto (BRASIL-MS, 2009).

3.3.1.3.2- Indicação para tratamento

Todos os indivíduos que apresentarem Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).

O Ministério da Saúde reitera que todos os indivíduos que compõem o grupo de risco ou que apresentem fatores de risco para complicações de influenza requerem - obrigatoriamente - avaliação e monitoramento clínico constante de seu médico assistente, para indicação ou não de tratamento com Oseltamivir; além da adoção de todas as demais medidas terapêuticas. Complementarmente a atenção especial deve ser dada às grávidas, independentemente do período de gestação (BRASIL-MS, 2009).

3.3.1.3.3- Dosagem recomendada:

A dose recomendada é de 75mg duas vezes ao dia, por cinco dias, para adultos. Para crianças acima de um ano de idade e menores que 12 anos com menos de 40 kg as doses variam de acordo com o peso, conforme especificação contida no protocolo do Ministério da Saúde, durante 05 dias⁴.

Deve-se ajustar a dosagem do medicamento nas seguintes situações (BRASIL-MS, 2009):

- Pacientes que apresentam obesidade mórbida (IMC>40): ajustar de acordo com o peso;
- Em pacientes sondados, atenção para a necessidade de dobrar a dose indicada.

3.3.1.3.4- Quimioprofilaxia

Está absolutamente contra indicado o uso do Oseltamivir para quimioprofilaxia, exceto nas seguintes situações (BRASIL-MS, 2009):

- Os profissionais de laboratório que tenham manipulado amostras clínicas que contenham o novo Influenza A(H1N1) sem o uso de Equipamento de Proteção Individual (EPI) ou que utilizaram de maneira inadequada;
- Os trabalhadores de saúde que estiveram envolvidos na realização de procedimentos invasivos (geradores de aerossóis) ou manipulação de secreções de um caso suspeito ou confirmado de infecção pela nova Influenza A(H1N1) sem ou uso de EPI ou que utilizaram de maneira inadequada;

Nesses casos, a dosagem recomendada é de 75 mg uma vez ao dia, por 10 (dez) dias (BRASIL-MS, 2009).

3.3.1.3.5- Informações Adicionais

- Os pacientes que desenvolvem efeitos colaterais gastrointestinais graves podem reduzir a absorção oral do Oseltamivir. Porém, atualmente, não há nenhuma evidência científica para sugerir o aumento da dose ou do tempo de utilização do antiviral, nesta situação (BRASIL-MS, 2009);

- Para os pacientes que vomitam até uma hora após a ingestão do medicamento, pode ser administrada uma dose adicional, conforme esquema anterior;

- Tão importante quanto o tratamento específico para a doença respiratória aguda grave é a adoção oportuna de todas as medidas de suporte clínico ao paciente, segundo avaliação médica de cada caso, além do uso de medidas não farmacológicas (BRASIL-MS, 2009).

Importante: Se for afastado o diagnóstico de infecção por qualquer vírus Influenza, suspender a administração do Oseltamivir; na ficha de notificação, atualizar ou incluir no campo “informações adicionais” as atualizações sobre data de início do tratamento com Oseltamivir e as medidas complementares adotadas; a notificação de eventos adversos ao medicamento deve ser feita à ANVISA por meio do endereço eletrônico anvisa@saude.gov.br.

3.3.1.3.6- Cuidados especiais com gestantes, puérperas e recém-nascidos (BRASIL-MS, 2009)

Gestante:

- Buscar o serviço de saúde caso apresente sintomas de síndrome gripal;
- Na internação para o trabalho de parto, priorizar o isolamento se a mesma estiver com diagnóstico de influenza.

Puérpera:

- Após o nascimento do bebê, se a mãe estiver doente, usar máscara e lavar bem as mãos com água e sabonete antes de amamentar e após manipular suas secreções; estas medidas devem ser seguidas até sete dias após o início dos sintomas da mãe;

- A parturiente deve evitar tossir ou espirrar próximo ao bebê.

Recém nascidos:

- Priorizar o isolamento do bebê junto com a mãe (não utilizar berçários);
- Os profissionais e mães devem lavar bem as mãos e outros utensílios do bebê (mamadeiras, termômetros).

ANEXO D- QUESTIONÁRIO UTILIZADO NA PESQUISA

PROTOCOLO DE ESTUDO: INFLUENZA A H1N1 E GESTAÇÃO

1 Dados de identificação Pessoal:

Iniciais do nome: _____ N° Prontuário HU: _____

Idade _____ Data Nasc: ___/___/___ Raça: _____

Escolaridade: _____ Estado civil: _____

Profissão atual: _____ Naturalidade: _____

Procedência: _____

2 História da gestação atual

Gesta: ___ Para: ___ Aborto: ___ Cesárea ___ Fórceps ___ Natural ___

DUM: ___/___/___ PDP: ___/___/___

USG(mais precoce) _____ semanas em ___/___/___

Data do início do Pré-natal: ___/___/___ com _____ semanas de gestação

N° consultas de Pré-natal:

3 Co-morbidades obstétricas

PRÉ-ECLÂMPSIA () ANEMIA GRAVE () DIABETES

GESTACIONAL ()

Outras ()

4 Co-morbidades clínicas

HIPERTENSÃO ()

DIABETES ()

DÇ CARDÍACA () Qual? _____

DÇ PULMONAR () Qual? _____

DÇ REUMATOLÓGICA () Qual? _____

DÇ TIREÓIDE () Qual? _____

Faz uso de alguma medicação? () SIM NÃO ()

Se sim, qual(is)? _____

5 Apresentação clínica da infecção atual

Algum familiar ou contato próximo apresentou sintomas de gripe, pneumonia ou outra
dç respiratória antes do aparecimento dos seus sintomas? ()SIM NÃO()

Se sim, quanto tempo antes? _____

Data do início dos seus sintomas: __/__/____

6 Sintomas

FEBRE() CALAFRIOS() ARTRALGIA() TOSSE() CANSAÇO()

DISPNÉIA() CEFALEIA() DOR GARGANTA() RINORREIA()

MIALGIA() ARDOR OLHOS() VÔMITO() DIARREIA()

CONJUNTIVITE() OUTRO(S) _____

Local do 1º atendimento: _____

Foi atendida em outro local? () SIM NÃO (). Se sim, qual? _____

Fez uso de antiviral(Oseltamivir)? () SIM NÃO() Dose? _____

Por qto tempo? _____

Teve algum efeito adverso com o uso do Oseltamivir? () SIM NÃO ()

Se sim, qual(is)? _____

Realizou PCR? () SIM NÃO () Resultado: () H1N1 SUÍNA

INFLUENZA SAZONAL()

Teve pneumonia associada? () SIM NÃO ()

Se sim, qual foi o antibiótico utilizado?

Necessitou de internação hospitalar? () SIM NÃO ()

Necessitou de internação em UTI? () SIM NÃO ()

Necessitou de intubação oro-traqueal? () SIM NÃO ()

pele() Malformações() outros_____

() NÃO

RN internado em: UTI neonatal(),

causa:_____

Berçario() Alojamento conjunto(enfermaria) ()

Foi realizado PCR do RN? SIM() NÃO()

Se SIM, resultado: Reagente() Não-reagente()

EVOLUÇÃO RN: ALTA() ÓBITO ()