



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

VANDA SOFIA FREITAS DEVESA NETO

***A REALIDADE DA PRESCRIÇÃO DE OSELTAMIVIR EM CRIANÇAS
INTERNADAS NUM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PATRÍCIA ALEXANDRA BATISTA MAÇÃO

GUSTAVO MACHADO GUIMARÃES JANUÁRIO SANTOS

MARÇO/2017

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**A REALIDADE DA PRESCRIÇÃO DE OSELTAMIVIR EM CRIANÇAS
INTERNADAS NUM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO**

Vanda Sofia Freitas Devesa Neto¹

Patrícia Alexandra Batista Mação^{1,2}

Gustavo Machado Guimarães Januário Santos^{1,2}

¹Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Urgência, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Email: vandadevesaneto@gmail.com

Resumo

Introdução: O oseltamivir é o fármaco utilizado no tratamento da infeção por influenza e das suas complicações. É recomendada a sua utilização em todas as crianças internadas independentemente do estado clínico. Foi objetivo deste trabalho caracterizar os casos internados num hospital pediátrico com infeção por influenza, ocorridos após a pandemia por gripe A, nomeadamente a utilização de oseltamivir e os fatores que motivaram a sua prescrição.

Métodos: Estudo observacional, com colheita retrospectiva de dados, incluindo todos os casos internados com infeção por influenza, no Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC), entre outubro de 2012 e maio de 2016 (quatro épocas gripais). Foram analisadas as seguintes variáveis: ano de admissão, idade, género, fatores de risco para infeção grave, clínica de apresentação, alterações na radiografia torácica, vírus influenza detetado, co-infeção por outros vírus, local de internamento, necessidade de oxigenoterapia e/ou suporte ventilatório, prescrição de oseltamivir, antibioterapia concomitante e evolução. Análise estatística com SPSS[®] 22 ($p < 0,05$).

Resultados: Foram incluídos 83 casos com infeção por influenza (54,2% do total de pesquisas positivas para vírus influenza), correspondentes a 81 crianças/adolescentes, dos quais 45 (55,6%) do sexo masculino. A idade mediana à data de observação foi de 21,9 meses (AIQ 12-61). Tinham fatores de risco para infeção grave 40 casos (48,2%). Foram tratados com oseltamivir 44 casos (53%). Os diagnósticos clínicos mais comuns foram infeção respiratória, nomeadamente pneumonia em 34 casos (40,9%). Foram isolados quatro subtipos de vírus influenza: A(H1N1)pdm09 55 casos (64,7%), A(H3) 7 casos (8,2%), A de subtipo indeterminado 6 casos (7,1%) e B 17 casos (20,0%).

Verificou-se associação estatisticamente significativa entre a prescrição de oseltamivir e as seguintes variáveis: local de internamento ($p = 0,006$), maior duração do internamento

($p=0,002$), alterações na radiografia torácica ($p=0,001$), diagnóstico de pneumonia ($p=0,008$), hipoxemia ($p=0,001$) e infecção por vírus influenza A(H1N1)pdm09 ($p<0,001$). Registaram-se três óbitos (3,6%) e um caso (1,2%) ficou com sequelas neurológicas permanentes.

Discussão e conclusão: Apesar da prescrição de oseltamivir ser inferior ao recomendado, a sua utilização tem vindo a aumentar. O tratamento com oseltamivir esteve fortemente associado à identificação de um subtipo específico de vírus influenza (A(H1N1)pdm09). Consideramos necessária uma maior divulgação das recomendações da utilização do oseltamivir neste grupo etário.

Palavras chave: Influenza; Vírus Influenza A, subtipo H1N1; Criança; Fatores de Risco; Oseltamivir.

Abstract

Introduction: Oseltamivir is the most commonly used drug for the treatment of influenza infection and its complications. It is recommended its use in all hospitalized children regardless the clinical status. The main goal of this study was to characterized hospitalized cases in a pediatric hospital with influenza infection after the influenza A pandemic, focusing on the use of oseltamivir and the factors that led to its prescription.

Methods: Observational study, with retrospective data collection, including all cases hospitalized with influenza infection, in the Pediatric Hospital, Hospital and University Center of Coimbra (HP-CHUC) between October 2012 and May 2016 (four influenza seasons). The following variables were analyzed: admission year, age, gender, risk factors for severe infection, clinical presentation, changes in chest radiography, influenza virus detected, co-infection with other viruses, place of hospitalization, need for oxygen therapy and/or ventilatory support, oseltamivir prescription, concomitant antibiotic therapy and evolution. Statistical analysis made with SPSS[®] 22 ($p < 0.05$).

Results: A total of 83 cases with influenza infection (54.2% of the total number of positive tests for influenza virus) were included, corresponding to 81 children/adolescents, 45 (55.6%) of whom were male. The median age at the observation date was 21.9 months (AIQ 12-61). There were 40 cases with risk factors for severe infection (48.2%). There were 44 cases (53%) treated with oseltamivir. The most common clinical diagnoses were respiratory infection, namely pneumonia in 34 cases (40.9%). Four subtypes of influenza virus were included in this study: A(H1N1)pdm09 55 cases (64.7%), A(H3) 7 cases (8.2%), A indeterminate subtype 6 cases (7.1%) and B 17 Cases (20.0%).

There was a statistically significant association between the prescription of oseltamivir and the following variables: place of hospitalization ($p=0.006$), number of days of hospitalization

($p=0.002$), changes in chest radiography ($p=0.001$), diagnosis of pneumonia ($p=0.008$), hypoxemia ($p=0.001$) and infection by influenza A(H1N1) virus pdm09 ($p<0.001$). There were three deaths (3.6%) and one case (1.2%) had permanent neurological sequels.

Discussion and conclusion: Although the prescription of oseltamivir is lower than recommended, its use has been increasing in the last seasons. Treatment with oseltamivir was strongly associated with the identification of a specific subtype of influenza virus (A(H1N1) pdm09). We believe it is necessary to promote the use of oseltamivir in this age group.

Keywords: Influenza; Influenza A Virus, H1N1 Subtype; Child; Risk Factors; Oseltamivir.

Introdução

A infeção por influenza é uma infeção viral aguda que causa significativa mortalidade e morbidade em idade pediátrica.[1] Estudos epidemiológicos europeus indicam que os grupos etários dos zero aos quatro e dos cinco aos 14 anos são os mais afetados.[2] Os resultados em Portugal são semelhantes, sendo que na época de 2015/16, a maioria dos casos de gripe foi observada em crianças até aos quatro anos (50,0%), seguida dos adolescentes e jovens adultos dos 15 aos 44 anos (43,6%). O vírus influenza A(H1N1)pdm09 foi o mais frequente em todos os grupos etários.[3]

Na idade pediátrica, os sintomas de gripe são inespecíficos e comuns a várias doenças[4], existindo maior risco de complicações em crianças menores de dois anos, nomeadamente infeções do trato respiratório inferior, otite média aguda, convulsões e encefalopatia.[5]

O oseltamivir é atualmente o fármaco recomendado no tratamento da infeção por influenza tipo A e B e das suas complicações. Trata-se de um inibidor da neuraminidase, cuja maior eficácia é obtida quando administrado nas primeiras 48 horas de doença, diminuindo esta com a administração tardia.[4,6]

Vários estudos indicam que o início precoce da terapêutica se associa a uma diminuição da duração da febre, dos sintomas e do risco de complicações, incluindo as graves que podem motivar internamento ou mesmo a morte.[7] Vários estudos refletem igualmente a relação custo-benefício evidente da prescrição deste fármaco.[8,9]

Atualmente preconiza-se a sua utilização em todas as crianças internadas com influenza, independentemente do estado clínico.[4] No entanto, surgiu recentemente alguma controvérsia sobre a eficácia dos inibidores da neuraminidase, podendo suscitar dúvidas aquando da prescrição deste fármaco.[10]

As recomendações para a prescrição de oseltamivir sofreram várias alterações durante a época pandémica e pós pandémica.[11]

Foi objetivo principal deste trabalho caracterizar as crianças internadas com infecção por influenza após a pandemia de influenza A(H1N1)pdm09 num hospital pediátrico terciário em Portugal, nomeadamente a utilização do oseltamivir, bem como os fatores que motivaram a sua prescrição.

Material e métodos

Foi realizado um estudo observacional, em que a colheita de dados foi retrospectiva, incluindo todos os doentes internados com diagnóstico de infeção por influenza, no Hospital Pediátrico (HP) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), entre outubro de 2012 a maio de 2016 (quatro épocas gripais).

As épocas gripais foram definidas de acordo com as orientações da Direção Geral de Saúde (DGS), tendo em conta o período associado a maior atividade dos vírus influenza, sendo esta em Portugal de outubro a maio.

O HP é um hospital pediátrico de nível A1, que é referência para toda a zona centro do país, observando em média 60 000 crianças e adolescentes por ano, com idade inferior a 18 anos. Em média, o HP-CHUC tem 6000 internamentos por ano. (Fonte: Serviço de Informática do HP).

Definiu-se infeção por influenza quando houve identificação do vírus através da pesquisa por reação em cadeia da polimerase (PCR) nas secreções respiratórias ou zaragatoa da nasofaringe. Desde dezembro de 2014, todas as amostras colhidas foram analisadas através do Respiratory Panel for FilmArray[®] multiplex PCR system. Através deste método foi possível analisar simultaneamente a presença de 17 tipos de vírus respiratórios (adenovírus, coronavírus 229E, coronavirus HKU1, coronavirus OC43, coronavirus NL63, metapneumovírus, rinovírus/enterovírus, influenza A, influenza A(H3), influenza A(H1), influenza A(H1N1)pdm09, influenza B, parainfluenza 1, 2, 3 e 4 e vírus sincicial respiratório) e três espécies bacterianas (*bordetella pertussis*, *chlamydomphila pneumoniae*, *mycoplasma pneumoniae*).[12] Os vírus influenza considerados para estudo foram influenza A(H3), A(H1N1)pdm09, A indeterminado e influenza B.

Os dados microbiológicos foram obtidos através da base informática do Laboratório de Biologia Molecular, Serviço de Patologia Clínica do CHUC e através da consulta do processo clínico informático (SCLínico[®]) dos doentes.

Foram considerados fatores de risco para infeção grave por influenza os definidos pela DGS em 2012 e reafirmados em 2015 e que se adaptam à idade pediátrica, nomeadamente: doença crónica pulmonar (incluindo asma com necessidade de terapêutica de manutenção diária com corticoterapia inalada), cardiovascular (excluindo hipertensão arterial isolada), neurológica e neuromuscular, metabólica, hepática e oncológica, imunodepressão, obesidade mórbida e terapêutica de longa duração com salicilatos.[4]

Foram recolhidas as seguintes variáveis: ano de admissão, idade, género, fatores de risco associados, clínica de apresentação, época gripal, alterações na radiografia torácica, subtipo de vírus influenza detetado, co-infeção por outros vírus, local de internamento, necessidade de oxigenoterapia e/ou suporte ventilatório, prescrição de oseltamivir, antibioterapia concomitante e evolução.

Cada episódio de identificação do vírus influenza foi considerado individualmente, podendo existir doentes com mais de um episódio.

Foram constituídos dois grupos de acordo com a terapêutica ou não com oseltamivir e nestes compararam-se as variáveis descritas acima.

A análise estatística foi efetuada com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Science*[®] versão 22. Procedeu-se à caracterização da população por cálculo de medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas e pela determinação de frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas. Para comparar variáveis nominais, foram utilizados os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher, de acordo com as regras de Cochran. Em relação às variáveis numéricas foram efetuados os testes t-student (amostra paramétrica) ou U de Mann-Whitney (amostra não paramétrica) após a aplicação de

um teste de normalidade (Shapiro-Wilk). Considerou-se um nível de significância estatística de 5%.

Resultados

Durante o período de estudo foram internados 83 casos com infecção por influenza (54,2% do total de pesquisas positivas para vírus influenza) correspondentes a 81 crianças/adolescentes, dos quais 45 (55,6%) eram do sexo masculino.

A idade mediana à data de observação foi de 21,9 meses (AIQ 12-61) com um mínimo de 10 dias e um máximo de 17 anos e 5 meses. A faixa etária mais afetada foi a dos 12-24 meses (31,3%) (26). O grupo com idade inferior a 12 meses representou um quarto do total de casos, sendo que 48% destes (10/21) tinham idade inferior a três meses.

A distribuição de casos internados por idade é apresentada na **Fig. 1**.

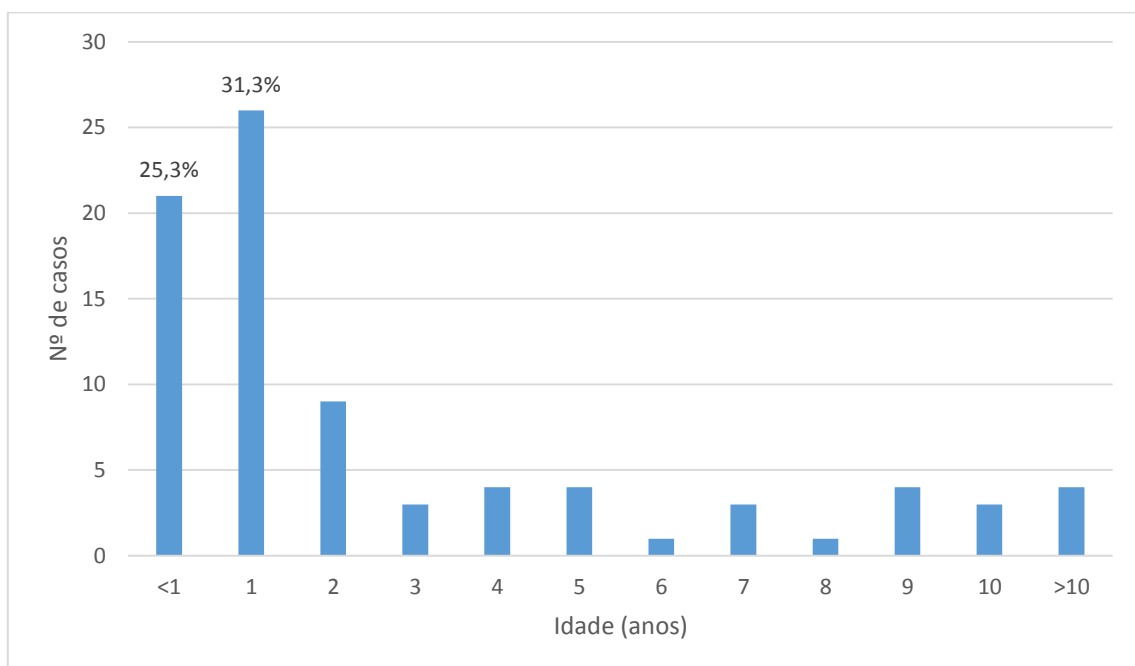


Figura 1. Distribuição por idade dos casos internados com diagnóstico de infecção por influenza (n=83).

Quanto à distribuição por épocas, aquela que registou maior número de internamentos foi a de 2015/16 com 43 casos (51,8%). Nas restantes épocas o número de casos variou entre 9 e 16 casos/ano. A distribuição do número de internamentos por época gripal é apresentada na **Fig. 2.**

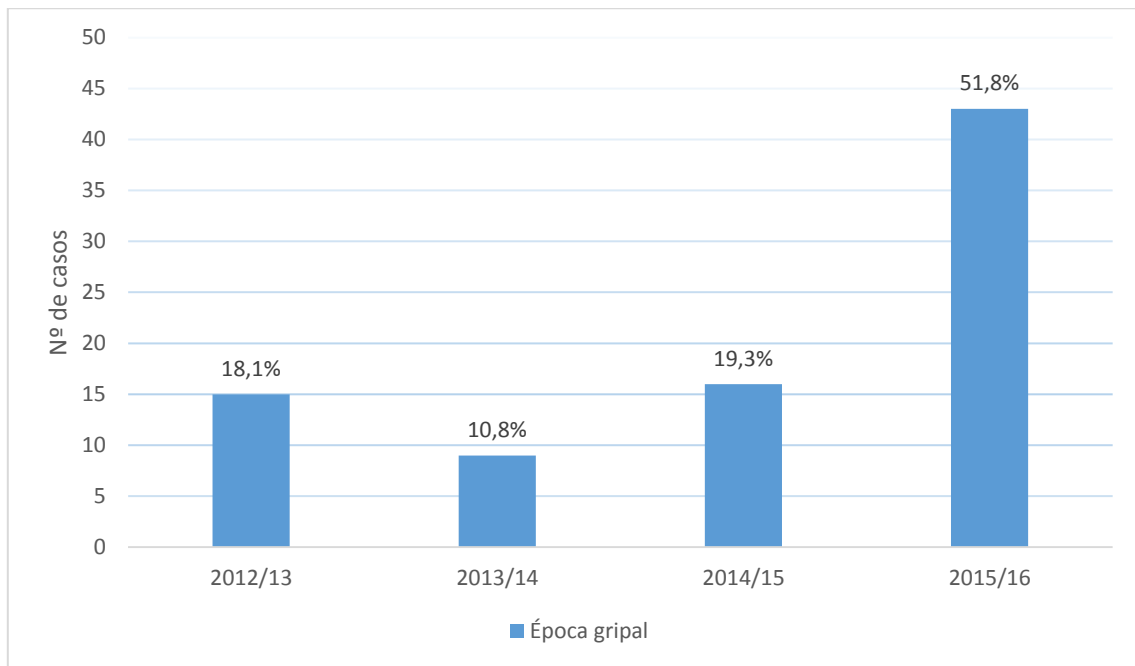


Figura 2. Distribuição dos casos internados com diagnóstico de infecção por influenza por época gripal (n=83).

Apresentavam fatores de risco para infecção grave por influenza 40 casos (48,2%). Os fatores de risco mais comuns foram os antecedentes de doença neuromuscular (13 doentes, 32,5%), quatro dos quais com necessidade de apoio ventilatório no domicílio; asma (9 doentes, 22,5%) e doença hematológica (drepanocitose, anemia hemolítica, neutropenia) (9 doentes, 22,5%).

Cerca de 90% (74/83) dos casos tinham febre à data de admissão. Apresentavam hipoxemia com necessidade de oxigénio suplementar 55 casos (66%).

Foi realizada radiografia do tórax em 65 casos (78,3%), com alterações (reforço broncovascular ou perihilar, hiperinsuflação, infiltrados intersticiais, condensação, atelectasia, derrame pleural, pneumotórax) em 52 (62,7%).

O suporte ventilatório foi necessário em 15 casos (18%), sendo que destes, quatro (26,7%) faziam previamente ventilação não invasiva (VNI) noturna por patologia respiratória crónica. Foi necessária VNI em oito (9,6%) e ventilação invasiva em sete (8,4%).

O diagnóstico clínico mais comum foi infeção respiratória, nomeadamente pneumonia 34 casos (40,9%). Os restantes diagnósticos à data do internamento estão descritos na **Tabela 1**.

Tabela 1. Descrição dos diagnósticos dos casos internados com diagnóstico de infeção por influenza (n=83).

Diagnóstico	% casos (n)
Pneumonia	41% (34)
Rinosinusite aguda	13,3% (11)
Febre sem foco	8,4% (7)
Bronquiolite aguda	7,2% (6)
Meningoencefalite	6% (5)
Crise de asma	4,8% (4)
Outros	19,3% (16)

Dos 34 doentes com diagnóstico de pneumonia, 29 (85%) tinham infeção pelo vírus influenza A(H1N1)pdm09.

Foi administrada antibioterapia em 52 casos (62,7%), sendo a amoxicilina-ácido clavulânico o antibiótico mais utilizado (20 casos; 38,5%).

Do total de internamentos 22 casos (27%) foram admitidos apenas na Unidade de Internamento de Curta Duração (UICD), 39 casos (47%) no Serviço de Pediatria Médica

(SPM), 15 casos (18%) no Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos (CIPE) e sete em outros serviços do hospital (8%). A mediana da duração do internamento foi de 6 dias (AIQ 7).

Foram isolados quatro subtipos de vírus influenza: A(H1N1)pdm09 55 casos (64,7%), A(H3) 7 casos (8,2%), A de subtipo indeterminado 6 casos (7,1%) e B 17 casos (20,0%). Foram observados dois casos (2,4%) de co-infecção entre subtipos de vírus influenza, um A(H3) e B e o outro A(H1N1)pdm09 e B. Existiu co-infecção com outros vírus que não influenza em 32 casos (38,6%).

A distribuição por épocas gripais pode ser observada na **Fig. 3**.

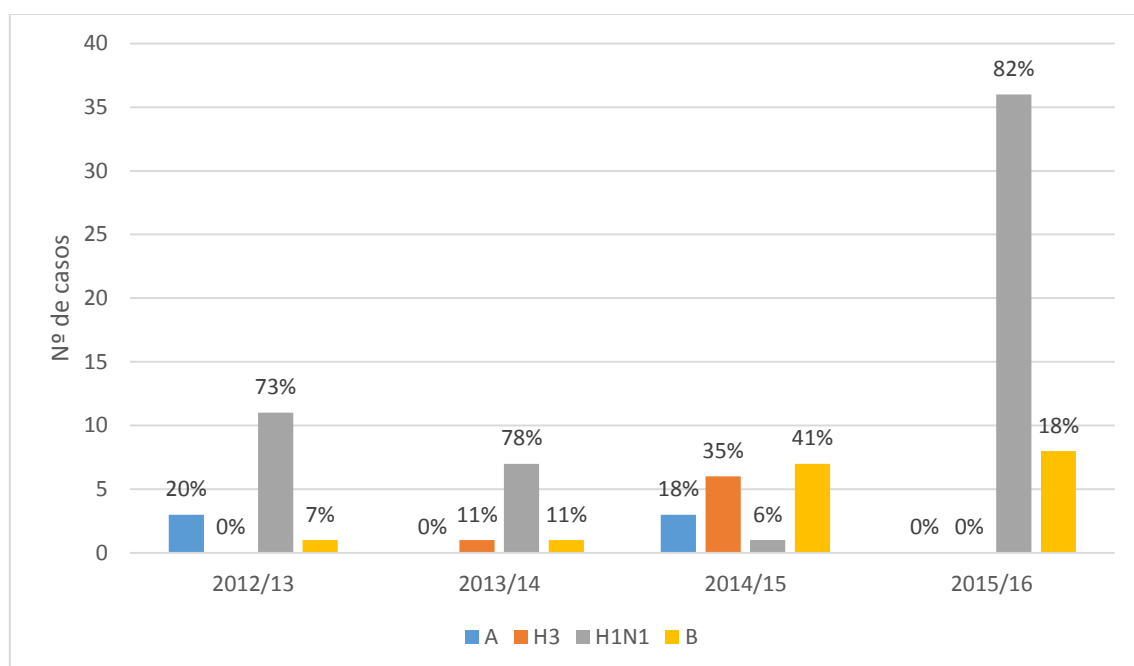


Figura 3. Distribuição dos casos internados com diagnóstico de infecção por influenza por subtipo e época gripal (n=85).

Do total de casos internados 44 (53%) foram tratados com oseltamivir. A mediana do número de dias de terapêutica foi de 5,5 dias (AIQ 5). O fármaco foi prescrito, em média, no segundo de internamento.

A distribuição da utilização de oseltamivir foi variável ao longo dos anos e está demonstrada na **Fig. 4**.

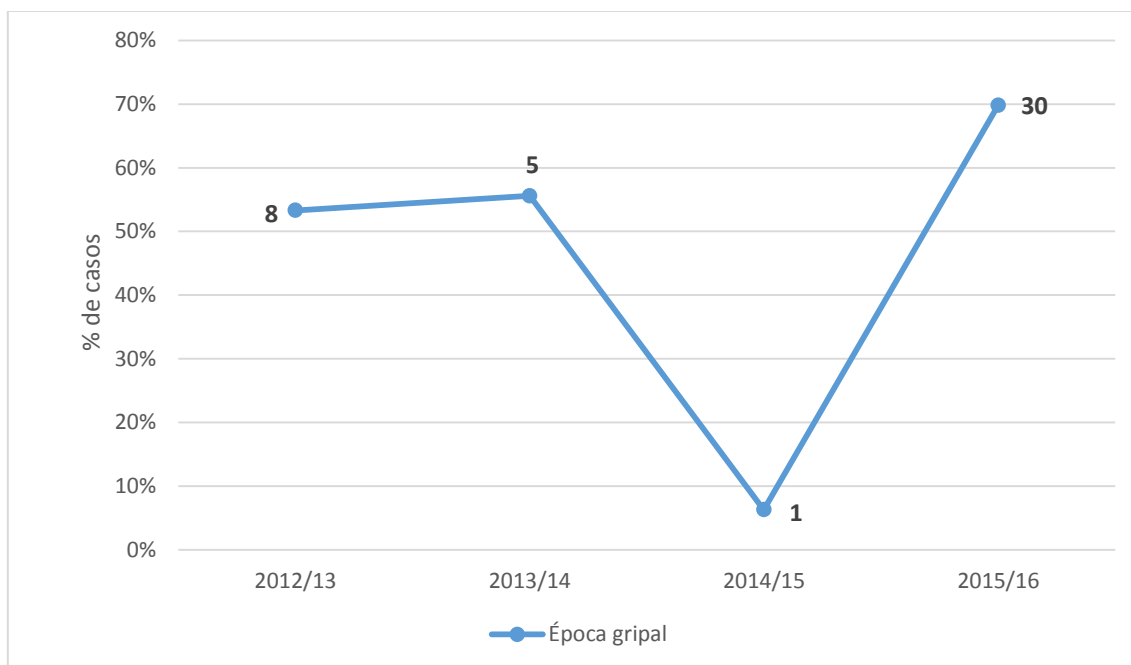


Figura 4. Distribuição dos casos tratados com oseltamivir por época gripal (n=44).

Na **tabela 2** está descrita a análise comparativa dos grupos de acordo com a prescrição de oseltamivir.

Tabela 2. Comparação do grupo de casos tratados com oseltamivir em relação ao grupo não tratado com oseltamivir (n=83).

	Tratados com Oseltamivir (n=44)	Não tratados com Oseltamivir (n=39)	P
Idade (anos), Mediana (AIQ)	22,5 (40,3)	21,9 (63,8)	0,369 ¹
Sexo Masculino	57% (25)	51% (20)	0,613 ²
Fatores risco	57% (25)	39% (15)	0,095 ²
Febre	93% (41)	85% (33)	0,294 ³
<i>Subtipo vírus</i>			
Influenza A	2% (1)	13% (5)	0,094 ³
Influenza A(H3)	0% (0)	18% (7)	
Influenza A(H1N1)pdm09	89% (39)	41% (16)	<0,001²
Influenza B	9% (4)	33% (13)	0,006²
Co-infecção	34% (15)	44% (17)	0,375 ²
<i>Local internamento</i>			
Medicina	56,8% (25)	36% (14)	0,006*
CIPE	25% (11)	10% (4)	
UICD	13,6% (6)	41% (16)	
Outros Serviços	4,5% (2)	13% (5)	
Hipoxemia	82% (36)	19% (19)	0,001²
Antibioterapia	68% (30)	56% (22)	0,269 ²
Nº dias internamento, Mediana (AIQ)	7,5 (6)	4 (6)	0,002¹
Nº dias internamentos CIPE, Mediana (AIQ)	6 (7)	8 (18)	0,489 ¹
Pneumonia	55% (24)	26% (10)	0,008²
Alterações Radiográficas	71% (31)	54% (21)	0,001²
Necessidade de Suporte Ventilatório	23% (10)	13% (5)	0,533 ²

Legenda: ¹Teste Mann-Whitney, ²Teste Qui-Quadrado, ³Teste Exato de Fisher, *Teste Qui-Quadrado.

Verificou-se associação estatisticamente significativa entre a prescrição de oseltamivir e as seguintes variáveis: local de internamento ($p=0,006$), duração do internamento ($p=0,002$), alterações na radiografia torácica ($p=0,001$), diagnóstico de pneumonia ($p=0,008$), hipoxemia ($p=0,001$) e infecção por vírus influenza A(H1N1)pdm09 ($p<0,001$).

A detecção do vírus influenza B associou-se de forma negativa com a prescrição de oseltamivir ($p=0,006$).

As restantes variáveis analisadas não se associaram com a prescrição de oseltamivir, nomeadamente idade ($p=0,369$), existência de fatores de risco para infecção grave por influenza ($p=0,095$), existência de febre ($p=0,294$), prescrição de antibioterapia concomitante ($p=0,269$) e infecção pelo vírus A indeterminado ($p=0,094$).

A evolução clínica foi favorável na maioria, tendo 69 casos (83,1%) tido alta sem necessidade de seguimento posterior em consulta. Registaram-se três óbitos (3,6%) e um caso (1,2%) ficou com sequelas neurológicas permanentes.

Os três óbitos ocorreram na época de 2015/16. O primeiro caso ocorreu numa criança de 10 anos, sexo feminino, com antecedentes de distrofia neuroaxonal infantil associada a insuficiência respiratória crónica com necessidade de VNI noturna, internada na CIPE com diagnóstico de pneumonia a influenza A(H1N1)pdm09, que faleceu ao sétimo dia de tratamento com oseltamivir. O segundo caso corresponde a uma criança de 6 anos, sexo feminino, previamente saudável transferida para a CIPE via Sistema de Transporte Especializado Pediátrico (STEP-INEM) com diagnóstico de pneumonia a influenza A(H1N1)pdm09 e B e bacterémia a *Streptococcus pneumoniae*. Faleceu no primeiro dia de internamento, realizando apenas uma toma de oseltamivir. O terceiro caso corresponde a uma criança de 5 anos, sexo feminino, previamente saudável, internada na CIPE com diagnóstico de meningoencefalite a influenza A(H1N1)pdm09, tratada com oseltamivir apenas por um dia, acabando por morrer ao segundo dia de internamento.

Discussão e Conclusão

Neste estudo foi possível analisar o impacto da infeção por influenza em doentes internados no HP e comparar o grupo de doentes tratados com oseltamivir com os não tratados.

Na população em estudo verificámos que a idade mediana das crianças e adolescentes internados com infeção por influenza foi de 21,9 meses, sendo a faixa etária mais afetada a dos 12 a 24 meses. Estes dados estão de acordo com os de estudos anteriores, que relatam uma maior incidência de infeção por influenza em crianças com idade inferior a 24 meses.[13]

Nas quatro épocas gripais em estudo, 48% das crianças e adolescentes internadas no HP por infeção por influenza, apresentavam fatores de risco prévios para infeção grave. Estes dados são superiores aos relatados noutros estudos, em que apenas 37% e 38% dos doentes internados tinham comorbilidades.[13,14] Estes valores poderão estar relacionados com o facto de se tratar de um hospital pediátrico terciário, com maior número de doentes com patologia crónica.

O diagnóstico clínico mais frequente foi pneumonia, sendo que em 85% dos casos o vírus implicado foi o influenza A(H1N1)pdm09. De facto, este subtipo de vírus está mais frequentemente associado a pneumonia que outros subtipos de vírus influenza A e B.[1] O vírus influenza A(H1N1)pdm09 foi igualmente o mais frequentemente encontrado nas épocas em estudo, exceto em 2014/15, época em que foi responsável por apenas 7% dos casos, corroborando os dados nacionais e que mostram uma maior circulação do subtipo A(H3) e B nessa época gripal.[15]

Segundo os dados de vigilância em Portugal, a época de 2015/2016 foi considerada uma época de baixa atividade gripal. No entanto, verificou-se um número de internamentos significativamente superior nessa época, representando 66,3% de toda a amostra em análise, o que poderia ser explicado por uma maior gravidade dos quadros de gripe, embora esses dados

não possam ser confirmados dado que a pesquisa de vírus influenza não foi sistemática em todas as épocas.

Registou-se também em 2015/16 a taxa mais elevada de infeção por influenza A(H1N1)pdm09. Estes dados vão de encontro aos dados epidemiológicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) em que 70% dos casos positivos para infeção por influenza correspondiam aos subtipos A e destes, 91% seriam pelo vírus A(H1N1)pdm09.[16]

Foi prescrita antibioterapia em 63% dos casos, sendo estes resultados semelhantes aos encontrados em outros estudos.[11] Consideramos elevada a prescrição de antibióticos que apenas poderá ser justificada pela suspeita de sobreinfeção bacteriana.

Apesar de a DGS recomendar a prescrição de oseltamivir em todos os doentes internados com infeção por influenza, apenas metade dos casos incluídos neste estudo foram tratados, sendo este valor inferior a outros relatados em estudos semelhantes, com taxas de 72%.[11,17] Verificamos igualmente que há uma maior taxa de prescrição em doentes internados na CIPE e no SPM, sendo estes internamentos correspondentes a casos mais graves, enquanto na UICD a taxa de prescrição do fármaco foi mais baixa.

Outro dado relacionado é o facto de dois dos critérios que foram associados à prescrição do oseltamivir serem a existência de alterações na radiografia torácica e a hipoxemia, correspondendo também a casos com maior necessidade de tratamento. Concluímos assim que os médicos prescreveram oseltamivir sobretudo nos casos considerados mais graves. Tal não teve em conta a literatura que mostra que a utilização de oseltamivir está associada a uma diminuição das complicações da infeção por influenza, uso de antibioterapia concomitante e hospitalizações.[1]

Adicionalmente, o tratamento com oseltamivir está também associado a uma menor contagiosidade do vírus, com menos crianças a transmitir o vírus a partir do quarto dia de tratamento.[18]

Destaca-se também que as crianças com fatores de risco para infecção grave por influenza, foram apenas medicadas com oseltamivir em 62,5% dos casos, contrariando as recomendações nacionais.[4] O início precoce do tratamento (até 48 horas após início dos sintomas) está associado a menor duração do internamento e de complicações.[1,4,5]

No entanto, no nosso estudo, o início de tratamento com oseltamivir ocorreu, em média, no segundo dia de internamento, não sendo necessariamente correspondente com as primeiras 48 horas do início da sintomatologia.

A duração mediana do internamento foi superior nos doentes tratados com oseltamivir (7,5 dias vs 4 dias; $p=0,002$), em provável relação com a maior gravidade dos doentes e necessidade de mais cuidados médicos.

Na época de 2014/15, verificou-se uma taxa de prescrição de oseltamivir extremamente baixa, discrepante com as restantes épocas. Esta baixa prescrição associou-se a uma baixa taxa de infecção pelo vírus influenza A(H1N1)pdm09, o que relacionamos dado que a identificação do vírus influenza A(H1N1)pdm09 foi um dos fatores que esteve estatisticamente associado com a prescrição deste fármaco. Isto poderá ser explicado pelo maior alarme em relação ao subtipo A(H1N1)pdm09 devido à pandemia de 2009 e por estudos que indicam uma maior gravidade nos casos de infecção por este subtipo, associados a maior complicações.[19]

Na época de 2014/15 existiu uma maior taxa de infecção pelo vírus influenza B, que se associou de forma negativa com a prescrição de oseltamivir. No entanto, como referido anteriormente, o oseltamivir está indicado como tratamento da infecção por vírus influenza tanto por subtipos A como B.[6]

Desta forma, consideramos que poderá existir um desconhecimento das recomendações sobre o uso de oseltamivir por parte dos médicos. No entanto, apesar da baixa taxa de prescrição de oseltamivir verificada em doentes internados no HP, esta tem aumentado nos últimos anos,

passando de 53,3% em 2012/13 para 70% em 2015/16, provavelmente devido ao maior alerta dos médicos para este problema.

Neste estudo ocorrem três mortes (3,6%). Todas estas associadas ao vírus A(H1N1)pdm09 na época de 2015/16. A taxa de mortalidade na infecção por vírus influenza é baixa e está relacionada principalmente com crianças de idades mais jovens e idosos.[1] A taxa de mortalidade foi superior à de outros estudos semelhantes, que reportam taxas de mortalidade de 0.6 % na época pós pandémica (2 mortes em 325 internamentos).[13]

Em conclusão, consideramos que tem existido um aumento da prescrição de oseltamivir em crianças com infecção por influenza, sendo as razões associadas à sua prescrição o local de internamento ($p=0,006$), a duração do internamento ($p=0,002$), as alterações na radiografia torácica ($p=0,001$), o diagnóstico de pneumonia ($p=0,008$), a existência de hipoxemia ($p=0,001$) e a infecção por vírus influenza A(H1N1)pdm09 ($p<0,001$).

Agradecimentos

À Dr.^a Patrícia Mação por me ter acompanhado nestes últimos dois anos e por me ter inculido o gosto pela Pediatria. Obrigada pelo apoio, pela compreensão e pelo estímulo.

Ao Dr. Gustavo Januário por todo o apoio e contributo na realização deste trabalho.

Ao Serafim e ao Paulo. As palavras nunca poderão descrever a Saudade.

Ao meu Pai, ao Nuno e ao Ricardo, por todo o amor e carinho. Sem vocês, nunca seria possível ter terminado esta caminhada.

Referências Bibliográficas

1. Cherry J, Demmler-Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia:Elsevier; 2014.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016–Seasonal influenza. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/epidemiological_data/Pages/Annual-Epidemiological-Report.aspx.
3. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da época 2015/2016. Lisboa: INSA, 2016. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/3888>.
4. Direção-Geral da Saúde. Terapêutica e quimioprofilaxia da gripe sazonal Gripe sazonal. Orientação da Direção-Geral da Saúde. 2015;1-8.
5. Esposito S, Principi N. Oseltamivir for influenza infection in children: risks and benefits. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(1):79-87.
6. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMRW Recomm Rep*. 2011;60(1):1-24.
7. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2012-2013. *Pediatrics*. 2012;132(4):780-92.
8. Shen K, Xiong T, Tan SC, Wu J. Oseltamivir Treatment for Children with Influenza-Like Illness in China: A Cost-Effectiveness Analysis. *PLoS One*. 2015;11(4):e0153664.
9. Lavelle TA, Uyeki TM, Prosser LA. Cost-effectiveness of oseltamivir treatment for children with uncomplicated seasonal influenza. *J. Pediatr*. 2012;160(1):67-73.e6.

10. Jones M, Jefferson T, Doshi P, Del Mar C, Heneghan C, Onakpoya I. Commentary on Cochrane review of neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Clin. Microbiol. Infect.* Elsevier; 2015;21(3):217-21.
11. Williams JTB, Cunningham MA, Wilson KM, Rao S. Rising Oseltamivir Use Among Hospitalized Children in a Postpandemic Era. *Hosp. Pediatr.* 2016;6(3):172-8.
12. bioMérieux SA. FilmArray[®] Respiratory Panel. Disponível em: <http://www.biomerieux-diagnostics.com/filmarray-respiratory-panel>. Em: Março 2017.
13. Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, Mills M, Daly J, Samore M, et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics.* 2006;118(6):2409-17.
14. Launes C, García-García JJ, Martínez-Planas A, Moraga F, Soldevila N, Astigarraga I, et al. Clinical features of influenza disease in admitted children during the first postpandemic season and risk factors for hospitalization: A multicentre Spanish experience. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013;19(3):E157-62.
15. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Programa Nacional de Vigilância da Gripe: Influenza in Portugal 2014/2015. Lisboa: INSA, 2015. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/3569>.
16. World Health Organization. Review of global influenza activity, October 2015-October 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016;91(51-52):604-22.
17. Appiah GD, Chaves SS, Kirley PD, Miller L, Meek J, Oni O, et al. Increased Antiviral Treatment among Hospitalized Children and Adults with Laboratory-Confirmed Influenza , 2010-2015. *Clin. Infect. Dis.* 2017;64(3):364-367.
18. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001;20(4):127-33.
19. Álvarez-Lerma F, Marín-Corral J, Vilà C, Masclans JR, Loeches IM, Barbadillo S, et al.

Characteristics of patients with hospital-acquired influenza A(H1N1)pdm09 virus admitted to the intensive care unit. *J. Hosp. Infect.* 2016;95(2):200-206.