ARTIGO ORIGINAL *ORIGINAL ARTICLE*

Óbitos por gripe pandémica A (H1N1) 2009 em Portugal Período de Abril de 2009 a Março de 2010

Filipe Froes*, António Diniz*, Isabel Falcão*, Baltazar Nunes**, Judite Catarino*

* Grupo Operativo Nacional da Gripe da Direcção-Geral da Saúde
** Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

RESUMO

Procedeu-se à análise dos 124 óbitos notificados em Portugal por gripe pandémica A (H1N1) 2009 no período de Abril de 2009 a Março de 2010. A taxa de mortalidade estimada foi de 1,17/100.000 habitantes. Cerca de 60% dos falecidos eram do sexo masculino, a idade média foi de 47,6 anos e 66,7% apresentavam, pelo menos, um factor de risco para doença grave. As doenças pulmonar e cardíaca crónicas foram os factores de risco mais prevalentes, identificados em 24,7% e 20,7% dos casos, respectivamente. Mais de ¾ dos doentes foram internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). A pneumonia viral primária foi a principal causa de morte, diagnosticada em 79,7% dos doentes. Constatou-se haver diferença estatisticamente significativa em relação à distribuição da causa de morte nos grupos dos indivíduos com e sem factores de risco (p=0.048). Estimaram-se em 2 853 os anos potenciais de vida perdidos, o que equivale a 30,8 anos por 100.000 habitantes.
Os valores encontrados são comparáveis, na generalidade, com os encontrados noutros países com o mesmo nível de desenvolvimento. Em futuras circunstâncias semelhantes deverá ser equacionada a notificação obrigatória dos casos de maior gravidade.

Palavras-chave: gripe pandémica, óbitos, mortalidade.

INTRODUÇÃO

Em Abril de 2009, o aumento da actividade gripal traduzida por infecções respiratórias no México e na Califórnia foi associado à identificação de uma nova estirpe de vírus da gripe designada, posteriormente, por A/Califórnia/4/2009 (H1N1). A evolução da propagação deste vírus foi muito rápida, tendo atingido, em poucas semanas, todos os continentes.

Portugal activou o Plano de Contingência[(1)] para a gripe pandémica em 24 de Abril de 2009 tendo permanecido em fase de contenção até 21 de Agosto de 2009. O primeiro caso diagnosticado no país ocorreu a 29 de Abril. No final da fase de contenção tinham sido diagnosticados, laboratorialmente, 2046 casos.

À semelhança de outros países, também em Portugal se registaram óbitos associados à gripe A (H1N1) 2009. O primeiro ocorreu no dia 23 de Setembro de 2009 e o último em 3 de Março de 2010. O resultado da análise dos óbitos notificados em Portugal, por gripe pandémica, poderá dar um contributo importante para o conhecimento das características da infecção pelo vírus influenza A (H1N1) 2009, para que o nível de preparação para futuras pandemias seja melhorado.

OBJECTIVOS

Caracterizar os óbitos por gripe pandémica segundo o sexo, grupo etário, distribuição temporal, região de Portugal, factores de risco para doença grave, internamento em UCI, causas de morte e estimar a taxa de mortalidade e anos potenciais de vida perdidos.

MATERIAL E MÉTODOS

Todos os óbitos foram confirmados, laboratorialmente, por RT-PCR. Analisaram-se os dados constantes da base de dados da Direcção-Geral da Saúde (DGS), posteriormente validados por telefone, correio electrónico ou através da deslocação de representantes da DGS aos hospitais.

Considerou-se a seguinte classificação para os factores de risco de doença grave, no decurso da infecção pelo vírus influenza A (H1N1) 2009[2]:

1. Sem factores de risco
2. Gravidez/puerpério (≤15 dias após parto)
3. Doença pulmonar crónica (exemplo: asma, DPOC, fibrose quística)
4. Doença renal crónica
5. Doença cardíaca crónica (exclui HTA isolada)
6. Doença hepática crónica
7. Doença hematológica crónica (exemplo: hemoglobinopatias, excluindo neoplasias)
8. Doença neurológica/neuromuscular crónica
9. Doença metabólica crónica (exemplo: diabetes)
10. Doença oncológica (exemplo: tumores sólidos e hematológicos)
11. Imunodepressão (exemplo: congénita, associada a infecção por VIH e transplante de órgãos, pós-quimioterapia, corticoterapia em doses imunossupressoras)
12. Obesidade mórbida (<10 anos: IMC≥25; ≥10 e ≤18 anos:IMC≥35; >18 anos:IMC≥40)
13. Terapêutica crónica com salicilatos em indivíduos com idade <18 anos

Consideraram-se as seguintes causas de morte:

1. Infecção viral, incluindo pneumonia viral primária e outras formas de infecção viral (exemplo: encefalite ou miopericardite)
2. Pneumonia bacteriana secundária (concomitante ou sequencial à infecção viral e não contraída em meio hospitalar)
3. Descompensação de co-morbilidade
4. Complicações ou intercorrências durante o internamento (exemplo: hemorragia, AVC, embolia pulmonar, barotrauma, infecções nosocomiais)

Para o cálculo das taxas de mortalidade foi utilizada a estimativa do INE da população portuguesa residente em 31/12/2008[3]. A região de residência dos doentes falecidos foi classificada de acordo com a NUTS II,1999 (Nomenclatura de Unidade Territorial de 1999)[3]. Para o cálculo dos anos potenciais de vida perdidos foi utilizado o limite de 70 anos[4,5,6,7].

Para a análise dos dados foram utilizados o PASW Statistics® versão 18 e o Microsoft Excel 2003. Para comparar as médias de idades foi calculado o valor de p através do teste T-Student e Anova. Para comparar as causas de morte segundo a presença de factor de risco foi utilizado o teste Exacto de Fisher. Foram consideradas não significativas todas as diferenças cujo p-value foi superior a 0,05.

RESULTADOS

Em Portugal, foram notificados 124 óbitos provocados por gripe pandémica. Com excepção de um óbito, que ocorreu em casa, todos os outros (123; 99,2%) ocorreram em instituições do Serviço Nacional de Saúde. O total de óbitos corresponde a uma taxa de mortalidade de 1,17 por 100.000 habitantes. Não se verificaram óbitos em profissionais de saúde.

Idade e sexo

Os óbitos ocorreram em 74 indivíduos do sexo masculino (59,7%) e em 50 do feminino (40,3%). A idade média dos indivíduos falecidos foi 47,6 anos e a mediana 49, sem diferença estatisticamente significativa (p=0,873) entre os sexos, cujas idades médias e medianas foram, respectivamente, 47,9 e 50 anos no sexo masculino e 47,3 e 47 anos no feminino. A idade mínima foi 5 meses e a máxima 88 anos. Verificou-se que quase metade dos óbitos (46,8%) tinha idade compreendida entre os 45 e os 64 anos e cerca de um terço (35,5%) entre os 15 e os 44 anos. Apenas 16 (12,9%) dos óbitos ocorreram no grupo com idade ≥65 anos (Quadro I).

Grupo etário e sexo	Nº (%)	Taxa de mortalidade/10^5 habitantes
Grupo etário		
00-04 anos	2 (1,6)	0,38
05-14 anos	4 (3,2)	0,37
15-64 anos	102 (82,3)	1,43
- 15-44 anos	*44 (35,5)*	*1,00*
- 45-64 anos	*58 (46,8)*	*2,13*
≥65 anos	16 (12,9)	0,85
Sexo		
Sexo masculino	74 (59,7)	1,44
Sexo feminino	50 (40,3)	0,91
Total	124 (100)	1,17

Quadro I - Distribuição dos óbitos por gripe A (H1N1) 2009 segundo o grupo etário e sexo e taxa de mortalidade por 100.000 habitantes, de Abril de 2009 a Março de 2010, Portugal. (Fonte: DGS)

Mês e semana

O mês com maior número de óbitos foi Dezembro de 2009, com 57 (46% do total). Verificou-se um desfasamento temporal de 2 semanas entre a distribuição semanal das consultas por síndroma gripal e a data de ocorrência dos óbitos, cujo pico ocorreu nas semanas 49 e 50 (30 de Novembro a 13 de Dezembro) com 16 óbitos (Figura 1).

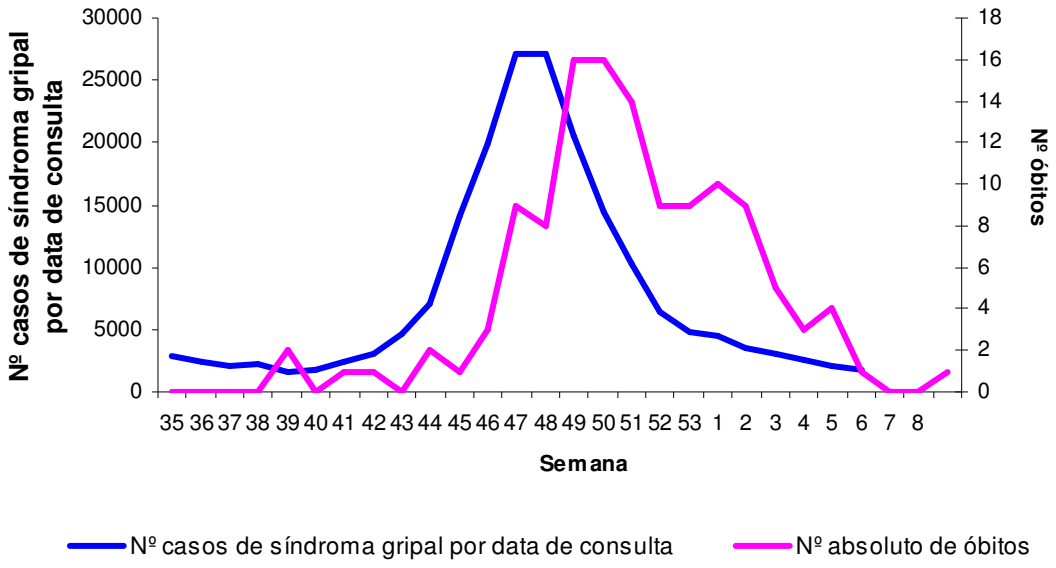

Figura 1 - Número de casos de síndroma gripal e de óbitos por gripe A(H1N1) 2009 por semana, de Abril de 2009 a Março de 2010, em Portugal. (Fonte: DGS)

Região de Residência em Portugal

No quadro seguinte apresenta-se a mortalidade por região de residência constatando-se um óbito num cidadão português residente fora de Portugal e outro óbito num cidadão estrangeiro não residente no nosso país (Quadro II). As regiões Norte, Centro e Autónomas apresentaram valores mais elevados que a taxa estimada para Portugal (1,15/10^5 habitantes).

Região de residência	**Nº de óbitos**	**Taxa de mortalidade /10^5 habitantes**
Continente	106	1,05
Região Norte	*45*	*1,20*
Região Centro	*26*	*1,45*
Região Lisboa e Vale do Tejo	*29*	*0,79*
Região Alentejo	*4*	*0,79*
Região Algarve	*2*	*0,47*
Região Autónoma Madeira	13	5,26
Região Autónoma Açores	3	1,23
Portugal	122	1,15
Estrangeiro	2	

Quadro II - Distribuição do número dos óbitos por gripe A (H1N1) 2009 e taxa de mortalidade por 100.000 habitantes, por região de residência (NUTS II 2009), de Abril de 2009 a Março de 2010, em Portugal. (Fonte: DGS)

Factores de risco

Ignora-se a existência de factores de risco num dos óbitos (resultados da autópsia em segredo de justiça). Dos 123 estudados, verificou-se que 82 (66,7%) apresentavam, pelo menos, um factor de risco para doença grave. A média de idades nestes doentes foi de 48,5 anos, superior à de 46,8 anos dos que não tinham factores de risco (n=41 33,3%), mas sem significância estatística (*p=0,621*).

Dos 82 doentes com factores de risco, 52 (63,4%) apresentavam apenas um factor de risco e 30 (36,6%) mais do que um factor. Os 6 (7,3%) casos que apresentavam 3 ou mais factores de risco tinham todos idade superior a 45 anos. Verificou-se que na idade pediátrica (idade menor de 18 anos) os falecidos tinham, pelo menos, 1 factor de risco. A presença de factores de risco foi de 68,8% no grupo etário ≥65 anos e teve a sua menor expressão (56,8%) nos óbitos com idades entre os 15 e os 44 anos.

As doenças pulmonares e cardíacas crónicas foram os factores de risco mais prevalentes identificados, respectivamente, em 20 (24,7%) e 17 (20,7%) doentes, seguindo-se a imunodepressão presente em 16 (19,5%) casos (Quadro III). Nos doentes pediátricos o factor de risco mais frequente foi a doença neuromuscular, em 4 (66,7%) óbitos.

Factores de Risco	Nº (%)
Doença pulmonar crónica	20 (24,7)
Doença cardíaca crónica	17 (20,7)
Imunodepressão	16 (19,5)
Doença metabólica crónica	15 (18,3)
Doença oncológica	14 (17,1)
Doença neurológica/neuromuscular crónica	14 (17,1)
Doença hepática crónica	11(13,4)
Obesidade mórbida	8 (9,8)
Doença renal crónica	4 (4,9)
Gravidez/puerpério	1(1,2)

Quadro III - Número e percentagem dos óbitos por gripe A (H1N1) 2009, segundo o factor de risco, de Abril de 2009 a Março de 2010, em Portugal. (Fonte: DGS)

A obesidade mórbida esteve presente em 8 (9,8%) casos. A obesidade não-mórbida, com IMC entre 30 e 40, foi identificada em 18 doentes, dos quais 12 não apresentavam factores de risco. No grupo das doenças metabólicas crónicas só foram identificados casos de diabetes mellitus. Dos 14 casos com doença neurológica/neuromuscular crónica, 3 apresentavam síndroma de Down.

Internamento em UCI

Dos 123 doentes hospitalizados, 95 (77,2%) foram internados em UCI. Em 94 (98,9%) destes doentes procedeu-se a ventilação mecânica invasiva e 3 fizeram também ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*). Não foi possível determinar o número de doentes em que se procedeu a técnicas de substituição renal.

Causa de morte

A causa de morte é desconhecida num caso cujo resultado da autópsia está em segredo de justiça. A pneumonia viral primária, diagnosticada em 96 (79,7%) dos 123 doentes, foi a causa de morte mais frequente, seguindo-se a complicação/intercorrência durante o internamento e a descompensação de co-morbilidade, ocorridas respectivamente em 8,1 e 6,5% dos casos. A pneumonia bacteriana secundária foi diagnosticada em apenas 4 (3,3%) casos (Quadro IV).

Verificou-se existir diferença estatisticamente significativa em relação à distribuição da causa de morte nos grupos dos indivíduos com e sem factores de risco (p=0.048). Contudo, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre cada uma das causas de morte, quando comparadas com as restantes, embora a descompensação da co-morbilidade apresente uma significância marginal (p=0,051).

A causa de morte mais reportada nos 6 indivíduos com idade <18 anos foi a pneumonia viral primária, em 5 casos (83,3%). No outro caso, a causa de morte foi descompensação de doença respiratória crónica.

Causa de morte	Total Nº (%)	Sem factores de risco	Com factores de risco
Infecção viral	101 (82,1)	36 (87,8)	65 (79,2)
- Pneumonia viral primária	98 (79,7)	*34 (82,9)*	64 (78,0)
- Encefalite e/ou miopericardite	3 (2,4)	*2 (4,8)*	1 (1,2)
Complicação/intercorrência	10 (8,1)	5 (12,2)	5 (6,1)
Descompensação de co-morbilidade	8 (6,5)	0 (0)	8 (9,8)
Pneumonia bacteriana secundária	4 (3,3)	0 (0)	4 (4,9)
Total	123 (100)	41(100)	82 (100)

Quadro IV- Número e percentagem (ordem decrescente) dos óbitos por gripe A (H1N1) 2009 segundo a causa de morte, no total e segundo presença ou ausência de factores de risco, de Abril de 2009 a Março de 2010, Portugal. (Fonte: DGS)

Anos potenciais de vida perdidos

Estimaram-se em 2 853 os anos potenciais de vida perdidos, o que equivale a 30,8 anos por 100.000 habitantes. O número médio de anos potenciais de vida perdidos por cada indivíduo falecido foi de 23 anos.

DISCUSSÃO

Este estudo abrange apenas os 124 óbitos notificados e sujeitos a confirmação laboratorial por RT-PCR. Apesar da gripe pandémica não ter sido uma doença de declaração obrigatória, verificou-se um grande esforço do Serviço Nacional de Saúde para o diagnóstico e notificação de todos os casos fatais. Contudo, devemos considerar que poderão ter ocorrido mais óbitos, nomeadamente casos em que o diagnóstico não foi suspeitado, e por essa razão não foi solicitada a realização do exame, ou resultados falsos-negativos por problemas técnicos na colheita das amostras ou decorrentes da rendibilidade diagnóstica do exame laboratorial. Não obstante estas limitações, verificadas também noutros estudos semelhantes, admitimos que a base de dados da DGS é fidedigna e abrange, se não a totalidade, a grande maioria dos óbitos ocorridos em Portugal.

É a primeira vez numa pandemia de gripe que só são contabilizados os óbitos com confirmação laboratorial, o que poderá explicar discrepâncias na comparação do impacto com anteriores pandemias. De igual modo, a confirmação laboratorial também não é utilizada na avaliação da mortalidade no decurso das epidemias anuais de gripe sazonal.

Os 124 óbitos ocorridos em território nacional correspondem a uma mortalidade de 1,17/100.000 habitantes, cerca de um terço do valor estimado pelo ECDC (até 3 por 100.000 habitantes) para o "pior cenário razoável"[8]. Este valor de mortalidade específica, embora superior à média nos países da União Europeia[9], está compreendido nos intervalos de referência desta região e é, igualmente, superior ao valor estimado nos Estados Unidos da América (EUA) de 0,97/100.000[10].

O desconhecimento do número total de doentes infectados e sintomáticos não permite determinar a taxa de letalidade global (*overall case fatality rate*) e a taxa de letalidade nos doentes sintomáticos (*case fatality rate for symptomatic illness*). Nos EUA[11] e no Reino Unido[12], a taxa de letalidade nos doentes sintomáticos (*case fatality rate for symptomatic illness*) foi estimada, respectivamente, em 0,048% e 0,026%.

De acordo com o Relatório da Pandemia da Gripe em Portugal da DGS[13], foram notificados 1 436 internamentos hospitalares, com 193 em UCI, o que corresponderia a uma percentagem de admissão na UCI de 13,4% e a uma taxa de letalidade intra-hospitalar e intra-UCI de 8,6% e 49,2%, respectivamente. Entendemos que estes valores devem ser avaliados com reserva, podendo não reflectir a realidade nacional, dada a não obrigatoriedade de notificação e a consequente subestimação do número de internamentos. Tendo em consideração alguns estudos já publicados[14,15,16,17], é admissível que possam ter ocorrido em Portugal até 2 400 internamentos hospitalares e 300 em UCI. Em vários estudos publicados foi documentado que 9 a 31% dos doentes hospitalizados necessitaram de internamento em UCI, dos quais faleceram 14 a 46% [14,17,18,19,20].

A idade média dos falecidos foi de 47,6 anos com um ligeiro predomínio do sexo masculino (59,7%), sem diferenças significativas entre as idades médias dos dois sexos. O grupo etário entre os 15 e os 64 anos foi o mais atingido, em particular, o subgrupo entre os 45 e os 64 anos com uma taxa de mortalidade específica de 2,13/100.000 habitantes. O predomínio no sexo masculino foi documentado noutros países, nomeadamente europeus, por exemplo, na França[21] (57%) e na Holanda[22] (55%). O envolvimento de grupos etários mais jovens está, igualmente, de acordo com o verificado noutros estudos, com a idade média dos falecidos no Reino Unido[23] de 43 anos e de 52 anos, na Holanda[22].

Em Portugal, 87,1% dos óbitos ocorreu em indivíduos com idade inferior a 65 anos, corroborando a estimativa global de que aproximadamente 90% dos falecidos tinham idade inferior a 65 anos[24]. Este dado contrasta significativamente com os valores encontrados na gripe sazonal, em que mais de 80% dos óbitos, no nosso país, ocorrem em indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos[25].

A curva de distribuição temporal dos óbitos em Portugal acompanhou a curva de consultas por síndroma gripal com um desfasamento de 2 semanas o que está, igualmente, de acordo com o previsto[8].

A variação encontrada nos valores de mortalidade específica nas diferentes regiões de Portugal, deve ser interpretada com prudência tendo em consideração o número reduzido de casos e as variações demográficas entre regiões. Contudo, outras explicações têm também sido referidas na literatura como, por exemplo, a densidade populacional, maior prevalência de co-morbilidades médicas, alcoolismo e tabagismo, diferentes condições de acesso aos serviços de saúde e, possivelmente, factores genéticos não identificados[24].

Foi estimado que 25 a 50% dos falecidos não apresentavam factores de risco[24] para a gripe pandémica. Em Portugal, 33,3% dos óbitos ocorreram em indivíduos sem factores de risco e este valor foi de 23% no Reino Unido[23]. Embora os valores encontrados no nosso país estejam englobados nos intervalos de referência, as variações encontradas podem ter sido parcialmente influenciadas pela não-uniformidade das metodologias utilizadas e diferente valorização de alguns factores de risco como, por exemplo, a obesidade. Na presente análise, valorizou-se a obesidade mórbida (IMC≥40 nos adultos e o valor correspondente nas idades ≤18 anos) como factor de risco. A utilização de obesidade não-mórbida (IMC≥30 nos adultos), implicaria a diminuição para 23,6% dos doentes sem factores de risco. A distribuição dos factores de risco encontrados na população portuguesa é sobreponível ao descrito internacionalmente, com excepção da gravidez/puerpério. Em Portugal faleceu apenas uma doente nestas circunstâncias (0,8% do total de óbitos), estando descritos valores entre 6 e 9% na literatura internacional[17,20]. O estudo actual não permite concluir das razões desta diferença. Como foi referido, todos os óbitos em idade pediátrica apresentavam, pelo menos, um factor de risco e quase metade (43,2%) dos falecidos entre os 15 e os 44 anos não apresentavam factores de risco. No Reino Unido, foi também nos falecidos entre os 25 e os 44 anos que se verificou a maior percentagem (32%) de ausência de factores de risco[23].

A pneumonia viral primária (*difuse viral pneumonitis*) foi a principal causa de morte (79,7%), independentemente do grupo etário e da presença ou ausência de factores de risco. Contudo, verificou-se uma diferença significativa na distribuição das causas de morte nos indivíduos com e sem factores de risco, o que poderá traduzir apenas que as co-morbilidades são factores de risco que podem

igualmente condicionar a causa do óbito (descompensação de co-morbilidade). A elevada percentagem de casos com pneumonia viral primária, habitualmente associada a ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), hipoxémia grave, choque séptico e falência renal, está de acordo com o descrito noutras estudos, por exemplo, na Austrália[17] e Canadá[20] e poderá explicar o número elevado de doentes submetidos a ventilação mecânica e, eventualmente, de complicações e intercorrências (8,1%). Apesar do previsível aumento de pressão, não houve referência a escassez de camas de cuidados intensivos. De referir ainda, e pela primeira vez a nível nacional, o registo da utilização planeada de ECMO em doentes não-cirúrgicos, o que constituiu uma oportunidade significativa de inovação.

Dados de outros estudos apontam para uma percentagem de 26% a 38% de óbitos por pneumonia bacteriana[17,20,26,27]. Nos nossos dados, este valor situou-se em 3,3%, não sendo possível com a informação disponível explicar esta disparidade, embora a rendibilidade diagnóstica dos exames microbiológicos e a antibioterapia prévia às colheitas possam ser dois dos factores implicados.

A utilização de uma métrica com base nos anos potenciais de vida perdidos permite dimensionar o impacto de um padrão diferente de mortalidade assente na idade, que não é avaliado pelo número absoluto de óbitos[28]. Assim, em Portugal o número de anos potenciais de vida perdidos foi de 2853 anos, que corresponde a 30,8 anos por 100.000 habitantes, permitindo uma visão complementar dos 124 óbitos registados.

CONCLUSÃO

Os valores encontrados nesta análise dos óbitos por gripe pandémica A (H1N1) 2009 em Portugal são comparáveis, na generalidade, com os encontrados noutros países com o mesmo nível de desenvolvimento. Contudo, em futuras crise de Saúde Pública deve ser equacionada a possibilidade de notificação obrigatória dos casos mais graves como, por exemplo, com necessidade de internamento em enfermaria e/ou em UCI, tendo em vista uma melhor caracterização epidemiológica, clínica e de gestão de recursos.

A análise dos anos potenciais de vida perdidos, pela sua dimensão acrescida em relação ao número absoluto de óbitos, deve ser uma variável a incluir, sempre que possível, na avaliação do impacto das doenças com características epidémicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Direcção-Geral da Saúde, Ministério da Saúde [Directorate General for Health, Ministry of Health]. Plano de Contingência Nacional para a Pandemia de Gripe [National contingency plan for influenza pandemic]. Lisbon: Ministry of Health; 2006.
2. Direcção-Geral da Saúde. Pandemia de Gripe A (H1N1) Orientação Técnica N.º 7. (http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i012340.pdf)
3. Instituto Nacional de Estatística (Statistics Portugal). Estimativas Provisórias de População Residente 2008, Portugal, NUTS II, NUTS III e Municípios. Ano de Edição 2009. (http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=59820448&PUBLICACOEStema=55466&PUBLICACOESmodo=2)
4. Romeder JM, McWhinnie JR. Le Développement des années potentielles de vie perdues comme indicateur de mortalité pré-maturée. Revue D'Epidemiologie et de Santé Publique 1978;26(1):97-115.
5. Holland WW. European community atlas of avoidable death. Oxford: Oxford University Press; 7-1988.
6. Holland WW. European community atlas of avoidable death. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1991.
7. Holland WW. European community atlas of avoidable death. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1997.
8. ECDC Risk Assessment. 2009 influenza A (H1N1) pandemic. Version 7 – 17 December 2009 (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_Influenza_AH1N1_Risk_Assessment.pdf).
9. ECDC. Mortality rates per 100 000 inhabitants by the 2009 influenza A (H1N1) in EU and EFTA countries from 28th April 2009 to 28th April 2010 (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/H1N1/Pages/Reported_number_of_new_and_cumulative_confirmed_fatal_cases.aspx).
10. MMWR. Preliminary Results: Surveillance for Guillain-Barré Syndrome After Receipt of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine --- United States, 2009--2010. June 4, 2010 / 59(21); 657-661.
11. Presanis AM, De Angelis D, Hagy A, et al. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. PLoS Med 2009;6(12):e1000207.
12. Donaldson L, Rutter P, Ellis B, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. BMJ 2009;339:b5213.
13. Direcção-Geral da Saúde. Ministério da Saúde. Relatório da Pandemia da Gripe em Portugal. Outubro 2010.
14. Jain S, Kamimoto L, Bramley A, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med 2002;361:1935-44.

15. Bishop J, Murnane M, Owen R. Autralia's Winter with the 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) virus. NEJM 2009;361:2591-4.
16. Kotsimbos T, Waterer G, Jenkins C, et al. Influenza A/H1N1_09: Australia and New Zeland's Winter of Discontent. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:300-6.
17. The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zeland. N Engl J Med 2009;361:1925-34.
18. Louie J, Acosta M, Winter K, et al. Factores associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in california. JAMA 2009;302:1896-902.
19. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza (H1N1) in Mexico. JAMA 2009;302:1880-7.
20. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. JAMA 2009;302:1872-9.
21. Fuhrman C, Bonmarin I, Paty AC, Duport N, Chiron E, Lucas E, Bitar D, Mailles A, Herida M, Vaux S, Lévy-Bruhl D. Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in France, 1 July-15 November 2009. Euro Surveill. 2010; 15(2):pii=19463. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19463.
22. van 't Klooster TM, Wielders CC, Donker T, Isken L, Meijer A, van den Wijngaard CC, van der Sande MA, van der Hoek W. Surveillance of Hospitalisations for 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) in the Netherlands, 5 June – 31 December 2009. Euro Surveill 2010;15(2):pii=19461. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19461.
23. Pebody RG, McLean E, Zhao H, Cleary P, Bracebridge S, Foster K, Charlett A, Hardelid P, Waight P, Ellis J, Bermingham A, Zambon M, Evans B, Salmon R, McMenamin J, Smyth B, Catchpole M, Watson JM. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. Euro Surveill. 2010; 15(20):pii=19571. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19571.
24. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic H1N1 2009 Influenza. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. N Engl J Med 2010;362:1708-19.
25. Nogueira PJ, Nunes B, Machado A, Rodrigues E, Gómez V, Sousa L, Falcão JM. Early estimates of the excess mortality associated with the 2008-9 influenza season in Portugal. Euro Surveill. 2009; 14(18):pii=19194. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19194.
26. Shieh W, Blau D, Deninson A, et al. Pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the U.S. Am J Pathol 2010;177:166-75.
27. Mauad T, Haijar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:72-9.
28. Leung GM, Nicoll A (2010) Reflections on Pandemic (H1N1) 2009 and the International Response. PLoS Med 7(10): e1000346. doi:10.1371/journal.pmed.1000346