

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA

JULIANA MOTTA SEBEN

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INFLUENZA
A/H1N1 QUE NECESSITARAM CUIDADOS INTENSIVOS EM PERÍODO NÃO
EPIDÊMICO**

PORTO ALEGRE
2019

JULIANA MOTTA SEBEN

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INFLUENZA
A/H1N1 QUE NECESSITARAM CUIDADOS INTENSIVOS EM PERÍODO NÃO
EPIDÊMICO**

Trabalho de conclusão de curso de Residência Médica
em Pediatria pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

ORIENTADOR: JOÃO CARLOS SANTANA

PORTO ALEGRE

2019

À minha família, especialmente meus pais Argeu e Jacira, minha irmã Camila e minha avó Dora.

SEBBEN, J.M. Características clínicas dos pacientes pediátricos com influenza A/H1N1 que necessitaram cuidados intensivos em período não epidêmico. 2019. 25f. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Pediatria) – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, serviço de Pediatria, Porto Alegre, 2019.

[Orientador: Prof. Dr. João Carlos Santana]

RESUMO

Introdução: No ano de 2016, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), notou-se aumento do número de casos de infecção por influenza A/H1N1. O nosso trabalho visa analisar o perfil dos pacientes pediátricos infectados por influenza A/H1N1 que necessitaram tratamento intensivo no ano de 2016 no HCPA (período não epidêmico), e comparar com os pacientes descritos na literatura mundial com o mesmo diagnóstico que necessitaram tratamento em UTIP em ano de epidemia (2009). **Metodologia:** foram incluídos no estudo pacientes de 0 a 14 anos com síndrome gripal que tiveram infecção por influenza A/H1N1 confirmada com pesquisa de DNA por PCR em secreção orofaríngea e que necessitaram atendimento em UTIP no HCPA no ano de 2016. Estudo prospectivo, tipo série de casos, com busca de dados feita através de registro de prontuário. Antecedentes pessoais e familiares, dados demográficos, clínicos, laboratoriais e evolução foram buscados nos prontuários e armazenados em banco de dados. A análise estatística descritiva utilizou média, mediana e desvio padrão. Foi utilizado o teste T de Student para comparar médias. O valor de $p < 0,05$ foi considerado o indicador de significância estatística. **Resultados:** 64 crianças foram diagnosticadas com influenza A H1N1 no ano de 2016 no HCPA; dessas, 10 (15,6%) necessitaram tratamento intensivo. 60% (6) eram do sexo masculino e 40% (4) do sexo feminino; a mediana de idade foi de 43 meses. Os paciente demoraram, em média, 3,7 dias para procurar atendimento desde o início dos sintomas. Apenas um dos pacientes não possuía comorbidades, e a comorbidade mais frequentemente encontrada foi doença pulmonar crônica (55,6%). Os sintomas mais encontrados foram febre, tosse, taquipneia e retrações. Um dos pacientes não teve alteração no Rx de tórax, e as principais alterações encontradas foram consolidação (7) e infiltrado (4). 70% dos pacientes necessitaram ventilação mecânica, com média de 15,6 dias. Todos os pacientes receberam tratamento com Oseltamivir. Dois dos pacientes haviam sido vacinados para gripe. Um paciente evoluiu a óbito. **Conclusões:** o nosso estudo encontra perfil dos pacientes semelhante ao descrito na literatura após a pandemia de 2009. Durante os períodos de aumento de casos de gripe os pacientes que têm alguma comorbidade são os que geram maior preocupação devido ao maior risco de desfechos desfavoráveis. Além disso, a taxa de vacinação deve ser aumentada, visando a prevenção de desfechos graves.

Palavras-chave: influenza, gripe, criança

SEBBEN, J.M. Clinical characteristics of pediatrics patients infected with influenza A/H1N1 who needed intensive care in a non-epidemic period. 2019. 25f. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Pediatria) – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, serviço de Pediatria, Porto Alegre, 2019.

[Orientador: Prof. Dr. João Carlos Santana]

ABSTRACT

Introduction: In 2016, in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), there was an increase in the number of cases of influenza A/H1N1 infection. This work aims to analyze the profile of the pediatric patients infected with influenza A/H1N1 who required intensive treatment in 2016 in the HCPA (non-epidemic period), and intends to compare with the patients described in the academic literature with the same diagnosis who required treatment in the Pediatric Intensive Therapy Unit (PICU) in an epidemic year (2009). **Methodology:** This study included 0 to 14 years old patients with influenza A/H1N1 infection confirmed by DNA research with C-Reactive Protein Test (CRP) on oropharyngeal secretion, who needed care in PICUs at HCPA in 2016. It's a prospective study with a series of case study and data research made through medical records. Personal and family history, demographic, clinical, laboratorial, and evolution data were collected in medical records and stored in a database. The descriptive statistical analysis used mean, median and standard deviation. The Student T test were applied. The $p < 0.05$ value was considered the statistical significance indicator. **Results:** 64 children were diagnosed with influenza A/H1N1 in 2016 at HCPA; of these, 10 (15.6%) required intensive treatment. 60% (6) were male; the median age was 43 months. The patients took an average of 3.7 days to look for health care from the onset of the symptoms. Only one patient had no comorbidities, and the most common one was chronic lung disease (50%). The most frequent symptoms were fever, cough, tachypnea and retractions. One patient had no alteration in the chest X-ray, and the main alterations were consolidation (7) and infiltration (4). 70% of the patients required mechanical ventilation, with an use average of 15.6 days. All patients received treatment with Oseltamivir. Two patients had been vaccinated for influenza. One patient died. **Conclusions:** In 2016, our study found that the patients' clinical profile with influenza A/H1N1 were similar to that described in the literature after the 2009 pandemic, especially those with a more serious situation. During periods of increase in influenza cases, patients who have some comorbidity are the ones that generate greater concern due to the greater risk of unfavorable outcomes. In addition, the vaccination rate should be increased in order to prevent serious consequences.

Key words: influenza, flu, children

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVOS	11
2. ARTIGO.....	12
1. Introdução.....	12
2. Pacientes e métodos.....	13
3. Resultados.....	14
4. Discussão.....	16
5. Conclusão.....	19
6. Referências.....	20
3. CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	24

INTRODUÇÃO

Em Março e no início de Abril de 2009, no México, um grande número de pessoas começou a buscar atendimento médico por sintomas respiratórios.(1) No dia 17 de Abril de 2009 o Diretório de Epidemiologia Geral lançou um alerta nacional de monitoramento de doença semelhante à influenza, solicitou que os hospitais mexicanos reportassem todos os casos de pacientes com doença respiratória severa e coletassem para análise material do trato respiratório daqueles pacientes com até 72 horas do início dos sintomas.(2) No dia 23 de Abril esses casos foram confirmados pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention) como causados por um novo subtipo de vírus Influenza A, H1N1.

Entre 1º de Março e 30 de Abril de 2009, 1918 casos suspeitos de influenza A H1N1 foram reportados no México, sendo 97 laboratorialmente confirmados. Sete mortes confirmadas por H1N1 ocorreram nesse período (2 delas em pacientes com 19 anos ou menos). Os casos foram reportados de todos os 31 estados e do Distrito Federal do México.² Concomitantemente, em 24 de Abril de 2009, sete casos foram confirmados nos Estados Unidos (5 no Estado da Califórnia e 2 no Texas).(1)

O número de casos rapidamente aumentou, junto do número de mortes por doenças respiratórias. A grande maioria dos casos relatados era em crianças e adultos jovens previamente hígidos, diferente da população normalmente afetada por vírus de influenza sazonal (crianças < 2 anos e adultos > 65 anos). Devido ao perfil da população afetada e ao grande número de locais com surtos da doença, em 24 de Abril essa infecção foi considerada altamente preocupante pela Organização Mundial da Saúde (OMS).(3)

Em 26 de Abril de 2009 o primeiro caso de infecção pelo novo vírus foi relatado fora dos EUA e México, no Canadá. Em 6 de Maio há haviam 309 casos laboratorialmente confirmados em outros 21 países (Ásia, Nova Zelândia, Israel, Europa, América Central e do Sul).(1)

No Brasil, os primeiros casos de infecção por H1N1 (6 casos) foram confirmados no dia 07 de Maio de 2009, um dia após terem chegado os testes para diagnóstico. Três dias após, mais 20 amostras de pacientes com suspeita clínica foram testadas, sendo duas confirmadas como positivas. Os primeiros casos ocorreram em São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Dos 8 casos detectados inicialmente, 6 eram pessoas que haviam viajado para países com epidemia já relatada e 2 foram autóctones.(4)

Os sintomas que os pacientes apresentavam eram similares aos sintomas causados por outros tipos de vírus Influenza. As crianças se apresentavam na sua maioria com febre, tosse, irritabilidade, náusea ou vômitos e diarreia.(5) Em um estudo realizado na Suíça com 326 pacientes que tiveram PCR para H1N1 positivo entre Junho de 2009 e Janeiro de 2010 (todos com 18 anos de idade ou menos), os sintomas mais comuns de apresentação da doença foram febre (85,6%) e tosse (81%). Problemas alimentares, convulsão febril e conjuntivite foram estatisticamente mais frequentes em crianças com menos de 5 anos, quando comparadas com as outras faixas etárias. Vômitos ocorreram em 28,5% dos pacientes, e diarreia em 19%.(6)

Da mesma forma, em outro estudo realizado na Argentina com 251 pacientes com menos de 18 anos, com PCR positivo para H1N1 entre 1º de Maio e 31 de Julho de 2009, os principais sinais e sintomas foram: febre (88%), hipoxemia (caracterizado por saturação de oxigênio < 93% em ar ambiente - 82% dos pacientes), tosse (70%) e rinorreia (32%).(7)

As complicações que esses pacientes apresentaram foram principalmente coinfeções bacterianas. Durante o período de maior atividade da pandemia nos EUA houve um aumento significativo no número de internações por pneumonia causada por pneumococo quando comparado ao período de não pandemia sazonal dos seis anos anteriores, sendo os pacientes entre 5 e 19 anos os que tiveram o maior aumento relativo de internações por essa causa.(5) No estudo previamente citado realizado na Argentina, 76 pacientes realizaram Rx de tórax na admissão hospitalar, sendo o diagnóstico de pneumonia o mais frequente (78%).(7) No estudo realizado na

Suíça, 43,6% (n 142) dos pacientes internados tiveram suspeita de infecção bacteriana concomitante, incluindo infecções graves como sepse ou choque séptico (n 7), meningite (n 1), mastoidite (n 1) e peritonite bacteriana (n 1). Pneumonia foi diagnosticada em 85 pacientes (62,5%) dos 136 que realizaram Rx de tórax.(6)

Complicações neurológicas também foram descritas em pacientes com casos graves ou fatais de H1N1, na Califórnia (adultos e crianças). Em uma revisão de prontuários de 2069 casos confirmados de infecção por H1N1, 20% (n 419) tiveram manifestações neurológicas. Desses, 77 (18%) preencheram os critérios do autor para complicações neurológicas primárias associadas à influenza, 56 deles com idade menor que 18 anos. Foram elas: encefalopatia/encefalite (n 16), convulsões (n 38) e meningite (n 2). (8)

Como tratamento se iniciou o uso de Oseltamivir em pacientes com suspeita clínica de Influenza causada por H1N1. Foi recomendado o uso da medicação nas primeiras 48 horas do início dos sintomas.(9) O principal resultado do tratamento visto nos estudos posteriores foi redução de dias de internação entre os pacientes que usaram Oseltamivir, quando comparado aos que não usaram. Diversos estudos mostraram que o uso dessa medicação não reduziu significativamente o número de pacientes que necessitaram internação em UTI ou as complicações causadas pelo H1N1.(10)

Nos anos seguintes, poucos casos de gripe por influenza A H1N1 ocorreram, e mais nenhuma epidemia foi descrita. Entretanto, no ano de 2016, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, houve aumento do número de pacientes com esse diagnóstico confirmado por PCR. Clinicamente viu-se que o perfil de pacientes com infecção grave por esse patógeno era muito semelhante ao perfil dos pacientes descritos na literatura na epidemia de 2009.

OBJETIVOS

O nosso trabalho tem como objetivo principal analisar o perfil dos pacientes pediátricos com infecção por influenza A H1N1 que necessitaram internação em UTI no HCPA no ano de 2016.

O objetivo secundário é comparar a nossa amostra com o perfil dos pacientes pediátricos que necessitaram tratamento intensivo em 2009 (ano de epidemia) através de revisão de literatura internacional. Assim, identificar e solidificar o perfil dos pacientes com maior potencial de gravidade para essa infecção (seja em ano de epidemia ou não) para que nos próximos anos fique mais claro quais pacientes necessitam maior atenção e vigilância por parte das equipes de saúde e dos órgãos públicos.

ARTIGO

Características clínicas dos pacientes pediátricos com influenza A/H1N1 que necessitaram cuidados intensivos em período não epidêmico

Sebben JM, Biondo GF, Jr Gross M, Zandoná B, Maya F, Souza PR, Gaulke JG, Peruzatto P, Rocha TS, Piva JP, Lago PM, Santana JC.

Serviço de Emergência e Medicina Intensiva Pediátricas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Introdução

Em abril de 2009, iniciando no México e depois percorrendo toda a América Latina, ocorreu um aumento significativo de casos de infecção respiratória grave, clinicamente caracterizados como síndrome gripal. (1) Posteriormente, observou-se que um novo subtipo de vírus influenza A/H1N1 seria o microrganismo responsável pelos casos diagnosticados e esse se tornaria o agente etiológico daquela nova pandemia de gripe A. (2) Naquele período, estimou-se uma média de 265.000 casos de hospitalização por influenza A/H1N1 nos EUA, com aproximadamente 85.000 casos em indivíduos entre 0 e 17 anos. (3) No Brasil, foram confirmados cerca de 27.850 casos de síndrome respiratória aguda grave causadas por influenza A/H1N1. (4)

Devido ao impacto mundial causado pela epidemia de 2009, estabeleceu-se um grande legado para cuidados de prevenção e estratégias de intervenção a fim de evitar novos surgimentos da enfermidade. Ainda que todas as faixas etárias tenham sido acometidas por essa infecção, as crianças mostraram ser, simultaneamente, um grupo bastante vulnerável para doenças respiratórias e fontes de infecção para outras faixas etárias. A insuficiência respiratória tem sido uma das grandes complicações causadas pelo vírus influenza A/H1N1 em Pediatria, tanto nos períodos sazonais, quanto nos epidêmicos, resultando numa parcela significativa de crianças que necessita de cuidados intensivos.

Em 2016, mesmo nos meses quentes, em São Paulo, foram observados diversos casos de gripe A, envolvendo especialmente o subtipo H1N1. Mesmo não se caracterizando uma epidemia, também no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), percebeu-se uma elevação na quantidade de casos de pacientes infectados pelo vírus influenza A/H1N1. O mesmo fenômeno foi observado em todo o mundo, envolvendo população pediátrica, com alguns destes pacientes necessitando de cuidados intensivos (5).

O objetivo principal do presente estudo é analisar as características clínicas dos pacientes pediátricos com influenza A/H1N1 que necessitaram cuidados intensivos em período não epidêmico (2016) no HCPA. Secundariamente, comparar com aqueles pacientes com o mesmo diagnóstico, que também utilizaram cuidados intensivos, e que foram descritos na literatura mundial, porém em período considerado de epidemia pela Organização Mundial de Saúde (2009).

Pacientes e métodos

Este é um estudo prospectivo, tipo série de casos, com complementação de dados realizada através de busca ativa aos registros de prontuários eletrônicos. Todos os pacientes amostrados foram internados no HCPA, um hospital público, universitário e terciário, localizado na região Sul do Brasil, que possui 842 leitos e recebe em média 30 mil internações/ano.

Em 2016, foram acompanhados todos os pacientes pediátricos admitidos no HCPA com diagnóstico clínico de síndrome gripal e com confirmação laboratorial do vírus influenza A/H1N1 por RT-PCR (transcriptase reversa-reação em cadeia de polimerase). O exame era realizado a partir da coleta de amostra de secreção respiratória nasal ou orofaríngea.

Os critérios de elegibilidade para a amostra foram: a) idade do paciente entre 1 mês e 14 anos, b) diagnóstico clínico gripe A conforme as referências do Center of Disease Control and Prevention (CDC), da OMS e do Ministério da Saúde do Brasil. ⁽⁶⁾ c) confirmação diagnóstica laboratorial de influenza A/H1N1 por RT-PCR coletado de amostra de secreção respiratória nasal”.

O critério de exclusão foi: pacientes que estiveram internados em UTI pediátrica por outro motivo além de insuficiência respiratória durante o período de infecção por Influenza A/H1N1.

Posteriormente, considerando esta população, foram estudados todos os pacientes que necessitaram de cuidados intensivos devido à gravidade clínica. Antecedentes pessoais e familiares, características demográficas, manifestações clínicas, tratamentos instituídos, resultados laboratoriais e evolução destes pacientes foram armazenados em banco de dados. Os dados numéricos foram expressos em valores absolutos e percentuais. A análise estatística descritiva utilizou média, mediana e desvio padrão. O teste T de Student foi utilizado para comparação de médias. O valor de $p < 0,05$ foi considerado o indicador de significância estatística. A análise estatística propriamente dita foi feita pelo programa *IBM Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS Statistics 17.0).

As características clínicas dos indivíduos estudados foram comparadas com os dados de outros pacientes pediátricos que necessitaram cuidados de terapia intensiva, em todo o mundo, durante a epidemia de gripe A H1N1, em 2009.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, sob o parecer CAAE 62915716.5.0000.532.

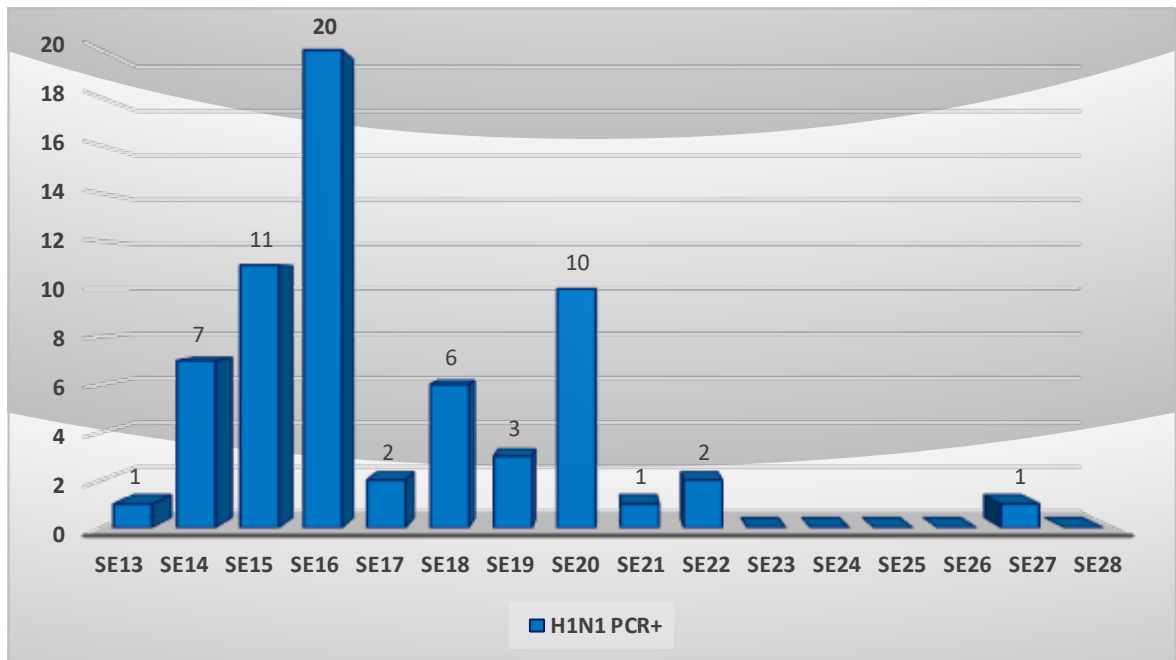
Resultados

No ano de 2016, no HCPA, foram incluídos 64 pacientes pediátricos com diagnóstico de gripe A/H1N1 confirmado por RT-PCR. A maioria destes pacientes era caucasiana (88%), do gênero masculino (66%) e procedente de Porto Alegre (58%) ou região metropolitana (22%). Entre estes indivíduos, a mediana de idade foi de 48,3 meses, sendo que 20 (31%) tinham menos de 1 ano. Através da figura 1, pode-se visualizar a distribuição destes casos de gripe A/H1N1.

Figura 1

Distribuição de casos pediátricos de gripe A/H1N1 internados no HCPA de acordo com a semana epidemiológica em 2016.

Abril: SE14: 03-09/4 SE15: 10-16/4 SE16: 17-23/4 SE17: 24-30/4
Maio: SE18: 01-07/5 SE19: 08-14/5 SE20: 15-21/5 SE21: 22-28/5
SE: semana epidemiológica



Da população acompanhada no presente estudo, 11 (17%) crianças necessitaram internação em UTIP. Uma delas foi excluída do estudo por ter apresentado sepse de foco urinário como motivo de cuidados intensivos, apresentando diagnóstico de gripe A/H1N1, posteriormente, em Unidade de Internação. Portanto, foram 10 (15,6%) os pacientes pediátricos que preencheram os critérios de inclusão para o estudo. Estes pacientes internaram entre a 14ª e a 19ª semanas epidemiológicas, acompanhando a onda geral de hospitalizações por gripe A/H1N1. No grupo amostrado, 6 (60%) eram masculinos e a mediana de idade foi de 43 meses.

Entre todos os pacientes pediátricos com gripe A/H1N1, a maioria (73%) apresentava uma ou mais enfermidades crônicas pré-existentes, destacando-se pneumopatias, neuropatias, imunossupressão e enfermidades metabólicas e genéticas. No grupo de pacientes que necessitaram cuidados intensivos em 2016, 9 (90%) tinham alguma comorbidade, sendo mais frequentes as doenças pulmonares crônicas (50%) e as neuropatias (40%). Apenas 2 (20%) pacientes haviam recebido vacina contra gripe A naquele período.

Dos pacientes amostrados, o tempo médio entre o início dos sintomas e o atendimento médico foi de 3,7 dias. Apenas 3 pacientes buscaram atendimento nas primeiras 24 horas de início dos sintomas. A sintomatologia mais frequentemente observada incluía febre, tosse,

taquipneia e retrações intercostais e subcostais. Cinco (50%) pacientes tiveram alteração de consciência, com letargia, sonolência ou agitação. Dois (20%) pacientes apresentaram, também, vômitos e/ou diarreia. Os achados radiológicos pulmonares mais encontrados nestes pacientes foram foco de consolidação (70%), infiltrado difuso (40%) e pneumotórax (20%).

A média de permanência destes pacientes na UTIP foi de 14,1 dias, variando de 4 a 41 dias. Todos usaram oseltamivir. A ventilação mecânica foi utilizada em 7 (70%) dos pacientes e este recurso foi usado por uma média de 15,6 dias. A evolução para óbito ocorreu em 1 destes pacientes, internado em UTIP por longo período devido à cirrose hepática secundária à atresia de vias biliares.

Discussão

Em 2016, em diversos países, foram relatados aumentos dos casos de gripe A/H1N1, registrando-se os maiores números de internações em UTI desde a pandemia de 2009, envolvendo pacientes com doenças crônicas e que evoluíram com insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica. (5)

No HCPA, em 2016, as admissões por gripe A/H1N1 em UTIP seguiram a onda de incidência da doença, que ocorreu basicamente entre abril e maio. As características clínicas destes pacientes que necessitaram cuidados intensivos pediátricos foram similares àquelas apresentadas pelos pacientes hospitalizados em UTIP pelo mesmo motivo em 2009, durante o período pandêmico. A maioria destes pacientes tinha mais que 3 anos e apresentava predomínio do sexo masculino, características semelhantes aos estudos europeus, americanos e latino-americanos que referiam a população pediátrica internada em UTIP no ano pandêmico de 2009 (3, 5-13).

No presente estudo, 90% dos pacientes que foram hospitalizados em UTIP apresentavam alguma doença crônica, especialmente neuropatia e pneumopatia. Diversos estudos sugerem que pacientes pediátricos com influenza A/H1N1, quando portadores de doenças crônicas, têm maiores riscos de complicações clínicas e de mortalidade. (13) Estudos argentinos envolvendo pacientes graves com influenza A/H1N1 durante a pandemia de 2009 indicam que muitos

daqueles que necessitaram internação em UTIP possuíam alguma comorbidade (destacadamente, neuropatia, pneumopatia, prematuridade/ou desnutrição) (8, 9, 14). Estudos europeus também observaram que, muitos pacientes pediátricos que usaram cuidados intensivos em 2009, apresentavam comorbidades prévias, também destacando as pneumopatias e as neuropatias. (8, 10, 11, 13-17). Alguns estudos referiram, ainda, que a presença de obesidade também estaria relacionada com maior risco de admissão em UTIP, aspecto não analisado no nosso estudo. (15, 18). De qualquer forma, no nosso estudo observamos o maior índice de comorbidades (90%) quando comparado com os demais, provavelmente por ser o HCPA um hospital terciário e de referência para muitos pacientes graves. Isso comprova a importância deste fator de risco para gravidade clínica e sugere que este aspecto sempre deva ser considerado quando da abordagem destes pacientes, mesmo nas unidades de pronto atendimento.

Ainda que a gripe por influenza A seja uma das mais comuns doenças imunopreveníveis, a taxa de vacinação contra esta enfermidade em nossos pacientes foi de apenas 20%, resultados semelhantes aos da literatura mundial. Em muitos países essa taxa é semelhante e muito aquém do esperado (exemplificando, 16% na Argentina; 34% na França). Mesmo assim, todos os estudos enfatizam a importância da vacinação contra influenza na prevenção da doença (5, 8,10, 14, 15).

Quanto às manifestações clínicas, os pacientes pediátricos apresentaram quadro gripal comum e, em média, levaram 3 dias para procurar atendimento após sintomas mais sugestivos de influenza A. Isto possivelmente foi fator colaborador para atrasos em diagnóstico e conduta terapêutica. Quanto ao intervalo médio entre início de sintomas respiratórios e hospitalização, em 2009, Dalt et al, na Itália, referiu que foi de 1,3 dias e Streng et al, na Alemanha, de 3,0 dias. (13, 17) Os sintomas e sinais mais encontrados nos pacientes hospitalizados, mesmo em diferentes países, foram febre, tosse e taquipneia, achados enviesados e justificados pela própria definição de casos orientada pela OMS (7, 8, 10, 12, 13, 15). Nossos pacientes também tiveram esta apresentação inicial de síndrome gripal com posteriores variações na gravidade clínica. Além disso, a presença de pneumonia ocorreu em 70% dos nossos casos, resultado parecido com os estudos europeus com pacientes mais graves com influenza A/H1N1 em 2009. Nos casos de gripe A, as radiografias de pulmão quase sempre apresentam infiltrado intersticial grosseiro, mas a

presença de pneumonia se constitui em importante causa de insuficiência respiratória e necessidade de internação em UTIP (5, 7,8, 13, 16-18). Nossa taxa de uso de ventilação mecânica foi de 70% entre os pacientes admitidos em UTIP com influenza A/H1N1. Nos demais estudos, na pandemia de 2009, estas taxas variaram de aproximadamente 30 a 90%. Na Argentina, assim como no nosso estudo, observou-se tempo prolongado de ventilação mecânica (8). Entretanto, nos estudos europeus e americanos, o tempo de internação na UTIP e de ventilação mecânica para pacientes com influenza A H1N1 foi menor. (5, 10, 11, 13, 15-17)

Os nossos pacientes pediátricos com influenza A/H1N1 internados em UTIP receberam tratamento com oseltamivir (100%), semelhante aos estudos argentinos. (8) Nos estudos europeus e americanos, a utilização deste medicamento, mesmo incluindo pacientes mais graves, foi bem menos frequente (30-60%) e não foi demonstrada qualquer diferença significativa entre os pacientes que receberam ou não a medicação, quanto ao risco de internação em UTIP ou à gravidade de desfechos clínicos. (10, 13, 15=17). A nossa letalidade geral foi de 1/64, ou seja, 1,5%, acima da referida pela maioria dos estudos europeus com pacientes da pandemia de 2009. (13)

Tabela 1

Comparação de estudos com casos pediátricos de gripe A/H1N1 na pandemia de 2009 em diferentes lugares do mundo e o estudo de pacientes com gripe A/H1N1 internados no HCPA em 2016.

Características	Blumental S, et al.	Bagdure D, et al.	Hagerman A, et al.	Caprotta G, et al.*	Farias JA, et al.*	Wieching A, et al.	Streng A, et al.	Da Dalt, et al	Sebben J, et al.	Valor de p
n	215	307	326	20	147	94	47	200	64	-
n em UTIP	21	80	20	20	147	6	32	11	10	-
Idade, mediana (meses)	75	80,4	-	9,5	-	-	65	45,6	43	NS
M/F	-	54/26	-	13/7	85/62	5/1	18/14	7/4	6/4	NS
Comorbidades (%)	62	71		35	46,3	66,7	75	90,9	90	NS
Pneumo	10	45		15	23,5	25	34,4	0	50	
Neuro	24	38		5	35,2	25	40,6	45	40	

Sintomas	Febre, tosse, coriza	Febre, tosse, re-trações	Febre, tosse, coriza	Febre, tosse, coriza	-	Febre, tosse, coriza	- - -	Febre, tosse, dispneia	Febre, tosse, re-trações	-
tempo de UTIP, média (dias)	4	6	3	18,5	-	3	3	4	14,1	<0,05
necessidade de VM (%)	38	40	30	95	94	3	37,5	54,5	70	NS
tempo de VM, média (dias)	6	9	-	15,3	-	-	27,7	-	15,6	NS
oseltamivir (%)	-	93	-	100	91,8	-		81	100	NS
vacinação para influenza A (%)	-	-	-	16	-	0	10,6	18,1	20	NS
Letalidade (%)	2	10	5	30	39	0	7	8	10	NS

1) Blumental S, et al. Pandemic A/H1N1v influenza 2009 in hospitalized children: A multicenter Belgian survey. BMC Infect Dis, 2011.

2) Bagdure D, et al. Hospitalized children with 2009 pandemic influenza A (H1N1): Comparison to seasonal influenza and risk factors for admission to the ICU. PLoS One, 2010.

3) Hagerman A, et al. Clinical characteristics and outcomes in children hospitalised with pandemic influenza A/H1N1/09 virus infection - a nationwide survey by the pediatric infectious diseases group of Switzerland. Swiss Med Wkly, 2015.

4) Caprotta G, et al. Infección respiratoria por influenza A H1N1 en cuidados intensivos de la República Argentina. An Pediatr. 2010.

5) Farias JA, et al. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. Intensive Care Med, 2010.

6) Wieching A, et al. Clinical characteristics of pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Northern Bavaria, Germany. BMC Res Notes, 2012.

7) Streng A, et al. Continued high incidence of children with severe influenza A(H1N1)pdm09 admitted to paediatric intensive care units in Germany during the first three post-pandemic influenza seasons, 2010/11 – 2012/13. BMC Infectious Diseases, 2015.

8) Da Dalt, et al: Pandemic influenza A (H1N1v) infection in pediatric population: a multicenter study in a North-East area of Italy. Italian Journal of Pediatrics, 2011.

9) Sebben J et al.

* Estudos apenas com pacientes internados em UTI pediátrica

Conclusões

As características clínicas de nossos pacientes pediátricos que foram admitidos na UTIP-HCPA em 2016, período não considerado de epidemia, foram bastante semelhantes às características apresentadas pelas crianças que necessitaram cuidados intensivos por influenza A/H1N1 em 2009, período pandêmico. Estas semelhanças são mais evidentes quando consideradas características demográficas, taxa de cobertura vacinal contra gripe A/H1N1, presença de comorbidades, manifestações clínicas, necessidade de ventilação mecânica, tempo de

permanência em UTIP e desfecho clínico. A experiência de anos anteriores fez com que a equipe hospitalar estivesse apta a reconhecer o aumento do número de casos e manifestações clínicas, sem que houvesse atraso de diagnóstico ou de início de tratamento. Ainda que estudos mais robustos com esta abordagem devam ser estimulados, pode-se sugerir que, em períodos de elevação da incidência de casos de gripe A/H1N1, os pacientes pediátricos portadores de enfermidades crônicas e sem cobertura vacinal contra influenza A requeiram maior preocupação porque parecem ter evolução clínica de maior gravidade e, conseqüentemente, necessidade maior de cuidados intensivos, especialmente ventilação mecânica e permanência mais prolongada em UTIP.

Conflitos de interesse

Os autores não possuem conflito de interesses a declarar.

Referências

1. Outbreak of Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Infection --- Mexico, March--April 2009 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5817a5.htm>
2. Smith GJD, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza a epidemic. Nature [Internet]. 2009;459(7250):1122–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08182>
3. States U. CDC Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases, Hospitalizations and Deaths in the United States, April – December 12, 2009. Emerg Infect Dis. 2010;2009(April 2009):1–7.
4. Carneiro M, Waib LF, Pedro FL, Motta F. Influenza H1N1 2009: revisão da primeira pandemia do século XXI. Rev da AMRIGS. 2010;54(2):206–13.

5. Filleul L, Ranoaritiana DB, Balleydier E, Vandroux D, Ferlay C, Jaffar-Bandjee M, Jaubert J, Roquebert B, Lina B, Valette M, Hubert B, Larrieu S, Brottet E. A major impact of the influenza seasonal epidemic on intensive care units, Réunion, April to August 2016. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull.* 2016;21(47):1-5.
6. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med.* 2010;362(1):45-55.
7. Gentile A, Bakir J, Russ C, Ruvinsky S, Ensinek G, Falaschi A, et al. Study of respiratory influenza A H1N1 virus (pH1N1) in hospitalized children in the pandemic year. Experience in 34 centers in Argentina. *Arch Argent Pediatr [Internet].* 2011;109(3):198–203. Available from: http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v109n3/v109n3a03.pdf%5Chttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2011323614%5Chttp://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752011000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
8. Caprotta G, González Crotti P, Primucci Y, Alesio H, Esen A. Infección respiratoria por influenza A H1N1 en cuidados intensivos de la República Argentina. *An Pediatr.* 2010;72(1):62–6.
9. Farias JA, Fernández A, Monteverde E, Vidal N, Arias P, Montes MJ, et al. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive Care Med.* 2010;36(6):1015–22.
10. Hagerman A, Posfay-Barbe KM, Duppenhaler A, Heininger U, Berger C. Clinical characteristics and outcomes in children hospitalised with pandemic influenza A/H1N1/09 virus infection - a nationwide survey by the pediatric infectious diseases group of Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2015;145(July):1–6.
11. Bagdure D, Curtis DJ, Dobyens E, Glodé MP, Dominguez SR. Hospitalized children with 2009 pandemic influenza A (H1N1): Comparison to seasonal influenza and risk factors for admission to the ICU. *PLoS One.* 2010;5(12).

12. Mady A, Ramadan OS, Yousef A, Mandourah Y, Amr AA, Kherallah M. Clinical experience with severe 2009 H1N1 influenza in the intensive care unit at King Saud Medical City, Saudi Arabia. *J Infect Public Health* [Internet]. 2012;5(1):52–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2011.10.005>
13. Da Dalt et al.: Pandemic influenza A (H1N1v) infection in pediatric population: a multicenter study in a North-East area of Italy. *Italian Journal of Pediatrics* 2011 37:24.
14. Khandaker G, Zurynski Y, Ridley G, Buttery J, Marshall H, Richmond PC, et al. Clinical epidemiology and predictors of outcome in children hospitalised with influenza A(H1N1)pdm09 in 2009: A prospective national study. *Influenza Other Respi Viruses*. 2014;8(6):636–45.
15. Wieching A, Benser J, Kohlhauser-Vollmuth C, Weissbrich B, Streng A, Liese JG. Clinical characteristics of pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Northern Bavaria, Germany. *BMC Res Notes* [Internet]. 2012;5(1):1. Available from: BMC Research Notes
16. Blumental S, Huisman E, Cornet MC, Ferreira C, De Schutter I, Reynders M, et al. Pandemic A/H1N1v influenza 2009 in hospitalized children: A multicenter Belgian survey. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011;11(1):313. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/313>
17. Streng et al. Continued high incidence of children with severe influenza A(H1N1)pdm09 admitted to paediatric intensive care units in Germany during the first three post-pandemic influenza seasons, 2010/11–2012/13. *BMC Infectious Diseases* (2015) 15:573
18. Chen WH, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Kao CL, Chung MY, et al. Risk factors of severe novel influenza A (H1N1) infections in hospitalized children. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2012;111(8):421–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2011.06.015>

CONCLUSÃO

Após a análise dos dados, percebemos que o perfil dos pacientes pediátricos que necessitaram internação em UTI no ano de 2016 devido a infecção por influenza A H1N1 é semelhante ao perfil dos pacientes internados em UTI com o mesmo diagnóstico no ano de 2009.

A leve predominância pelo sexo masculino, a média de idade superior aos pacientes com maior risco de gravidade por influenza sazonal não H1N1 foram alguns dos dados epidemiológicos semelhantes a todos os pacientes graves, independente dos casos ocorrerem em período de epidemia ou não.

Além disso, os pacientes do HCPA que necessitam tratamento intensivo, na sua grande maioria, possuíam comorbidades (principalmente pneumológicas e neurológicas). Da mesma forma, esse foi um dos principais fatores de risco para infecção grave por influenza A H1N1 com necessidade de internação em UTI visto no ano de 2009 no mundo todo, e descrito na literatura.

Outro dado muito importante é que a grande minoria dos pacientes havia recebido vacina para influenza, apesar de estarem em grupos de risco. A adesão vacinal tanto em 2009 quanto em 2016 foi muito inferior ao desejado no mundo todo, refletindo em maior gravidade nos casos.

O nosso estudo permite que os profissionais da saúde possam identificar os pacientes que possuem fatores de risco para gravidade quando infectados por influenza A H1N1, seja período de epidemia ou não. Logo, serão esses os pacientes que necessitarão observação mais cuidadosa e intervenções mais intensas assim que preciso.

Outra aplicabilidade do estudo pode se dar por meio dos órgãos de saúde pública, visando reforçar a importância das campanhas de vacinação no início do período de aumento de casos de gripe. Essa é uma intervenção possível e de custo relativamente barato, principalmente quando pensamos que pode evitar internação hospitalar e outros desfechos desfavoráveis.

REFERÊNCIAS

1. Ritger K, Jones R, Weaver K, Ramirez E, Smith S. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infections—Chicago, Illinois, April–July 2009. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5833a1.htm>. 2009;
2. Outbreak of Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Infection --- Mexico, March--April 2009 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5817a5.htm>
3. Influenza-like illness in the United States and Mexico [Internet]. 2009. Available from: http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/
4. Athina. Special article Ειδικό άρθρο. 2010;35(May):1–7. Available from: [papers3://publication/uuid/5F47ED7A-7683-46B8-8D1B-C25B2FF33509](https://publication/uuid/5F47ED7A-7683-46B8-8D1B-C25B2FF33509)
5. Clinical manifestations and diagnosis of pandemic H1N1 influenza ('swine influenza') [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pandemic-h1n1-influenza-swine-influenza?source=see_link
6. Hagerman A, Posfay-Barbe KM, Duppenhaler A, Heininger U, Berger C. Clinical characteristics and outcomes in children hospitalised with pandemic influenza A/H1N1/09 virus infection - a nationwide survey by the pediatric infectious diseases group of Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2015;145(July):1–6.
7. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;362:45–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032320>
8. Glaser CA, Winter K, DuBray K, Harriman K, Uyeki TM, Sejvar J, et al. A population-based study of neurologic manifestations of severe influenza A(H1N1)pdm09 in California. *Clin Infect Dis*. 2012;55(4):514–20.
9. Chen WH, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Kao CL, Chung MY, et al. Risk factors of severe novel influenza A (H1N1) infections in hospitalized children. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2012;111(8):421–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2011.06.015>
10. Jefferson T, Mar C Del, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary L, Bawazeer G, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: a Cochrane review

Background: Viral epidemics or pandemics of acute. Health Technol Assess (Rockv). 2010;14(34):347-476.