

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE DA
INFECÇÃO POR INFLUENZA A PANDÊMICO (H1N1)
2009 EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
HOSPITALIZADOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MARCELO COMERLATO SCOTTÁ

Porto Alegre, Brasil

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE DA
INFECÇÃO POR INFLUENZA A PANDÊMICO (H1N1)
2009 EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
HOSPITALIZADOS**

MARCELO COMERLATO SCOTTÁ

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer

Porto Alegre, Brasil

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Scotta, Marcelo Comerlato
FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE DA INFECÇÃO POR
INFLUENZA A PANDÊMICO (H1N1) 2009 EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS / Marcelo Comerlato
Scotta. -- 2012.
64 f.

Orientador: Gilberto Bueno Fischer.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. influenza A subtipo H1N1. 2. fatores de risco.
3. insuficiência respiratória. 4. criança. I. Fischer,
Gilberto Bueno, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:
17/12/2012

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Marcelo Zubaran Goldani - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto – Pontifícia Universidade Católica/RS

Prof. Dr. Bento Vidal de Moura Negrini – Universidade Federal de São Carlos/SP

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Gilberto Bueno Fischer, pelos ensinamentos e por ter auxiliado o meu ingresso no meio acadêmico.

À professora Rita Mattiello, pela preciosa assessoria em bioestatística e metodologia científica.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por me proporcionar um ensino de metodologia científica de excelente qualidade, aumentando ainda mais meu interesse em pesquisa científica.

Aos meus colegas de trabalho pela compreensão com minha reorganização de horários devido à pós-graduação.

A todos os pacientes que cruzaram meu caminho até hoje, cujo alívio do sofrimento é a motivação principal de qualquer pesquisa científica.

Aos meus pais, que sempre priorizaram minha educação e me permitiram alcançar um nível de educação que a imensa maioria da população brasileira infelizmente não alcançará.

À minha mulher, Amanda, pela paciência e compreensão pelos momentos de tensão ao longo do mestrado.

RESUMO

Introdução: A pandemia causada pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09 teve seu ápice entre julho e agosto de 2009 no sul do Brasil com maior incidência em crianças e adultos jovens. No período pós-pandêmico, houve um novo aumento na incidência de casos nos meses de inverno em 2011 e 2012 no Brasil, com padrão semelhante ao vírus Influenza sazonal. Como este agente persiste em circulação em nosso meio, objetivamos investigar os fatores de risco para evolução clínica desfavorável em pacientes pediátricos. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal através de revisão de prontuários de internação de pacientes com idade inferior a 14 anos e infecção por Influenza A (H1N1)pdm09 confirmada por RT-PCR durante a primeira onda pandêmica em seis hospitais terciários em Porto Alegre, Brasil. A necessidade de ventilação mecânica foi definida como desfecho e idade, doenças crônicas, codeteções de vírus ou bactérias, achados na radiografia de tórax e uso de Oseltamivir foram definidos como possíveis preditores. **Resultados:** Foram incluídos 120 pacientes. Na análise multivariável, a presença de doenças crônicas (Razão de prevalências: 2.613, 95% Intervalo de confiança: 1.267-5.386) e codeteção viral (Razão de prevalências: 2.43, 95% Intervalo de confiança: 1.203-4.905) foram estatisticamente associados a um pior desfecho ($p < 0,05$). **Conclusões:** A presença de doenças crônicas como preditor reforça evidências prévias. Além disso, encontramos codeteção viral como um fator de risco. Estudos adicionais são necessários para confirmar esta associação.

Palavras-chave: Influenza A subtipo H1N1, fatores de risco, insuficiência respiratória, criança.

ABSTRACT

Introduction: The pandemic caused by Influenza A(H1N1)pdm09 virus peaked between July and August 2009 in southern Brazil with the highest incidence in children and young adults. In the post-pandemic period, there was an increase in the incidence of cases in the winter months in 2011 and 2012 in Brazil, similar to seasonal Influenza virus. Since infections due to pandemic Influenza are still occurring, we aim to investigate risk factors for worse outcome in children. **Methods:** A cross-sectional study was performed reviewing charts of hospitalized patients younger than 14 years with RT-PCR positive for Influenza A (H1N1)pdm09 during the first pandemic wave in six tertiary centers in Porto Alegre, Brazil. We defined need of mechanical ventilation as severity outcome and age, chronic medical conditions, bacterial and viral co-detection, chest radiograph findings and use of Oseltamivir as possible predictors. **Results:** We included 120 patients. In a multivariable analysis, chronic medical conditions (PR: 2.613, 95% CI: 1.267-5.386) and viral co-detection (PR: 2.43, 95% CI: 1.203-4.905) were statistically associated with worse outcome ($p < 0,05$). **Conclusions:** The presence of chronic medical conditions as predictor reinforces previous evidences. Furthermore, we found viral co-detection as a risk factor. Further studies are necessary to confirm this association.

Keywords: Influenza A(H1N1) subtype, risk factors, respiratory insufficiency, child.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Hospedeiros e origens das linhagens para os segmentos genéticos do vírus InfluenzaA(H1N1)pdm09.....	19
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Incidência de casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 com SRAG de acordo com faixa etária e região brasileira.....20
- Gráfico 2** – Número de casos suspeitos, confirmados e descartados de Influenza A(H1N1)pdm09 até agosto de 2009 no Brasil.....21
- Gráfico 3** – Número de casos e óbitos pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09 em 2012 no estado por semana epidemiológica.....23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Coeficientes de incidência e letalidade por faixa etária para infecções por Influenza A(H1N1)pdm09, Influenza Sazonal e Vírus Sincicial Respiratório em 2011 no Rio Grande do Sul.....22

Tabela 2 – Número de casos de SARG e óbitos totais por Influenza A(H1N1)pdm09 no Rio Grande do Sul entre 2009 e 2012, até 10/10/2012.....23

TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1 – Características das 120 crianças hospitalizadas com Influenza A(H1N1)pdm09 durante a primeira onda pandêmica em Porto Alegre, Brasil, entre 2 de Julho e 15 de Outubro de 2009.....58

Tabela 2 – Análise bivariada da associação entre a necessidade de VM e potenciais preditores.....59

Tabela 3 – Análise multivariável da associação entre necessidade de VM e potenciais preditores.....59

Tabela 4 – Características das crianças que faleceram devido ao vírus Influenza A(H1N1)pdm09 em Porto Alegre, Brasil, entre 2 de Julho e 15 de Outubro, 2009.....60

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

EUA – Estados Unidos da América

HA – Hemaglutinina

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IFD – Imunofluorescência Direta

Influenza A(H1N1)pdm09 – novo subtipo de Influenza pandêmico

NA - Neuraminidase

OMS - Organização Mundial da Saúde

RDNPM – Retardo de Desenvolvimento Neuropsicomotor

RNA – Ácido Ribonucleico

RT-PCR – *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*

SRAG - Síndrome de Angústia Respiratória Grave

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VM – Ventilação Mecânica

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	144
2 REVISÃO DA LITERATURA	155
2.1 O VÍRUS INFLUENZA	155
2.2 PANDEMIAS CAUSADAS POR INFLUENZA	166
2.3 PANDEMIA POR INFLUENZA A(H1N1)PDM09	177
2.4 INFLUENZA A(H1N1)PDM09 NO BRASIL E NO RIO GRANDE DO SUL	199
2.5 EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS INFLUENZA A(H1N1)PDM09 EM PACIENTES PEDIÁTRICOS	233
2.6 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	25
2.7 TESTES DIAGNÓSTICOS PARA INFLUENZA A(H1N1)PDM09	277
2.8 FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS	288
2.9 PROFILAXIA	311
3. JUSTIFICATIVA	333
4 OBJETIVOS.....	344
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	344
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	344
5 MÉTODOS	355
5.1 DELINEAMENTO.....	355
5.2 CRITÉRIO DE INCLUSÃO	355
5.3 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO.....	366
5.4 DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS PREDITORAS E DESFECHO.....	367
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	377
5.6 CÁLCULO DE TAMANHO DE AMOSTRA	388
5.7 ASPECTOS ÉTICOS	388
REFERÊNCIAS.....	399
ARTIGO ORIGINAL	433
INTRODUÇÃO	466
MÉTODOS	477
RESULTADOS.....	499
DISCUSSÃO	511
REFERÊNCIAS.....	533

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
ANEXO	622
ANEXO A – FICHA DE COLETA DE DADOS.....	622

1 INTRODUÇÃO

O vírus Influenza é associado a inúmeras epidemias desde a antiguidade, inclusive com síndrome semelhante descrita por Hipócrates em 412 A.C. Com o advento das grandes navegações no século XV, passaram a ocorrer surtos abrangendo áreas geográficas maiores, sendo chamadas de pandemias. Devido à alta transmissibilidade em humanos e sua alta capacidade de mutações, espera-se que a cada 10 a 40 anos ocorram pandemias devido a um rearranjo genético mais radical, o “antigenic shift”, tornando o novo subtipo viral desconhecido pelo sistema imune da maioria dos indivíduos (KUSZEWSKI e BRYDAK, 2000).

Em março e abril de 2009, um novo subtipo viral foi detectado na América do Norte, o vírus Influenza A (H1N1), resultado de um rearranjo genético entre cepas de Influenza humano, aviário e suíno (DAWOOD et al., 2009). Este agente foi rapidamente disseminado mundialmente e, em 11 de junho de 2009, foi declarada pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (GIRARD et al., 2010). No Brasil, os primeiros casos confirmados ocorreram em maio de 2009 e, em 16 de julho de 2009, foi declarada transmissão sustentada do vírus (OLIVEIRA et al., 2009). A pandemia no nosso país teve o ápice na última semana de julho e a primeira de agosto de 2009, com franco declínio no número de casos após este período (OLIVEIRA et al., 2009). Após o ano de 2009, o novo subtipo viral continua circulando em nosso meio com um padrão semelhante ao vírus Influenza sazonal (CARNEIRO et al., 2011). Em 2011, para evitar confusão com a nomenclatura de outros subtipos de Influenza A (H1N1) que causaram infecções em décadas passadas, a OMS padronizou o nome do novo agente como Influenza A (H1N1)pdm09 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

O principal grupo etário acometido no início da pandemia foram os adultos jovens e as crianças (OLIVEIRA et al., 2009). Nos primeiros protocolos de manejo clínico do ministério da saúde foi estabelecido como critério de tratamento antiviral pacientes com Síndrome de Angústia Respiratória Grave (SRAG), gestantes, pacientes com idade inferior a 2 anos ou superior a 60 anos e pacientes portadores de doenças crônicas (BRASIL, 2009). Entretanto, entre os adultos jovens, mais de 30% dos pacientes que faleceram devido ao novo vírus não tinham nenhum critério de iniciar terapia segundo estes protocolos (BRASIL, 2012a). Estas constatações geraram uma grande ampliação nas indicações terapêuticas posteriormente, sendo indicada terapia para todos os casos suspeitos de infecção por Influenza em 2012 (BRASIL, 2012c). Devido a este cenário clínico, nosso objetivo neste estudo foi avaliar os fatores associados à evolução clínica desfavorável nos pacientes pediátricos com infecção por Influenza A(H1N1)pdm09.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O VÍRUS INFLUENZA

Classificado taxonomicamente na família Orthomyxoviridae, os vírus Influenza medem cerca de 80 a 120 nm de diâmetro, apresentam fita única de ácido ribonucleico (RNA), subdivididas em oito segmentos, estes com capacidade de replicação semiautônoma e rearranjos aleatórios. Possui três principais tipos antigênicos – A, B e C – com múltiplos subtipos, destacando-se o tipo A, que é o mais virulento. Para os tipos A e B, as duas glicoproteínas de membrana que tem importância antigênica são a Hemaglutinina (HA) e a

Neuraminidase (NA). Estes antígenos são específicos para cada subtipo e variáveis, sendo utilizados para classificar os subtipos. Os anticorpos anti-HA neutralizam a capacidade infectante viral e são considerados os principais marcadores de imunidade em humanos. Três principais tipos de HA são frequentes nos vírus Influenza. A causadores de doença em humanos – H1, H2 e H3 – e dois de NA – N1 e N2 - embora outros tipos destas glicoproteínas possam eventualmente ter importância clínica (KUSZEWSKI e BRYDAK, 2000; FEIGIN et al., 2009).

As variações da HA e da NA são a base para as mudanças antigênicas menores (*antigenic drift*) e maiores (*antigenic shift*). O *antigenic drift* ocorre nos vírus Influenza A e B e corresponde a mudança pequena em uma ou duas das glicoproteínas que não chega a modificar o subtipo, sendo associado às pequenas variações antigênicas que ocorrem anualmente. O *antigenic shift* ocorre apenas no tipo A e corresponde a mudança antigênica mais radical, geralmente resultado de rearranjo genético de HA ou NA entre Influenza humano e de animais e não apenas de mutações pontuais. Este é o mecanismo associado ao surgimento de epidemias e pandemias, em virtude de originar um subtipo novo não reconhecido pelo sistema imunológico humano. O vírus Influenza A apresenta o maior amplitude de hospedeiros animais, e vários destes acabam sendo verdadeiros reservatórios de vírus com potenciais de causar pandemias em humanos, especialmente suínos e aves (WEBBY e WEBSTER, 2003).

2.2 PANDEMIAS CAUSADAS POR INFLUENZA

Estima-se que, entre os anos de 1580 e 1918, ocorreram ao menos oito pandemias. Os episódios mais recentes ocorreram em 1918, 1957, 1968 e 1977. A mais notável foi causada

por Influenza A H1N1, a chamada “gripe espanhola”, ocorrida em 1918 e 1919 e com estimativa de ter infectado um terço da população mundial da época e de ter causado 50 a 100 milhões de óbitos. A letalidade atribuída a esta pandemia foi maior que 2,5%, enquanto nas demais pandemias a letalidade estimada foi menor que 0,5%. Dados sugerem que a maior parte dos óbitos neste episódio foi devida a infecções bacterianas secundárias. O fato da pandemia de 1918 anteceder a descoberta dos antimicrobianos seria uma possível explicação para a maior letalidade (KUSZEWSKI e BRYDAK, 2000; ZIMMER e BURKE, 2009).

A pandemia de 1957 foi causada por Influenza A H2N2, chamada de “Influenza asiática”, iniciou em Cingapura e causou cerca de 1 a 2 milhões de óbitos. Em 1968 ocorreu a chamada “pandemia de Hong Kong” causada por Influenza A H3N2 com estimativa de 1 milhão de óbitos.

Em 1977 a chamada “gripe russa”, causada por Influenza A H1N1 iniciou na China, afetando especialmente adultos jovens com idade inferior a 25 anos, visto que este vírus era muito semelhante a outra cepa de Influenza A H1N1 que circulou em 1957.

Como a última pandemia ocorreu em 1977, já era esperado pela comunidade científica o surgimento de nova cepa pandêmica, o que veio a confirmar-se em 2009 com o surgimento do vírus Influenza A(H1N1)pdm09 (ZIMMER e BURKE, 2009).

2.3 PANDEMIA POR INFLUENZA A(H1N1)PDM09

Em março de 2009 o governo mexicano chamou a atenção mundial ao anunciar um aumento dos casos de síndrome gripal, com mais de 800 casos e 59 óbitos. No mês seguinte, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta, Estados Unidos da América (EUA), relatou o caso de duas crianças com doença respiratória febril aguda nas quais uma

nova cepa de Influenza A (H1N1) de origem suína fora identificado (DAWOOD et al., 2009; PEREZ-PADILLA et al., 2009). Este novo agente, o Influenza A(H1N1)pdm09, é resultado de um novo rearranjo genético, com expressiva parcela do genoma oriundo de cepa que circulou entre os suínos da América do Norte por muitos anos. Entretanto, o novo vírus possui segmentos genômicos humanos, aviários e suínos (**Figura 1**), gerando um vírus novo para o sistema imunológico da maioria dos indivíduos e com capacidade de transmissão entre seres humanos (GARTEN et al., 2009).

O Influenza A(H1N1)pdm09 disseminou-se pelo mundo rapidamente e, em 26 de abril de 2009, a OMS declarou o evento como emergência de saúde pública de nível internacional (GIRARD et al., 2010). Em 11 de junho de 2009, a OMS declarou alerta de nível 6, indicando que uma pandemia global estava em curso. Em agosto, os seis continentes já haviam sido afetados. Entretanto, os países do hemisfério sul apresentaram um aumento mais rápido do número de casos, enquanto que os países do hemisfério norte apresentaram disseminação mais gradual da pandemia, porém com uma segunda onda pandêmica ocorrida em outubro e novembro de 2009. Houve poucos relatos da disseminação viral no continente africano. Embora o número total de casos durante a pandemia não seja conhecido oficialmente, foram confirmados 18449 óbitos em mais de 214 países (GIRARD et al., 2010).

Em 10 de agosto de 2010, a OMS declarou o final da pandemia, e declarou que o vírus Influenza A(H1N1)pdm09 passaria a circular com um padrão de semelhante ao Influenza sazonal e a causar surtos localizados (PADA e TAMBYAH, 2011).

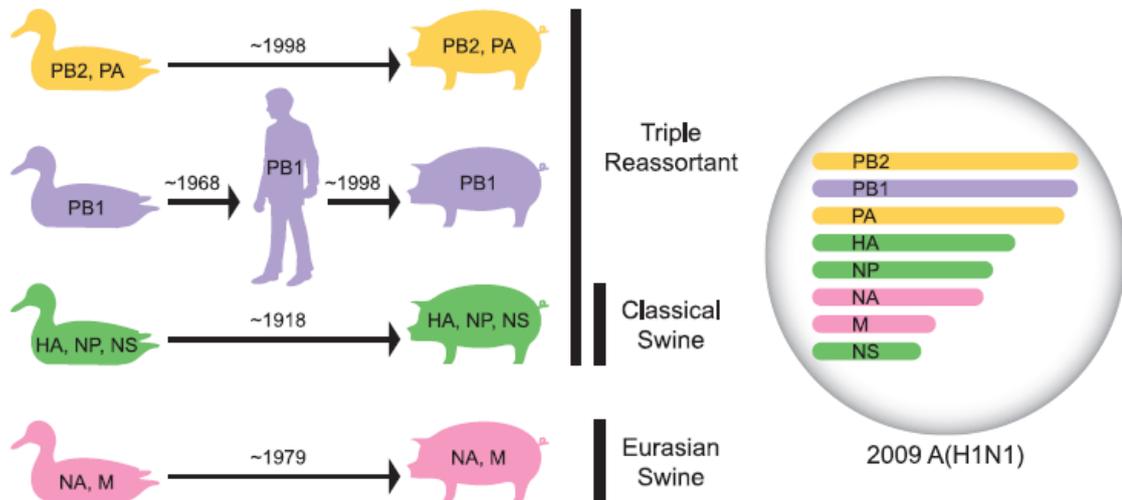


Figura 1 – Hospedeiros e origens das linhagens para os segmentos genéticos do vírus Influenza A(H1N1)pdm09.

Fonte: Garten et al. (2009).

2.4 INFLUENZA A(H1N1)PDM09 NO BRASIL E NO RIO GRANDE DO SUL

O primeiro caso confirmado no Brasil foi detectado em 07 de maio de 2009, correspondendo a semana epidemiológica 17. Até o início do mês de julho, a maioria dos casos ocorreu em pacientes que recentemente haviam viajado para a América do Norte e Argentina. Em 16 de julho de 2009, o país detectou seu primeiro caso de transmissão sustentada e, após este caso, o número de pacientes notificados sem vínculo epidemiológico aumentou rapidamente em todo o território nacional. A recomendação do Ministério da Saúde para coleta de secreções respiratórias para RT-PCR após este momento incluía todos os pacientes com sinais ou sintomas de infecção de vias aéreas inferiores. As regiões sul e sudeste abrigaram 94% dos casos durante a pandemia. A região sul foi particularmente acometida, apresentando a maior incidência em todas as faixas etárias durante a onda pandêmica, conforme **Gráfico 1** que ilustra os casos de SRAG por faixa etária e região. A

letalidade também foi maior no sul, sendo 2,3 óbitos/100000 habitantes comparada à letalidade global de 0,13 casos/100000 habitantes. O estado do Rio Grande do Sul apresentou letalidade ainda maior, correspondendo a 2,7 óbitos a cada 100000 habitantes. O pico de incidência ocorreu na última semana de julho e na primeira de agosto, correspondendo às semanas epidemiológicas 30 e 31, com franco declínio após conforme **Gráfico 2** (OLIVEIRA et al., 2009; CARNEIRO et al., 2011).

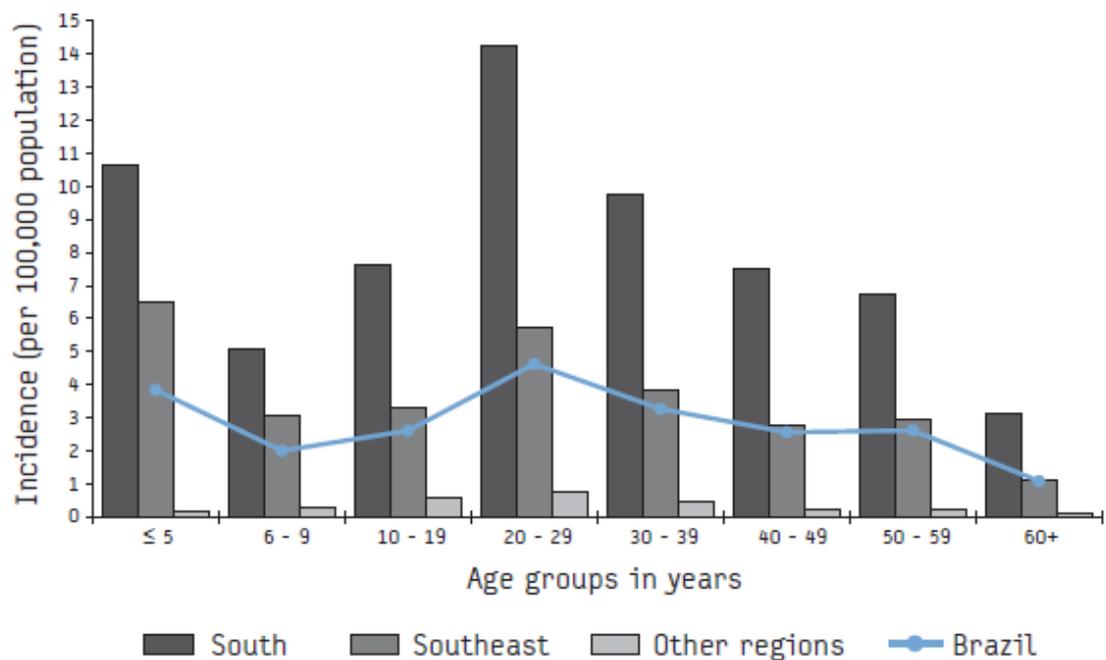


Gráfico 1 – Incidência de casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 com SRAG de acordo com faixa etária e região brasileira entre as semanas 16 e 33 do ano de 2009.

Fonte: OLIVEIRA et al., 2009.

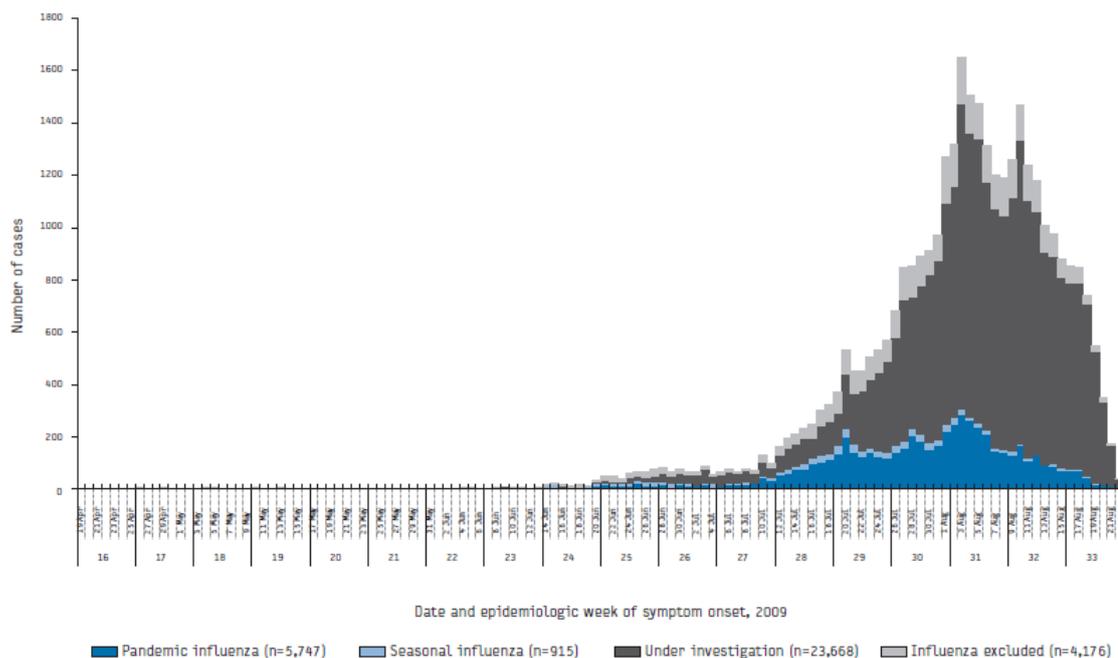


Gráfico 2 – Número de casos suspeitos, confirmados e descartados de Influenza A(H1N1)pdm09 até agosto de 2009 no Brasil.

Fonte: OLIVEIRA et al., 2009.

Entre os meses de março e maio de 2010, o Ministério da Saúde realizou campanha de vacinação gratuita em massa nos grupos mais acometidos em 2009 (crianças entre 6 meses e 2 anos, adultos com idade entre 20 e 39 anos, indivíduos com mais de 60 anos de idade, portadores de doenças crônicas, gestantes, indígenas e profissionais da saúde). A cobertura vacinal nestes grupos correspondeu a 84,1%, o equivalente a 89 milhões de doses realizadas. Após a vacinação massiva o agente praticamente desapareceu do sul do Brasil durante o inverno de 2010 (DOMINGUES e DE OLIVEIRA, 2012).

Em 2011, após campanha de vacinação de menor proporção, mas também com cobertura vacinal de 84% (25 milhões de doses) ocorreu uma nova onda de casos de magnitude maior que o ano anterior no país, sendo o Rio Grande do Sul, que ficou um ano sem registro de casos, o estado com maior número de notificação de insuficiência respiratória por Influenza A(H1N1)pdm09, correspondendo a 0,6 casos/100000 habitantes, com pico de

incidência na semana 25, que corresponde à última semana de junho. Foram 103 casos confirmados e 14 óbitos em nosso estado. Interessante ressaltar que em 2011 houve um deslocamento da incidência e letalidade para os pacientes com menos de 1 ano de idade conforme **Tabela 1** (SECRETARIA ESTADUAL DA SAÚDE, 2011).

Tabela 1 – Coeficientes de incidência e letalidade por faixa etária para infecções por Influenza A(H1N1)pdm09, Influenza Sazonal e Vírus Sincicial Respiratório

Idade (anos)	Pop (2010)	Influenza A H1N1				Influenza A Sazonal				VSR			
		Casos	CI	Óbitos	CM	Casos	CI	Óbitos	CM	Casos	CI	Óbitos	CM
<1	127934	13	10,2	2	1,6	22	15,6	0	0,0	175	118,8	1	0,8
1-4	516.028	9	1,7	1	0,2	19	3,7	2	0,4	40	7,2	1	0,2
5-9	723.759	16	2,2	3	0,4	7	1,0	0	0,0	10	1,4		0,0
10-14	861.783	4	0,5	0	0,0	8	0,9	0	0,0	1	0,1	1	0,0
15-19	875.737	13	1,5	0	0,0	6	0,6	0	0,0	1	0,1		0,0
20-29	1.764.905	13	0,7	1	0,1	11	0,6	1	0,1	2	0,1	1	0,1
30-39	1.553.410	4	0,3	0	0,0	17	1,1	1	0,1	1	0,1		0,0
40-49	1.533.001	14	0,9	2	0,1	14	0,9	0	0,0	2	0,0		0,0
50-59	1.277.775	6	0,5	2	0,2	15	1,1	3	0,2	3	0,2		0,0
60 e +	1459597	5	0,3	2	0,1	25	1,6	9	0,4	13	0,8	1	0,0
Total	10.693.929	97	0,9	13	0,1	144	1,3	16	0,1	248	2,0	5	0,0

Fonte: Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Boletim Epidemiológico final de 2011. CI: Coeficiente de incidência. CM: Coeficiente de mortalidade.

Em 2012, a partir do mês de maio, o Rio Grande do Sul, assim como os outros dois estados do sul do Brasil, passaram a registrar novamente casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09. Até o último boletim epidemiológico, de 10 de outubro de 2012, o Rio Grande do Sul apresentou 525 casos confirmados e 67 óbitos. O pico de incidência ocorreu nas duas primeiras semanas de julho, correspondendo às semanas epidemiológicas 27 e 28, com declínio progressivo do número de casos após, conforme **Gráfico 3**. Interessante ressaltar que no ano de 2012, embora o número de casos confirmados e óbitos no estado sejam menores comparados à primeira onda pandêmica, estes números representam um aumento progressivo em relação aos anos de 2010 e 2011, como consta na **Tabela 2** (SECRETARIA ESTADUAL DA SAÚDE, 2012).

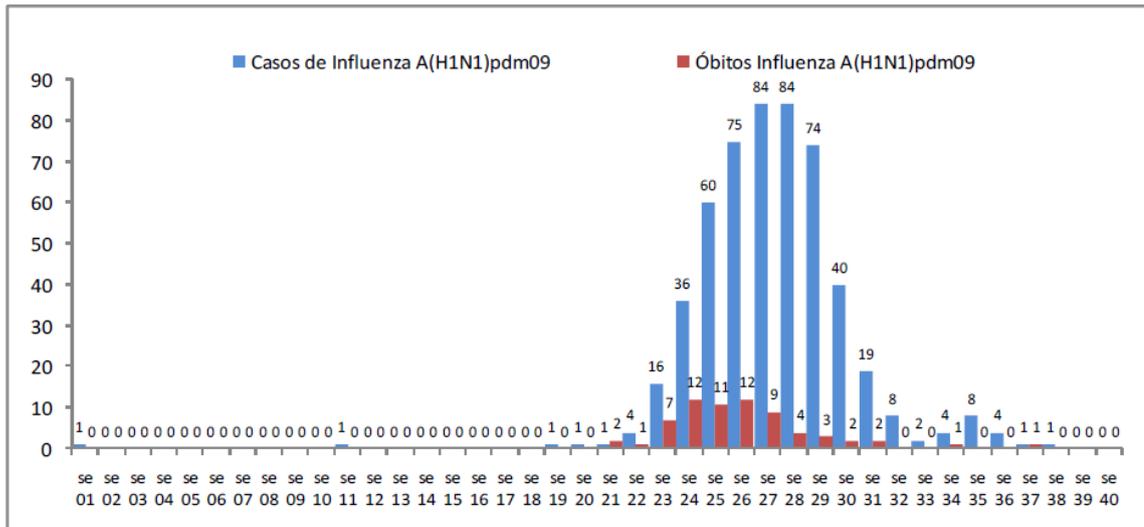


Gráfico 3 – Número de casos e óbitos pelo Influenza A(H1N1)pdm09 em 2012 no estado por semana epidemiológica.

Fonte: Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Boletim epidemiológico de 10/10/2012.

Tabela 2 – Número de casos de SARG e óbitos totais por Influenza A(H1N1)pdm09 no estado entre 2009 e 2012.

Ano	casos notificados	casos confirmados	óbitos notificados	óbitos confirmados
2009	8338	3585	494	298
2010	716	0	60	0
2011	1501	103	125	14
2012	3780	525	214	67

Fonte: Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Boletim epidemiológico de 10/10/2012.

2.5 EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS INFLUENZA A(H1N1)PDM09 EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Os pacientes pediátricos foram especialmente acometidos pela pandemia de Influenza A(H1N1)pdm09. Estudo no início da pandemia nos Estados Unidos da América demonstrou que 60% dos pacientes acometidos tinham menos de 18 anos de idade (DAWOOD et al.,

2009). No Brasil em 2009, houve dois picos de incidência considerando-se a incidência por faixa etária, sendo os menores de 5 anos com 3,8 casos/100000 habitantes e pacientes com idade entre 20 e 29 anos com 4,6 casos/100000 habitantes, sendo sempre a região sul mais afetada como ilustrado acima no **Gráfico 1**. A maior incidência em crianças e adultos jovens tem sido explicada devido à possível proteção parcial que os indivíduos idade maior que 60 anos (OLIVEIRA et al., 2009).

Interessante estudo realizado na Inglaterra foi baseado na investigação da presença de anticorpos específicos para Influenza A H1N1 em sangue estocado em 2008 e comparando os percentuais de anticorpos em títulos protetores com amostras coletadas após a pandemia demonstrou realmente uma maior proporção de indivíduos de faixas etárias maiores com anticorpos prévios. Nos pacientes com idade inferior a quatro anos, menos de 4% possuíam anticorpos prévios antes da pandemia e, após esta, um terço dos pacientes desta faixa etária apresentavam anticorpos protetores, sugerindo que a incidência é cerca de dez vezes maior do que a estimada por vigilância baseada em dados clínicos. Além disso, reforça que uma proporção substancial dos casos são assintomáticos ou com sintomatologia muito leve, não se enquadrando nas definições de caso suspeito de Influenza A(H1N1)pdm09 estabelecidas pelas autoridades sanitárias. Este mesmo estudo também evidenciou 30% de anticorpos protetores em 2008 nos indivíduos com mais de 65 anos de idade, reforçando a teoria que maior parcela dos indivíduos idosos teria proteção por infecções prévias por vírus semelhantes (MILLER et al., 2010).

A letalidade, mesmo considerando apenas os pacientes sintomáticos como denominador, nunca ultrapassa 0,5% nos mais variados estudos, não sendo maior que a letalidade atribuída ao vírus Influenza sazonal. Entretanto devido ao grande número de susceptíveis durante a onda pandêmica, esta proporção transforma-se em um número absoluto relevante (HADLER et al., 2010).

As crianças em idade escolar tem papel importante na propagação das pandemias. Durante um surto escolar, é estimado que cada criança infectada dissemine a infecção para 2,4 novos indivíduos, sendo importante também para disseminação dos familiares. A taxa de ataque secundário estimada para o Influenza A(H1N1)pdm09 no domicílio é 27%. A transmissibilidade e a história natural do novo vírus Influenza parecem semelhantes aos outros tipos de Influenza A (CAUCHEMEZ et al., 2009; YANG et al., 2009).

2.6 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os sintomas normalmente causados pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09 incluem febre, tosse, coriza, obstrução nasal, dor de garganta, cefaleia, mialgia e sintomas gastrointestinais como diarreia, dor abdominal e vômitos, a chamada “Influenza-like illness”(HACKETT et al., 2009). No entanto, conforme já descrito anteriormente, estima-se que uma proporção importante de pacientes apresente infecção assintomática ou oligossintomática (MILLER et al., 2010). O vírus Influenza se caracteriza por causar complicações em diversos órgãos e sistemas, sendo as complicações respiratórias as mais prevalentes e temidas. O vírus Influenza A(H1N1)pdm09 pode causar insuficiência respiratória por pneumonia viral ou por Pneumonia bacteriana secundária. Em 2009, o Ministério da Saúde estabeleceu critérios clínicos para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por Influenza: febre superior a 38°C, tosse e dispneia, acompanhadas ou não de manifestações gastrointestinais sendo, em crianças, importante observar batimentos de asa do nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência (BRASIL, 2009).

Contudo, é importante ressaltar que todos os sinais e sintomas descritos acima tem especificidade limitada para diagnóstico diferencial entre o vírus Influenza A(H1N1)pdm09 e

o vírus Influenza sazonal, assim como para diferenciação entre o novo subtipo de Influenza e outros vírus causadores de doença respiratória aguda. Em estudos realizados comparando o novo vírus com o vírus Influenza sazonal em pacientes pediátricos, a proporção dos sinais e sintomas não é útil para a diferenciação clínica (OSTOVAR et al., 2011; MORGAN et al., 2012).

Em investigações realizadas no Brasil e na França não foi encontrada diferença nos sinais e sintomas em pacientes com Influenza A(H1N1)pdm09 e outros vírus respiratórios em adultos e crianças investigados com *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) (SCHNEPF et al., 2011; WATANABE et al., 2011). Thiberville et al. (2012) compararam o percentual de pacientes com síndrome classificada como “Influenza-like” com pacientes que não se enquadravam na síndrome e não encontraram diferença estatisticamente significativa para nenhum dos vírus testados. Em outro estudo realizado na Espanha, 15,9% dos pacientes com 0-2 anos de idade definidos clinicamente como caso suspeito de infecção pelo novo subtipo de Influenza estavam infectados por Rinovírus, sendo proporção semelhante deste último agente nas crianças de faixas etárias maiores (DE ONA NAVARRO et al., 2012).

Os exames laboratoriais também possuem utilidade limitada para o diagnóstico diferencial. A linfopenia foi descrita pelo estudo de Chiappini et al (2011) como marcador de infecção por Influenza A(H1N1)pdm09 em crianças com diagnóstico confirmado comparados com grupo de sintomas semelhantes mas com RT-PCR negativo para o novo vírus. Entretanto, este achado não tem valor prognóstico.

2.7 TESTES DIAGNÓSTICOS PARA INFLUENZA A(H1N1)PDM09

O RT-PCR em secreções respiratórias é o exame laboratorial com maior acurácia para o diagnóstico do novo vírus Influenza e dos demais vírus respiratórios, substituindo a cultura viral como padrão ouro. Em estudo comparando múltiplos testes diagnósticos na primeira onda pandêmica em Nova Iorque, EUA, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do RT-PCR foram, respectivamente, 97,8%, 100%, 100% e 97,3% (GINOCCHIO et al., 2009). Entretanto, este teste não está amplamente disponível na maioria das ocasiões para o médico que presta atendimento a pacientes agudos, além do resultado geralmente não ser liberado no mesmo dia da coleta.

O exame diagnóstico mais disponível em nosso meio, inclusive durante a onda pandêmica, é a Imunofluorescência Direta (IFD) em secreções respiratórias. As maiores limitações deste teste são a impossibilidade de diferenciação dos subtipos de Influenza A ou B e, principalmente, a falta de sensibilidade, cujo percentual nos estudos situam-se em torno de 50-75% (GINOCCHIO et al., 2009; GHARABAGHI et al., 2011). É importante ressaltar que este teste também tem limitações em relação aos demais vírus, apresentando sensibilidade maior que 90% apenas para os Vírus Sincicial Respiratório e Parainfluenza 3, alcançando performance em torno de 70% para os demais (GHARABAGHI et al., 2011). Outro fator que, associado à falta de sensibilidade do teste, dificulta o manejo clínico das infecções por Influenza A(H1N1)pdm09 é a prevalência nada desprezível de coinfeções virais, chegando a quase 20% em alguns estudos na população pediátrica hospitalizada durante a pandemia (LIBSTER et al., 2010). Portanto, o resultado positivo para outro agente viral na IFD não descarta a coinfeção com Influenza A(H1N1)pdm09, assim como o resultado positivo para Influenza A não descarta a presença de outra infecção viral associada.

Outros testes que tem seu desempenho muito estudado para detecção do vírus Influenza nos últimos anos são os testes rápidos para detecção deste agente, cujo resultado é obtido em 15 a 30 minutos. Recente metanálise foi realizada analisando 159 estudos em adultos e crianças com 26 tipos diferentes de testes rápidos, sendo mais de 30% destes estudos com Influenza A(H1N1)pdm09. A principal limitação destes testes, assim como ocorre com a IFD, foi a falta de sensibilidade, que é cerca de 60%, sendo discretamente maior – cerca de 65% - em pacientes pediátricos e em infecções por Influenza A (CHARTRAND et al., 2012).

2.8 FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Muitos estudos desde 2009 investigaram fatores de risco para evolução desfavorável na infecção por Influenza A(H1N1)pdm09. Estes são, na sua quase totalidade, levantamentos retrospectivos, portanto sujeitos a uma série de vieses, e durante a primeira onda pandêmica, não incluindo a vacinação como fator protetor. Os desfechos investigados são óbito, necessidade de ventilação mecânica (VM) ou internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Entre os fatores associados a um pior prognóstico, a presença de doenças crônicas é um achado comum à maioria dos levantamentos, com especial destaque ao retardo de desenvolvimento neuropsicomotor (RDNPM) e à asma, que em algumas casuísticas são fatores de risco mesmo se incluídos nos modelos multivariáveis separadamente das outras doenças crônicas (LIBSTER et al., 2010; O'RIORDAN et al., 2010; GENTILE et al., 2011).

Os demais fatores estudados não costumam ser associados estatisticamente de maneira uniforme. Alguns autores encontraram a idade maior associada a um pior desfecho, contrastando com as recomendações de considerar os recém-nascidos e lactentes como pacientes de maior risco. Este achado pode ser associado ao comportamento inicial de uma

pandemia com um grande número de susceptíveis que em exposições subsequentes ao mesmo agente já estariam imunizados, deslocando o maior número de pacientes susceptíveis para as faixas etárias menores (COX et al., 2011).

O infiltrado intersticial na radiografia de tórax é citado por alguns autores como marcador prognóstico. Apesar de esta ser uma associação relativamente lógica, muitos dos estudos analisam apenas retrospectivamente os laudos dos exames, o que pode prejudicar a correta aferição da variável, considerando-se que este é um exame com frequente discordância inter e intraobservador. Alterações hematológicas como anemia, leucocitose e plaquetopenia também são esporadicamente relacionadas, porém este achado não se repete na maioria dos dados publicados (SHIN et al., 2010; DA DALY et al., 2011; YEOM et al., 2011; KINIKAR et al., 2012).

O papel da infecção simultânea ou sequencial por dois ou mais agentes virais em relação à severidade do quadro clínico ainda não é bem compreendido. Contudo, a presença de coinfeção viral foi recentemente descrita por Torres et al. na Argentina como fator associado a maior mortalidade. Este artigo, assim como o de Libster et al., pesquisaram os demais agentes infecciosos com IFD e mesmo assim encontraram entre 19 e 25% de coinfeções na Argentina, ressaltando que esta sobreposição de agentes virais é prevalente e que esta possibilidade deve ser considerada durante a investigação e o manejo dos pacientes (LIBSTER et al., 2010; TORRES et al., 2012).

As sobreinfecções bacterianas, apesar de classicamente associadas a complicações nas infecções pelo vírus Influenza, normalmente não tem sido associadas a evolução clínica desfavorável nas infecções por Influenza A(H1N1)pdm09 em pacientes pediátricos. Apenas o estudo de Randolph et al encontrou na análise multivariável a infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina como fator de risco para óbito (RANDOLPH et al., 2011).

O início tardio de Oseltamivir foi associado ao maior risco de óbito em alguns estudos, porém esta associação não é constante (FARIAS et al., 2010; MUHAMMAD ISMAIL et al., 2011). Em abril de 2012, foi publicada metanálise sobre a eficácia dos inibidores de neuraminidase em infecções por influenza em crianças. Esta revisão incluiu estudos com Influenza sazonal e Influenza A(H1N1)pdm09. Segundo os autores, existem evidências que esta classe de medicamentos reduza a duração da doença em 36 horas em casos confirmados laboratorialmente. Também é associado à redução do risco de otite média aguda se iniciado nas primeiras 12 horas. O uso de Oseltamivir foi significativamente associado à presença de vômitos, com número necessário para causar dano de 17,95, com intervalo de confiança entre 10 e 34. O Zanamivir não foi associado significativamente a nenhum evento adverso em maior proporção que o placebo. Entretanto, não há evidências que confirmem a eficácia dos inibidores de neuraminidase na redução de complicações respiratórias, que é a principal intenção da maioria dos médicos ao prescrever antivirais em casos suspeitos. Além disso, o autor levanta a hipótese de viés de publicação na direção dos resultados de associação positiva, baseado na distribuição dos achados (WANG et al., 2012).

Interessante investigação em modelo animal demonstrou que em murinos infectados por dose letal de Influenza A(H1N1)pdm09, apenas os animais que foram tratados com terapia antiviral tripla com Oseltamivir, Amantadina e Ribavirina apresentaram mais de 80% de sobrevivência, enquanto nos tratados com monoterapia com Oseltamivir a sobrevivência foi de 20% dos animais, sugerindo que a terapia com mais de uma droga possa ser mais eficaz para prevenir as complicações em humanos (NGUYEN et al., 2012).

Outra limitação do uso de antivirais é a possibilidade do surgimento de resistência do vírus Influenza A(H1N1)pdm09, que ainda tem sido encontrada em uma minoria de casos mundialmente, cerca de 1% das amostras testadas, sem casos relatados no Brasil. A imensa maioria (>90%) dos pacientes com identificação de resistência antiviral estava hospitalizada,

eram portadores de doenças crônicas e haviam sido expostos à droga para fins profiláticos e terapêuticos. Ainda não há estudos que demonstrem diferença na virulência e transmissibilidade do novo vírus Influenza resistente ao Oseltamivir (SOUZA et al., 2011; HURT et al., 2012).

2.9 PROFILAXIA

A metanálise de Wang et al. (2012) também examinou a eficácia da quimioprofilaxia com antivirais. O uso de Oseltamivir ou Zanamivir resultou em uma redução absoluta de 8% de desenvolver infecção por Influenza após a introdução de um caso no domicílio (Diferença de Risco -0,08, intervalo de confiança de 95% entre -0,12 a -0,05, $p < 0,001$), redução esta classificada pelo autor como modesta e embasada em fracas evidências. Atualmente, a quimioprofilaxia é recomendada pelo Ministério da Saúde em profissionais de saúde expostos a secreções de indivíduos com suspeita ou confirmação diagnóstica e em indivíduos com fatores de risco para complicações infecção por Influenza com exposição há menos de 48 horas. Este último grupo não estava incluído nas indicações de quimioprofilaxia durante a pandemia (BRASIL, 2009; 2012c).

A imunização ativa constitui a forma de profilaxia mais amplamente utilizada. A vacina mais utilizada é baseada na cepa A/California/7/2009 (H1N1) e é constituída de vírus inativados e fragmentados. Esta vacina começou a ser disponibilizada no Brasil em março de 2010 como vacina monovalente, sendo esta a vacina utilizada na vacinação em massa citada anteriormente. Nos dois últimos anos, foi utilizada vacina trivalente com a cepa de Influenza A(H1N1)pdm09 associada às cepas A/Perth/16/2009 (H3N2) e B/Brisbane/60/2008. Nos pacientes com idade inferior a 9 anos, esta deve ser feita em duas doses com 30 dias ou mais

de intervalo entre as doses, no primeiro ano que for realizado, com recomendação de dose única nos reforços posteriores. Nos demais indivíduos, a vacinação é feita em dose única. A vacina foi distribuída gratuitamente em 2012 para crianças com idade entre 6 meses e 2 anos, portadores de comorbidades a critério médico, gestantes, indivíduos com idade superior a 60 anos, indígenas, trabalhadores da área da saúde e população prisional (BRASIL, 2012b).

Inúmeros estudos investigando a eficácia e segurança vacinal foram publicados desde 2009. A detecção de anticorpos protetores em indivíduos saudáveis normalmente ocorre 2 a 3 semanas após a dose, com pico entre 4 a 6 semanas e duração de 6 a 12 meses, razão pela qual a vacina deve ser realizada anualmente. Em crianças a imunogenicidade é menor do que em adultos, com 30 a 90% de soroconversão após esquema completo, sendo este percentual diretamente proporcional à idade e menor se vacina sem adjuvante. A maioria dos estudos de eficácia para a vacina contra Influenza A(H1N1)pdm09 são baseados em aferição de anticorpos (BRASIL, 2012b; NASSIM et al., 2012).

Metanálise realizada por Manzoli et al. (2012) revisou outras 15 metanálises avaliando eficácia e segurança das vacinas contra o vírus Influenza em todas as faixas etárias, incluindo também estudos com vacina contra o vírus Influenza A(H1N1)pdm09, identificou que faltam ainda estudos randomizados avaliando eficácia clínica para esta última, que pode haver um viés de publicação significativo visto que apenas 21 ensaios clínicos randomizados dos 73 cadastrados sobre o assunto foram publicados, sendo a maioria destes realizados pela indústria. Além disso, em menores de 2 anos praticamente não existem estudos, inclusive avaliando imunogenicidade. Em relação à segurança, efeitos leves locais e sistêmicos são comuns, mas não há evidência de relação com Síndrome de Guillain-Barré, que foi associada previamente a vacina contra outra cepa de Influenza A(H1N1) na década de 70, e os relatos de eventos adversos sérios são de baixa qualidade e pouca padronização de definições, não sendo possível estabelecer relação causal.

3. JUSTIFICATIVA

O vírus Influenza A(H1N1)pdm09 persiste sendo importante problema de saúde pública três anos após o seu surgimento, mesmo com vacina disponível e sem dados que sugiram qualquer variação antigênica desde o início da pandemia.

Além do grande desafio que representa para os gestores da saúde, ocasiona uma situação de difícil manejo para o médico que presta atendimento a pacientes agudos.

Conforme exposto anteriormente, além dos portadores de doenças crônicas, não se sabe exatamente quais outros fatores prognósticos poderiam ser utilizados em pacientes pediátricos para melhor direcionar medidas terapêuticas e profiláticas. Esta incerteza de estar frente a um paciente que possa eventualmente evoluir de maneira desfavorável entre a imensa maioria na qual a doença é autolimitada gerou uma grande ampliação das indicações do uso de Oseltamivir. Para agravar a situação, seguindo critérios clínicos e laboratoriais apenas, não é possível realizar o diagnóstico diferencial entre o vírus Influenza A(H1N1)pdm09 e outros vírus respiratórios. Além disso, os testes diagnósticos mais amplamente disponíveis não tem boa sensibilidade, não permitindo descartar a infecção com segurança, tornando o número de casos suspeitos de Influenza A(H1N1)pdm09 muito maior do que o número real de casos, visto que vários vírus respiratórios tem sazonalidade durante o inverno no Rio Grande do Sul.

Esta combinação de fatores ocasionou situação na qual praticamente todas as crianças com infecções respiratórias agudas no inverno de 2012 tinham indicação de uso de Oseltamivir, seguindo as indicações do Ministério da Saúde, gerando uso excessivo e muitas vezes desnecessário deste medicamento, expondo as crianças aos seus efeitos adversos e, possivelmente, aumentando o risco de resistência viral.

Neste contexto, é importante continuar tentando investigar fatores associados à severidade da infecção por Influenza A(H1N1)pdm09 em pacientes pediátricos para melhor direcionamento das intervenções.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar os fatores associados à necessidade de VM nos pacientes pediátricos com infecção por Influenza A(H1N1)pdm09 confirmada por RT-PCR em seis hospitais terciários em Porto Alegre durante a pandemia de 2009.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever a taxa de letalidade entre os pacientes pediátricos hospitalizados durante a pandemia de 2009 e as características dos pacientes que faleceram no período.
- Descrever o desempenho da IFD nos pacientes com confirmação por RT-PCR.

5 MÉTODOS

Foi realizado estudo através de revisão de prontuários de internação nos serviços de arquivo médico em seis hospitais pediátricos terciários em Porto Alegre: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital da Criança Santo Antônio, Hospital Moinhos de Vento, Hospital da Criança Conceição, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e Hospital Materno Infantil Presidente Vargas. Os nomes dos pacientes foram fornecidos pela Vigilância Epidemiológica do estado do Rio Grande do Sul, responsável pela busca ativa e teste dos casos. Todos os prontuários foram revisados pelo mesmo investigador entre 23 de julho e 22 de outubro de 2011.

5.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal.

5.2 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Todos os pacientes internados durante a primeira onda pandêmica, entre 2 de julho e 15 de outubro de 2009, com idade inferior a 14 anos com confirmação laboratorial de infecção por Influenza A (H1N1)pdm09 usando RT-PCR foram incluídos.

5.3 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Foram excluídos aqueles cujos prontuários não foram encontrados ou estavam incompletos a ponto de não permitir a coleta da maior parte dos possíveis preditores descritos abaixo.

5.4 DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS PREDITORAS E DESFECHO

Definimos como desfecho a necessidade de VM invasiva ou não-invasiva atribuída à infecção por Influenza A (H1N1)pdm09 e comparamos os possíveis preditores entre os pacientes que necessitaram e que não necessitaram uso de VM. As variáveis independentes investigadas como possíveis preditoras para o desfecho foram sexo, idade, presença de doenças crônicas, codeteção bacteriana ou viral durante o curso da doença, início de Oseltamivir antes e após 48 horas de sinais e sintomas, relato de alterações na radiografia de tórax na admissão (infiltrado intersticial difuso, consolidação ou ambos). Consideramos uso de Oseltamivir de fato apenas nos pacientes que realmente receberam a medicação nas doses corretas por 5 dias. Doses consideradas corretas foram, para aqueles com idade superior a 1 ano, 75, 60, 45 and 30 miligramas (mg) a cada doze horas para as faixas de peso maior que 40 kg, 23-40kg, 15-23kg, e menor que 15kg, respectivamente. Nas crianças com idade inferior a 1 ano, consideramos doses corretas 25, 20 e 12 mg a cada doze horas para as idades: 6-11, 3-5 e menores de 3 meses, respectivamente.

Optamos por denominar codeteção viral e bacteriana e não coinfeção em virtude da dificuldade de estabelecer a relação causal entre a detecção do patógeno e doença clínica na maioria das situações. Codeteção bacteriana foi definida como cultura positiva para um

possível patógeno nas secreções respiratórias ou sangue. Codeteção viral foi definida como a detecção de um ou mais vírus diferentes detectados em secreções respiratórias testados por IFD. O teste de IFD realizado tem potencial de detectar Vírus Sincicial Respiratório (VSR), Parainfluenza 1 a 3, Adenovírus e Influenza A e B. Os testes foram coletados no mesmo momento que a amostra enviada para realização para RT-PCR na maioria das ocasiões ou, no máximo, coletados com 48 horas de diferença.

A presença de doenças crônicas foi definida como diagnósticos de cardiopatia ou pneumopatia crônica, RDNPM, insuficiência renal crônica, neoplasias, prematuridade e imunossupressão (Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV, uso de corticosteroides em doses imunossupressoras, imunodeficiências congênitas, transplantados e pacientes em quimioterapia) baseada no diagnóstico escrito no prontuário. Os dados foram coletados utilizando a ficha em anexo e digitados no programa Microsoft Excel 2007.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados demográficos foram sumarizados como média ou mediana e intervalo interquartil de acordo com suas distribuições. O teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher foram utilizados para dados categóricos (sexo, doenças crônicas, presença de codeteções virais ou bacterianas, uso de Oseltamivir, achados na radiografia de tórax). Para os dados contínuos sem distribuição normal, o teste de Mann-Whitney foi realizado (idade em meses). A regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para analisar a relação entre o desfecho (necessidade de VM) e as variáveis preditoras (sexo, idade, doenças crônicas, presença de codeteções virais ou bacterianas, uso de Oseltamivir, achados na radiografia de tórax). O teste de Wald foi utilizado para avaliar a significância estatística.

Inicialmente, todas as covariáveis que apresentaram $p < 0,10$ foram incluídas no modelo multivariável. A próxima etapa foi a exclusão individual das covariáveis que apresentaram valores de p não significativos. Esta etapa foi repetida até que todas as variáveis restantes no modelo apresentassem $p < 0,05$. Para análise estatística, o ponto de corte de probabilidade de rejeição da hipótese nula foi definido como inferior a 5% ($p < 0,05$). Todas as análises foram realizadas usando o programa SPSS v.13 (SPSS Inc, Chicago, IL).

5.6 CÁLCULO DE TAMANHO DE AMOSTRA

Cientes que o presente estudo irá trabalhar com dados de uma amostra de conveniência de 130 pacientes, considerando uma proporção de 24% das crianças que precisarão de ventilação mecânica, um poder de 80%, um alfa de 5%, será possível detectar o risco 2,5 que as variáveis preditoras estejam associadas ao desfecho.

5.7 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética das seis instituições (Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas e Hospital Moinhos de Vento) e a confidencialidade a respeito da identidade dos pacientes foi garantido pelos pesquisadores. O termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado devido à natureza retrospectiva do estudo.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. **Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica de Influenza**. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Brasília: Ministério da Saúde 2009.
2. _____. **Boletim Informativo de Influenza: Semana Epidemiológica (SE) 39 e 40**. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE: Ministério da Saúde 2012a.
3. _____. **Campanha nacional de Vacinação contra Influenza 2012**. Brasília: Ministério da Saúde 2012b.
4. _____. **Protocolo de Tratamento de Influenza - 2012**. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA DE SAÚDE. Brasília: Ministério da Saúde. 2012c.
5. CARNEIRO, M. et al. The influenza A/H1N1 pandemic in Southern Brazil. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 32, n. 12, p. 1235-1237, Dec 2011.
6. CAUCHEMEZ, S. et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. **N Engl J Med**, v. 361, n. 27, p. 2619-2627, Dec 31 2009.
7. CHARTRAND, C. et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. **Ann Intern Med**, v. 156, n. 7, p. 500-511, Apr 3 2012.
8. CHIAPPINI, E. et al. Lymphocytopenia as a marker for pandemic influenza A/H1N1 2009 virus infection in children. **J Med Virol**, v. 83, n. 1, p. 1-4, Jan 2011.
9. COX, C. M. et al. 2009 Pandemic influenza A (H1N1) deaths among children--United States, 2009-2010. **Clin Infect Dis**, v. 52 Suppl 1, p. S69-74, Jan 1 2011.
10. DA DALT, L. et al. Pandemic influenza A (H1N1v) infection in pediatric population: a multicenter study in a north-east area of Italy. **Ital J Pediatr**, v. 37, p. 24, 2011.
11. DAWOOD, F. S. et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. **N Engl J Med**, v. 360, n. 25, p. 2605-2615, Jun 18 2009.
12. DE ONA NAVARRO, M. et al. Infection by rhinovirus: similarity of clinical signs included in the case definition of influenza IAn/H1N1. **Enferm Infec Microbiol Clin**, v. 30, n. 7, p. 367-370, Aug 2012.
13. DOMINGUES, C. M.; DE OLIVEIRA, W. K. Uptake of pandemic influenza (H1N1)-2009 vaccines in Brazil, 2010. **Vaccine**, v. 30, n. 32, p. 4744-4751, Jul 6 2012.
14. FARIAS, J. A. et al. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. **Intensive Care Med**, v. 36, n. 6, p. 1015-1022, Jun 2010.
15. FEIGIN, R.D. et al. **Textbook of Pediatric Infectious Diseases E-Book: 2-Volume Set**. Elsevier Health Sciences, 2009.

16. GARTEN, R. J. et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. **Science**, v. 325, n. 5937, p. 197-201, Jul 10 2009.
17. GENTILE, 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**, v. 109, n. 3, p. 198-203, Jun 2011.
18. GHARABAGHI, F. et al. Evaluation of multiple commercial molecular and conventional diagnostic assays for the detection of respiratory viruses in children. **Clin Microbiol Infect**, v. 17, n. 12, p. 1900-1906, Dec 2011.
19. GINOCCHIO, C. C. et al. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. **J Clin Virol**, v. 45, n. 3, p. 191-195, Jul 2009.
20. GIRARD, M. P. et al. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review. **Vaccine**, v. 28, n. 31, p. 4895-4902, Jul 12 2010.
21. HACKETT, S. et al. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. **Lancet**, v. 374, n. 9690, p. 605, Aug 22 2009.
22. HADLER, J. L. et al. Case fatality rates based on population estimates of influenza-like illness due to novel H1N1 influenza: New York City, May-June 2009. **PLoS One**, v. 5, n. 7, p. e11677, 2010.
23. HURT, A. C. et al. Antiviral resistance during the 2009 influenza A H1N1 pandemic: public health, laboratory, and clinical perspectives. **Lancet Infect Dis**, v. 12, n. 3, p. 240-248, Mar 2012.
24. KINIKAR, A. A. et al. Predictors of mortality in hospitalized children with pandemic H1N1 influenza 2009 in Pune, India. **Indian J Pediatr**, v. 79, n. 4, p. 459-466, Apr 2012.
25. KUSZEWSKI, K.; BRYDAK, L. The epidemiology and history of influenza. **Biomed Pharmacother**, v. 54, n. 4, p. 188-195, May 2000.
26. LIBSTER, R. et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. **N Engl J Med**, v. 362, n. 1, p. 45-55, Jan 7 2010.
27. MANZOLI, L. et al. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: A critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. **Hum Vaccin Immunother**, v. 8, n. 7, p. 851-862, Jul 1 2012.
28. MILLER, E. et al. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. **Lancet**, v. 375, n. 9720, p. 1100-1108, Mar 27 2010.
29. MORGAN, C. I. et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in critically ill children in Cincinnati, Ohio. **Pediatr Crit Care Med**, v. 13, n. 3, p. e140-144, May 2012.

30. MUHAMMAD ISMAIL, H. I. et al. Characteristics of children hospitalized for pandemic (H1N1) 2009, Malaysia. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 4, p. 708-710, Apr 2011.
31. NASSIM, C. et al. Identification of antigen and adjuvant doses resulting in optimal immunogenicity and antibody persistence up to 1 year after immunization with a pandemic A/H1N1 influenza vaccine in children 3 to < 9 years of age. **Pediatr Infect Dis J**, v. 31, n. 4, p. e59-65, Apr 2012.
32. NGUYEN, J. T. et al. Efficacy of combined therapy with amantadine, oseltamivir, and ribavirin in vivo against susceptible and amantadine-resistant influenza A viruses. **PLoS One**, v. 7, n. 1, p. e31006, 2012.
33. O'RIORDAN, S. et al. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. **CMAJ**, v. 182, n. 1, p. 39-44, Jan 12 2010.
34. OLIVEIRA, W. et al. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). **Euro Surveill**, v. 14, n. 42, 2009.
35. OSTOVAR, G. A. et al. Comparison of the clinical features of children hospitalized with pandemic 2009 A:H1N1 and seasonal influenza. **Clin Pediatr (Phila)**, v. 50, n. 4, p. 348-354, Apr 2011.
36. PADA, S.; TAMBYAH, P. A. Overview/reflections on the 2009 H1N1 pandemic. **Microbes Infect**, v. 13, n. 5, p. 470-478, May 2011.
37. PEREZ-PADILLA, R. et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. **N Engl J Med**, v. 361, n. 7, p. 680-689, Aug 13 2009.
38. RANDOLPH, A. G. et al. Critically ill children during the 2009-2010 influenza pandemic in the United States. **Pediatrics**, v. 128, n. 6, p. e1450-1458, Dec 2011.
39. SCHNEPF, N. et al. High burden of non-influenza viruses in influenza-like illness in the early weeks of H1N1v epidemic in France. **PLoS One**, v. 6, n. 8, p. e23514, 2011.
40. SECRETARIA ESTADUAL DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico Influenza: Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul 2011.**
41. _____. **Boletim Epidemiológico Preliminar Influenza A(H1N1)2009 no RS até 10/10/2012.** SECRETARIA DA SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL: CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE 2012.
42. SHIN, S. Y. et al. Clinical characteristics of Korean pediatric patients critically ill with influenza A (H1N1) virus. **Pediatr Pulmonol**, v. 45, n. 10, p. 1014-1020, Oct 2010.
43. SOUZA, T. M. et al. Antiviral resistance surveillance for influenza A virus in Brazil: investigation on 2009 pandemic influenza A (H1N1) resistance to oseltamivir. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 71, n. 1, p. 98-99, Sep 2011.
44. THIBERVILLE, S. D. et al. The viral etiology of an influenza-like illness during the 2009 pandemic. **J Med Virol**, v. 84, n. 7, p. 1071-1079, Jul 2012.

45. TORRES, S. F. et al. High mortality in patients with influenza A pH1N1 2009 admitted to a pediatric intensive care unit: a predictive model of mortality. **Pediatr Crit Care Med**, v. 13, n. 2, p. e78-83, Mar 2012.
46. WANG, K. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). **Cochrane Database Syst Rev**, v. 4, p. CD002744, 2012.
47. WATANABE, A. S. et al. Respiratory virus infections among hospitalized patients with suspected influenza A H1N1 2009 virus during the first pandemic wave in Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 15, n. 3, p. 220-224, May-Jun 2011.
48. WEBBY, R. J.; WEBSTER, R. G. Are we ready for pandemic influenza? **Science**, v. 302, n. 5650, p. 1519-1522, Nov 28 2003.
49. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Standardization of terminology of the pandemic A(H1N1)2009 virus**: World Health Organization, 2011.
50. YANG, Y. et al. The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. **Science**, v. 326, n. 5953, p. 729-733, Oct 30 2009.
51. YEOM, J. S. et al. Factors associated with hypoxemia in children infected with pandemic H1N1 2009 influenza virus. **Pediatr Int**, v. 53, n. 5, p. 622-625, Oct 2011.
52. ZIMMER, S. M.; BURKE, D. S. Historical perspective--Emergence of influenza A (H1N1) viruses. **N Engl J Med**, v. 361, n. 3, p. 279-285, Jul 16 2009.

ARTIGO ORIGINAL**FATORES DE RISCO PARA GRAVIDADE EM CRIANÇAS COM INFLUENZA
A(H1N1)PDM09**

Scotta MC¹, Mattiello R², Maróstica PJC³, Jones MH², Martins LG⁵, Fischer GB⁶.

¹ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Infectologista Pediátrico no Hospital da Criança Santo Antonio, Porto Alegre.

² Professor Adjunto de Pediatria, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

³ Professor Adjunto de Pediatria, Unidade de Emergência Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

⁴ Membro da divisão de Vigilância Epidemiológica e Epidemiologia da Secretaria Estadual de Saúde do estado do Rio Grande do Sul.

⁵ Professor titular de Pediatria da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

.

Autor responsável pelos contatos pré-publicação: Marcelo Comerlato Scotta, rua Limoeiro 135/1501B, bairro Cristo Redentor, CEP 91360-220, Porto Alegre, RS, Brasil

Contato telefônico: (51)81118678

E-mail: marcelo.scotta@ufrgs.br

Artigo submetido para publicação na revista *Jornal de Pediatria*.

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RESUMO

Introdução: A pandemia causada pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09 teve seu ápice entre julho e agosto de 2009 no sul do Brasil com maior incidência em crianças e adultos jovens. No período pós-pandêmico, houve um novo aumento na incidência de casos nos meses de inverno em 2011 e 2012 no Brasil, com padrão semelhante ao vírus Influenza sazonal. Como este agente persiste em circulação em nosso meio, objetivamos investigar os fatores de risco para evolução clínica desfavorável em pacientes pediátricos. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal através de revisão de prontuários de internação de pacientes com idade inferior a 14 anos e infecção por Influenza A (H1N1)pdm09 confirmada por RT-PCR durante a primeira onda pandêmica em seis hospitais terciários em Porto Alegre, Brasil. A necessidade de ventilação mecânica foi definida como desfecho e idade, doenças crônicas, codeteções de vírus ou bactérias, achados na radiografia de tórax e uso de Oseltamivir foram definidos como possíveis preditores. **Resultados:** Foram incluídos 120 pacientes. Na análise multivariável, a presença de doenças crônicas (Razão de prevalências: 2.613, 95% Intervalo de confiança: 1.267-5.386) e codeteção viral (Razão de prevalências: 2.43, 95% Intervalo de confiança: 1.203-4.905) foram estatisticamente associados a um pior desfecho ($p < 0,05$). **Conclusões:** A presença de doenças crônicas como preditor reforça evidências prévias. Além disso, encontramos codeteção viral como um fator de risco. Estudos adicionais são necessários para confirmar esta associação.

Palavras-chave: Influenza A subtipo H1N1, fatores de risco, insuficiência respiratória, criança.

ABSTRACT

Introduction: The pandemic caused by Influenza A(H1N1)pdm09 virus peaked between July and August 2009 in southern Brazil with the highest incidence in children and young adults. In the post-pandemic period, there was an increase in the incidence of cases in the winter months in 2011 and 2012 in Brazil, similar to seasonal Influenza virus. Since infections due to pandemic Influenza are still occurring, we aim to investigate risk factors for worse outcome in children. **Methods:** A cross-sectional study was performed reviewing charts of hospitalized patients younger than 14 years with RT-PCR positive for Influenza A (H1N1)pdm09 during the first pandemic wave in six tertiary centers in Porto Alegre, Brazil. We defined need of mechanical ventilation as severity outcome and age, chronic medical conditions, bacterial and viral co-detection, chest radiograph findings and use of Oseltamivir as possible predictors. **Results:** We included 120 patients. In a multivariable analysis, chronic medical conditions (PR: 2.613, 95% CI: 1.267-5.386) and viral co-detection (PR: 2.43, 95% CI: 1.203-4.905) were statistically associated with worse outcome ($p < 0,05$). **Conclusions:** The presence of chronic medical conditions as predictor reinforces previous evidences. Furthermore, we found viral co-detection as a risk factor. Further studies are necessary to confirm this association.

Keywords: Influenza A(H1N1) subtype, risk factors, respiratory insufficiency, child.

INTRODUÇÃO

Em março e abril de 2009, ocorreu um aumento inesperado da incidência de casos de síndrome gripal no México e nos Estados Unidos. Causada por um novo subtipo de Influenza A (H1N1), a epidemia rapidamente emergiu como a nova pandemia por Influenza, que causou um considerável número de óbitos em todo o mundo nos meses seguintes [1,2]. Durante o período pós-pandêmico, declarado oficialmente em agosto de 2010, o novo vírus continua circulando mundialmente com um padrão sazonal. Em 2011, a OMS padronizou o nome do novo vírus como Influenza A(H1N1)pdm09.

No Brasil, infecções por Influenza A(H1N1)pdm09 persistem ocorrendo, especialmente nas regiões Sul e Sudeste, ainda causando muitos óbitos, principalmente nos meses de inverno [3]. Embora a maioria dos pacientes pediátricos apresente doença assintomática ou com sintomas discretos e autolimitada, uma pequena proporção de pacientes acaba falecendo principalmente devido a insuficiência respiratória [4,5].

Vários vírus causadores de doença respiratória aguda têm sazonalidade durante os meses de inverno e a diferenciação clínica entre Influenza A(H1N1)pdm09 e outros vírus respiratórios é difícil devido à inespecificidade dos sintomas [6]. Como resultado, a incidência de casos definida como suspeito de Influenza usualmente é muito maior que a real incidência de casos realmente causados por este agente [7].

Como dificuldade adicional, o diagnóstico laboratorial de Influenza A(H1N1)pdm09 é prejudicado na maioria dos cenários clínicos devido à baixa sensibilidade da IFD, que é o teste mais amplamente disponível em nosso meio [8, 9].

Em uma tentativa de melhor direcionar as intervenções, vários estudos foram realizados em crianças com infecção por Influenza A(H1N1)pdm09 investigando fatores de risco para evolução clínica desfavorável, definidos como internação em UTI, necessidade de VM ou óbito [10-13].

O achado mais frequentemente associado a estes desfechos foi a presença de uma ou mais doenças crônicas, com especial destaque para o RDNPM [14-17]. Outros achados, tais como infiltrado difuso na radiografia de tórax, anemia e atraso em iniciar terapia antiviral também têm sido relatados, mas não uniformemente encontrados [18-21]. Esta combinação de fatores leva a importante dificuldade do manejo dos casos suspeitos, já que muitos destes pacientes não estão de fato infectados por Influenza A(H1N1)pdm09 mas com base apenas em achados clínicos e laboratoriais não é possível descartar infecção. Além disso, os preditores de evolução clínica desfavorável em pacientes pediátricos não são completamente compreendidos, tornando a maioria das crianças com sintomas gripais estão sob risco de apresentarem quadro grave, tendo indicação de terapia antiviral. Esta combinação de fatores pode ser o motivo pelo qual, durante a pandemia, as autoridades da saúde brasileiras recomendaram prioridade de tratamento antiviral para crianças com idade inferior a 2 anos ou portadoras de doenças crônicas e, em 2012, estas diretrizes foram modificadas e o tratamento foi sugerido para todas as crianças com síndrome gripal[22]. Neste contexto, é importante continuar investigando os fatores de risco para insuficiência respiratória, para estabelecimento mais acuraz de medidas terapêuticas e preventivas. Nosso objetivo foi identificar fatores de risco para necessidade de VM e descrever os óbitos que ocorreram na população pediátrica devido ao vírus Influenza A(H1N1)pdm09 durante a primeira onda pandêmica em Porto Alegre, no sul do Brasil.

MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal através de revisão de prontuários de internação das crianças internadas em seis hospitais pediátricos terciários em Porto Alegre, Brasil, durante a primeira onda pandêmica entre 2 de julho e 15 de outubro de 2009. Todos os pacientes com

idade inferior a 14 anos com confirmação laboratorial de infecção por Influenza A (H1N1)pdm09 usando RT-PCR foram incluídos.

A recomendação do Ministério da Saúde para coleta de secreções respiratórias para RT-PCR incluía todos os pacientes com sinais ou sintomas de infecção de vias aéreas inferiores. Foram excluídos aqueles cujos prontuários estavam incompletos a ponto de não permitir a coleta da maior parte dos possíveis preditores descritos abaixo. Os nomes dos pacientes foram fornecidos pela Vigilância Epidemiológica estado do Rio Grande do Sul, responsável pela busca ativa e teste dos casos. Todos os prontuários foram revisados pelo mesmo investigador.

Definimos como desfecho a necessidade de VM invasiva ou não-invasiva atribuída à infecção por Influenza A (H1N1)pdm09 e comparamos os possíveis preditores entre os pacientes que necessitaram e que não necessitaram uso de VM. As variáveis independentes investigadas como possíveis preditoras para o desfecho foram sexo, idade, presença de doenças crônicas, codeteção bacteriana ou viral durante o curso da doença, início de Oseltamivir antes e após 48 horas de sinais e sintomas, relato de alterações na radiografia de tórax na admissão (infiltrado intersticial difuso, consolidação ou ambos), contagens de hemoglobina, neutrófilos, linfócitos e plaquetas. Consideramos uso de Oseltamivir de fato apenas nos pacientes que realmente receberam a medicação nas doses corretas por 5 dias, considerando as doses recomendadas pelo fabricante [23]. Codeteção bacteriana foi definida como cultura positiva para um possível patógeno nas secreções respiratórias ou sangue. Codeteção viral foi definida como a detecção de um ou mais vírus diferentes detectados em secreções respiratórias testados por IFD. O teste de IFD realizado tem potencial de detectar VSR, Parainfluenza 1 a 3, Adenovirus e Influenza A e B. A presença de doenças crônicas foi definida como diagnósticos de cardiopatia ou pneumopatia crônica, RDNPM, insuficiência renal crônica, neoplasias e doenças imunossupressoras baseada no diagnóstico escrito no prontuário. Como objetivo secundário, também descrevemos as características dos pacientes

que faleceram em detalhe, assim como o desempenho da IFD na detecção do vírus Influenza A(H1N1)pdm09 comparada ao RT-PCR. Os dados demográficos foram sumarizados como média ou mediana e intervalo interquartil de acordo com suas distribuições. O teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher foram utilizados para dados categóricos quando apropriado. O teste *t* de Student bi-caudado não pareado foi utilizado para dados contínuos com distribuição normal, quando comparando dois grupos. Para os dados sem distribuição normal, o teste de Mann-Whitney foi realizado. A regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para analisar a relação entre o desfecho e as variáveis preditoras [24]. O teste de Wald foi utilizado para avaliar a significância estatística. Inicialmente, todas as covariáveis que apresentaram $p < 0.10$ foram incluídas no modelo multivariável. A próxima etapa foi a exclusão individual das covariáveis que apresentaram valores de p não significativos. Esta etapa foi repetida até que todas as variáveis restantes no modelo apresentassem $p < 0.05$. Para análise estatística, o ponto de corte de probabilidade de rejeição da hipótese nula foi definido como inferior a 5% ($p < 0.05$). Todas as análises foram realizadas usando o programa SPSS v.13 (SPSS Inc, Chicago, IL). O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética das seis instituições (Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas and Hospital Moinhos de Vento) e a confidencialidade a respeito da identidade dos pacientes foi garantido pelos pesquisadores.

RESULTADOS

Foram revisados 136 prontuários de internação de crianças com infecção confirmada por Influenza A(H1N1)pdm09 internadas entre 2 de Julho e 15 de Outubro de 2009 em Porto

Alegre. Os prontuários de 16 crianças não foram encontrados e, portanto, estes pacientes foram excluídos.

Na **Tabela 1** são mostradas as características demográficas dos 120 pacientes incluídos. Setenta e um pacientes eram do sexo masculino (59%) e a mediana de idade foi 17.5 meses. Entre as 52 crianças com doenças crônicas, as enfermidades encontradas e a frequência destas foram, respectivamente, RDNPM (dezessete), asma (dez), lactente sibilante (sete), lactentes e recém-nascidos prematuros (cinco com e dois sem diagnóstico de broncodisplasia pulmonar), neoplasias em uso de quimioterapia (cinco), bronquiolite obliterante (dois) e laringotraqueomalácea, asplenia, corticoterapia em doses imunossupressoras (2 mg/kg/dia por mais de duas semanas) e síndrome do intestino curto com colostomia, cada uma em um paciente.

Codeteção bacteriana foi detectada em 8 pacientes (6.7%) e nós excluímos este preditor do modelo devido a sua baixa prevalência. Também excluímos os dados do hemograma da análise, pois estes dados não estavam disponíveis em 23 pacientes. A codeteção viral foi observada em dezesseis pacientes (15,5%). Os outros vírus encontrados e o número de detecções foram respectivamente, VSR (doze), Influenza B (duas), Adenovírus (duas) e Parainfluenza tipo 3 (duas). Dois pacientes apresentaram dois vírus adicionais ao vírus Influenza A(H1N1)pdm09. A detecção do novo vírus com IFD foi obtida em 55.3% (57 casos) dos pacientes nos quais o teste foi realizado (103 pacientes). Laudos das radiografias de tórax na admissão estavam disponíveis em 107 pacientes. Todos os outros preditores estavam disponíveis nos 120 prontuários analisados. O uso de VM foi necessário em 29 pacientes (24,2%) e 11 (9.1%) destes faleceram.

Nas **tabelas 2 e 3** são mostrados, respectivamente, os resultados das análises bivariada e multivariável para o risco de necessidade de VM. A presença de doenças crônicas (PR 2.613; 95% intervalo de confiança 1.267-5.386; $p= 0.009$) e codeteções virais (PR 2.430;

95% intervalo de confiança 1.203-4.905; $p=0.013$) foram estatisticamente associadas com maior risco na análise multivariável. Na tabela IV são descritos detalhes dos óbitos em pacientes pediátricos no período.

DISCUSSÃO

Até onde temos conhecimento, nosso estudo é o primeiro a investigar fatores de risco para a severidade em crianças brasileiras com infecção por Influenza A(H1N1)pdm09.

Semelhante a estudos prévios, nós encontramos a presença de doenças crônicas como preditor de pior prognóstico [12, 14-17]. Além disso, encontramos associação estatística entre codeteção viral e necessidade de VM, um achado que apenas um estudo em pacientes pediátricos demonstrou. O artigo de Torres et al relatou codeteção viral de VSR como preditor de óbito na análise multivariável em crianças hospitalizadas durante a primeira onda pandêmica na Argentina [25]. Esper et al também relataram pior desfecho em uma amostra mista de adultos e crianças usando RT-PCR como diagnóstico [26]. Poucos estudos relatam a prevalência de codeteção viral durante a pandemia, sugerindo que a investigação de outros vírus não foi realizada rotineiramente na maioria das pesquisas [12, 27-30]. A presença de duas ou mais infecções virais ocorrendo simultaneamente podem acarretar dano mais intenso à via aérea, provavelmente pela ação da resposta imune do hospedeiro, pois Esper et al relataram que os títulos de Influenza A(H1N1)pdm09 nas secreções respiratórias não foram alterados pela presença de outro vírus [26]. A sensibilidade limitada da IFD para a maioria dos vírus respiratórios é uma limitação do nosso estudo, assim como do estudo de Torres et al, e a prevalência de 15.5% deve estar subestimada [31, 32]. Acreditamos que os nossos dados indisponíveis em relação à codeteção viral não representam um viés que inutiliza os nossos dados, pois os pacientes não testados tem proporção similar aos testados (cinco não testados necessitaram VM). Nosso achado de 55,3% de positividade para Influenza A(H1N1)pdm09

com IFD comparado ao RT-PCR ressalta a baixa sensibilidade do primeiro teste, embora a maioria dos estudos relatam sensibilidade maior do que a encontrada em nossa casuística [33].

Ainda assim, apenas dois estudos em crianças hospitalizadas com Influenza A(H1N1)pdm09 durante a primeira onda pandêmica na Argentina relataram uma maior prevalência de detecções virais (19 e 25%) [12, 25]. Outro estudo investigando pacientes ambulatoriais em Recife, Pernambuco, relatou 78% de detecções virais, mas a detecção dos outros vírus foi feita usando RT-PCR, o que poderia, ao menos em parte, explicar a maior prevalência de detecção [34]. Interessantemente todos os estudos que relatam uma maior prevalência que encontrada em nossa casuística foram realizados na América do Sul.

Importante ressaltar as características dos nossos pacientes que faleceram, conforme descrito na tabela 4, e salientar que o padrão de preditores encontrados nestes pacientes é semelhante aos encontrados como fatores de risco para necessidade de VM. Todos os pacientes com exceção de um apresentavam doenças crônicas evidentes reforçando a associação entre este preditor e evolução clínica desfavorável. O único paciente que não apresentava esta condição tinha apenas 3 meses de idade e detecção de VSR associada. Nós não encontramos associação entre o início precoce de Oseltamivir e menor incidência de complicações respiratórias. Interessante ressaltar que no grupo que iniciou Oseltamivir menos de 48 horas após o início dos sinais e sintomas o tratamento apresentou uma tendência à proteção. Como categorizamos esta variável ao invés de utilizá-la como variável contínua, especialmente devido às dificuldades de definir precisamente o início dos sinais e sintomas em dias, provavelmente perdemos poder estatístico. No entanto, não há evidências de boa qualidade sobre a eficácia deste medicamento para prevenir complicações respiratórias na maioria dos estudos [35]. Interessantemente, alguns autores que usaram modelos animais, sugerem que mais de uma medicação antiviral é necessária para prevenir complicações causadas pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09 [36].

Não encontramos associação entre anormalidades na radiografia de tórax e a necessidade de VM, mas esta análise teve como séria limitação o fato de termos acesso apenas aos laudos dos exames. Em virtude do delineamento retrospectivo, nosso estudo acaba tendo limitações em relação à acurácia dos dados, conforme mencionado acima. Entretanto, acreditamos que esta investigação é relevante, pois é o primeiro a avaliar fatores de risco para complicações respiratórias em crianças brasileiras com infecção por Influenza A(H1N1)pdm09 e há poucos relatos oriundos da América Latina. Nossos achados ressaltam que todos os pacientes falecidos estavam incluídos nas indicações de terapia pelas recomendações do Ministério da Saúde durante a pandemia, reforçando que os grupos de risco em crianças são mais previsíveis comparado aos adultos, nos quais em 30% dos óbitos nenhum fator predisponente para gravidade é identificado [37].

REFERÊNCIAS

1. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360(25):2605-15.
2. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361(7):680-9.
3. Carneiro M, Bercini MA, da Silva Lara B, Schaffer Gregianini T, Aparecida Machado J, Carlosso Krummenauer E, et al. The influenza A/H1N1 pandemic in Southern Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(12):1235-7.
4. Hadler JL, Konty K, McVeigh KH, Fine A, Eisenhower D, Kerker B, et al. Case fatality rates based on population estimates of influenza-like illness due to novel H1N1 influenza: New York City, May-June 2009. *PLoS One.* 2010;5(7):e11677.
5. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet.* 2010;375(9720):1100-8.

6. de Oña Navarro M, Melon Garcia S, Alvarez-Arguelles M, Fernandez-Verdugo A, Boga Riveiro JA. Infection by rhinovirus: similarity of clinical signs included in the case definition of influenza IAn/H1N1. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(7):367-70.
7. Schnepf N, Resche-Rigon M, Chaillon A, Scemla A, Gras G, Semoun O, et al. High burden of non-influenza viruses in influenza-like illness in the early weeks of H1N1v epidemic in France. *PLoS One*. 2011;6(8):e23514.
8. Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, et al. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol*. 2009;45(3):191-5.
9. Hawkes M, Richardson SE, Ipp M, Schuh S, Adachi D, Tran D. Sensitivity of rapid influenza diagnostic testing for swine-origin 2009 a (H1N1) influenza virus in children. *Pediatrics*. 2010;125(3):e639-44.
10. Altmann M, Fiebig L, Soyka J, von Kries R, Dehnert M, Haas W. Severe cases of pandemic (H1N1) 2009 in children, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(2):186-92.
11. Cox CM, Blanton L, Dhara R, Brammer L, Finelli L. 2009 Pandemic influenza A (H1N1) deaths among children--United States, 2009-2010. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 1:S69-74.
12. 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.
13. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ*. 2010;182(1):39-44.
14. Muhammad Ismail HI, Tan KK, Lee YL, Pau WS, Razali KA, Mohamed T, et al. Characteristics of children hospitalized for pandemic (H1N1) 2009, Malaysia. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(4):708-10.
15. Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, et al. Deaths associated with pandemic (H1N1) 2009 among children, Japan, 2009-2010. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(11):1993-2000.

16. Ciftci E, Tuygun N, Ozdemir H, Tezer H, Sensoy G, Devrim I, et al. Clinical and epidemiological features of Turkish children with 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection: experience from multiple tertiary paediatric centres in Turkey. *Scand J Infect Dis.* 2011;43(11-12):923-9.
17. Shin SY, Kim JH, Kim HS, Kang YA, Lee HG, Kim JS, et al. Clinical characteristics of Korean pediatric patients critically ill with influenza A (H1N1) virus. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(10):1014-20.
18. Yeom JS, Park JS, Seo JH, Park ES, Lim JY, Park CH, et al. Factors associated with hypoxemia in children infected with pandemic H1N1 2009 influenza virus. *Pediatr Int.* 2011;53(5):622-5.
19. Kinikar AA, Kulkarni RK, Valvi CT, Mave V, Gupte N, Khadse S, et al. Predictors of mortality in hospitalized children with pandemic H1N1 influenza 2009 in Pune, India. *Indian J Pediatr.* 2012;79(4):459-66.
20. Farias JA, Fernandez 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.
21. Stein M, Tasher D, Glikman D, Shachor-Meyouhas Y, Barkai G, Yochai AB, et al. Hospitalization of children with influenza A(H1N1) virus in Israel during the 2009 outbreak in Israel: a multicenter survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(11):1015-22.
22. Brasil. **Protocolo de tratamento de influenza - 2012.** Secretaria de vigilância de saúde. Brasília: ministério da saúde. 2012
23. Oo C, Barrett J, Hill G, Mann J, Dorr A, Dutkowski R, et al. Pharmacokinetics and dosage recommendations for an oseltamivir oral suspension for the treatment of influenza in children. *Paediatr Drugs.* 2001;3(3):229-36.
24. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:21.
25. Torres SF, Iolster T, Schnitzler EJ, Farias JA, Bordogna AC, Rufach D, et al. High mortality in patients with influenza A pH1N1 2009 admitted to a pediatric intensive care unit: a predictive model of mortality. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(2):e78-83.
26. Esper FP, Spahlinger T, Zhou L. Rate and influence of respiratory virus co-infection on pandemic (H1N1) influenza disease. *J Infect.* 2011;63(4):260-6.

27. Bagdure D, Curtis DJ, Dobyons E, Glode 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):e15173.
28. Gentile A, Bakir J, Russ C, Ruvinsky S, Ensinck 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*. 2011;109(3):198-203. Estudio de las enfermedades respiratorias por virus Influenza A H1N1 (pH1N1) en niños internados durante el año de la pandemia. Experiencia de 34 centros en la Argentina.
29. Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R, Rubinson L, Thompson BT, Yoon G, et al. Critically ill children during the 2009-2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1450-8.
30. Okada T, Morozumi M, Matsubara K, Komiyama O, Ubukata K, Takahashi T, et al. Characteristic findings of pediatric inpatients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection among severe and nonsevere illnesses. *J Infect Chemother* 2011;17(2):238-45.
31. Reis AD, Fink MC, Machado CM, Paz Jde P, Jr., Oliveira RR, Tateno AF, et al. Comparison of direct immunofluorescence, conventional cell culture and polymerase chain reaction techniques for detecting respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates from infants. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008;50(1):37-40.
32. Aramburo A, van Schaik S, Louie J, Boston E, Messenger S, Wright C, et al. Role of real-time reverse transcription polymerase chain reaction for detection of respiratory viruses in critically ill children with respiratory disease: Is it time for a change in algorithm? *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(4):e160-5.
33. Gharabaghi F, Hawan A, Drews SJ, Richardson SE. Evaluation of multiple commercial molecular and conventional diagnostic assays for the detection of respiratory viruses in children. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(12):1900-6.
34. Fawkner-Corbett DW, Duarte MC, Rose K, Fonceca A, Bezerra P, Hopkins M, et al. The impact of the H1N1 influenza pandemic on clinical presentations and viral epidemiology of acute respiratory infection in preschool children in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):653-5.
35. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002744.

36. Nguyen JT, Smee DF, Barnard DL, Julander JG, Gross M, de Jong MD, et al. Efficacy of combined therapy with amantadine, oseltamivir, and ribavirin in vivo against susceptible and amantadine-resistant influenza A viruses. *PLoS One*. 2012;7(1):e31006.

37. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1708-19.

Tabela 1. Características das 120 crianças hospitalizadas com Influenza A(H1N1)pdm09 durante a primeira onda pandêmica em Porto Alegre, Brasil, entre 2 de Julho e 15 de Outubro de 2009.

Características	N	%
Sexo (masculino)	71	59
Idade (meses), (mediana II ^a)	17.5	5-67
Doenças Crônicas	52	43
Codeteção viral	16	15.5
Tratamento com Oseltamivir		
Sem tratamento	25	21
Em menos de 48 horas do ISS ^b	15	13
Após 48 horas do ISS ^b	80	67
Radiografia de tórax anormal	99	92.5
Duração da internação (dias), (mediana, II ^a)	9	5-19
Necessidade de VM	29	24
Diferença entre ISS ^b e uso de VM (dias), (mediana, II ^a)	6	3-10
Óbitos	11	9

^aII – Intervalo interquartil.

^bISS – Início dos sinais e sintomas.

Tabela 2. Análise bivariada da associação entre a necessidade de VM e potenciais preditores.

Preditores	Razão de Prevalência	95% Intervalo de Confiança	Valor p
Sexo (masculino)	0.978	0.514 – 1.86	0.945
Idade (meses)	0.996	0.989 – 1.004	0.335
Doenças crônicas	2.140	1.109 – 4.13	0.023 ^a
Codeteccção viral	2.239	1.111 – 4.510	0.024 ^a
Osetamivir:			
Antes de 48 horas ^b	0.360	0.100 – 1.295	0.118
Após 48 horas ^b	0.788	0.352 – 1.760	0.561
Radiografia de tórax anormal	2.864	0.737 – 11.123	0.129

^ap<0.05.

^bInício de Osetamivir antes e após 48 horas de início de sinais e sintomas.

Tabela 3. Análise multivariável da associação entre necessidade de VM e potenciais preditores.

Preditores	Razão de Prevalência	95% Intervalo de Confiança	Valor p
Doenças crônicas	2.613	1.267 – 5.386	0.009 ^a
Codeteccção viral	2.430	1.203 – 4.905	0.013 ^a

^ap<0.05.

Tabela 4. Características das crianças que faleceram devido ao vírus Influenza A(H1N1)pdm09 em Porto Alegre, Brasil, entre 2 de Julho e 15 de Outubro, 2009.

Sexo	Idade	Doenças Crônicas	Codeteccção viral	Oseltamivir^a	Radiografia de tórax na admissão
Feminino	9 anos	LLA ^b	Não detectado	>48 horas	Normal
Feminino	3 meses	Não	VSR	<48 horas	IID ^e + Co ^f
Masculino	4 anos	RDNPM	Não realizado	<48 horas	IID ^e + Co ^f
Masculino	7 meses	DB ^c	Parainfluenza 3	Não	Normal
Masculino	5 meses	LMA ^d	Não detectado	>48 horas	IID ^e
Masculino	2 anos	Histiocitose	Não realizado	Não	Co ^f
Masculino	1 mês	DB ^c	Não detectado	>48 horas	IID ^e
Masculino	9 anos	RDNPM	Não detectado	>48 horas	IID ^e
Feminino	1 ano	RDNPM	Não detectado	>48 horas	IID ^e
Masculino	11 anos	RDNPM	Não detectado	>48 horas	IID ^e +Co ^f
Feminino	6 anos	RDNPM	Não detectado	>48 horas	Não disponível

^a Início de Oseltamivir antes e após 48 horas de início de sinais e sintomas.

^b Leucemia Linfóide Aguda.

^c Displasia Broncopulmonar

^d Leucemia Mielóide Aguda.

^e Infiltrado intersticial difuso.

^f Consolidação.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acreditamos que os achados de nosso estudo são muito úteis para guiar futuras intervenções preventivas e terapêuticas. Levantamos a hipótese que a presença de dois ou mais vírus detectados simultaneamente pode ser um novo preditor para complicações, embora mais estudos sejam necessários para confirmar esta associação, preferencialmente utilizando técnicas mais sensíveis como RT-PCR e de maneira prospectiva.

Em relação à terapia antiviral, consideramos a hipótese de que, em um futuro próximo, pesquisas confirmarão que mais de uma droga é necessária para prevenir complicações da infecção por Influenza A(H1N1)pdm09, semelhantemente ao que é bem estabelecido para o tratamento de outras infecções como o HIV, por exemplo.

Idealmente, esperamos que em futuras epidemias causadas por Influenza ou por outros vírus respiratórios possa ocorrer maior interação entre os centros terciários, os comitês de ética e também destes com os órgãos de vigilância, para maior agilidade do recebimento dos resultados de exames diagnósticos e menor burocracia para aprovação de projetos de pesquisa tão relevantes. Conseqüentemente, isto tornaria possível a realização de estudos multicêntricos, prospectivos, acompanhando os pacientes em tempo real, reduzindo a magnitude das limitações encontradas em levantamentos como o nosso.

ANEXO

ANEXO A – FICHA DE COLETA DE DADOS

Código do Paciente: _____ Internação: ___/___ a ___/___ PCR: ___/___

Idade: _____ anos, _____ meses Peso: _____Kg M () F ()

Doenças Crônicas: se nenhuma: 99

01 () Neuropatia/Encefalopatia. Se sim, qual? _____

02() HIV/AIDS. Se sim, qual o CD4? _____

03() Doença cardiopulmonar. Se sim, qual? _____

04() Doença Renal. Se sim, qual? _____

05() Hepatopatia. Se sim, qual? _____

06() Diabetes Mellitus

07() Síndrome genética. Se sim, qual? _____

08() Imunodeficiência congênita. Se sim, qual? _____

09() Doença oncológica. Especifique: _____

10() Outras. Especifique: _____

Data de início dos sintomas: ___/___/2009

() Febre de ___/___ até ___/___

() Tosse de ___/___ até ___/___

() Coriza/Obstrução nasal ___/___ até ___/___

() Mialgia/artralgia ___/___ até ___/___

() Diarréia ___/___ até ___/___

() Dor abdominal ___/___ até ___/___

() Alterações de sensório ___/___ até ___/___ Especificar: _____

() Outros ___/___ . Especificar: _____

Se disfunção respiratória:

() Uso de O2 de ___/___ até ___/___

() Internação em UTIped de ___/___ até ___/___

() Uso de VM não invasiva __/__/ até __/__/

() Uso de VM invasiva __/__/ até __/__/

() Óbito: __/__/2009

Uso de Oseltamivir:

() Sim

() Não

Se sim: de __/__/ até __/__/ na dose de ___mg a cada __ horas

Evidência de alguma co-infecção viral:

() Sim

() Não

Se sim: Vírus _____ Método _____ Mipas + p/ H1N1 __/__/

Evidência de co-infecção bacteriana:

() Sim

() Não

Qual? _____ Patógeno _____

Uso de ATB: () Sim

() Não

Qual: __/__: _____ dose: ___mg a cada __ horas

____/____: _____ dose: ___mg a cada __ horas

Exames	__/__/	__/__/	__/__/	__/__/	__/__/	__/__/	__/__/
	__:__	__:__	__:__	__:__	__:__	__:__	__:__
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Monócitos							
Plaquetas							
CPK (___ a ___)							

TGO/TGP							
LDH							

Alterações radiográficas:

Laudo (___/___):

Laudo (___/___):

Laudo (___/___):
