



ARTIGO ORIGINAL

Risk factors for need of mechanical ventilation in children with Influenza A(H1N1)pdm09[☆]

Marcelo C. Scotta^{a,*}, Rita Mattiello^b, Paulo J.C. Maróstica^c, Marcus H. Jones^d,
Letícia G. Martins^e e Gilberto B. Fischer^f

^a Mestrando em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil. Infectologista Pediátrico, Hospital da Criança Santo Antônio, Departamento de Pediatria, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Professora Associada de Pediatria, PhD em Saúde da Criança e do Adolescente, Epidemiologista, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil

^c Professor Associado de Pediatria, Unidade de Emergência Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

^d Professor Associado de Pediatria, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil

^e Especialista em Vigilância em Saúde, Divisão de Vigilância Epidemiológica, Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

^f Titular de Pediatria, Universidade Federal das Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 12 de dezembro de 2012; aceito em 30 de janeiro de 2013

KEYWORDS

Influenza A H1N1
subtype;
Risk factors;
Respiratory
insufficiency;
Child

Abstract

Objective: The pandemic caused by influenza A(H1N1)pdm09 virus peaked between July and August of 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 during the winter months of 2011 and 2012 in Brazil, similar to seasonal influenza virus. Since infections due to pandemic influenza are still occurring, the present study aimed to investigate the risk factors for worse outcome in children.

Methods: A retrospective cohort study was performed by reviewing the charts of hospitalized patients younger than 14 years with reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) positive for influenza A(H1N1)pdm09 during the first pandemic wave in six Brazilian tertiary centers. Need for mechanical ventilation was defined as the severity of outcome; age, chronic diseases, bacterial and viral co-detection, chest radiograph findings, and use of oseltamivir were possible predictors.

DOI se refere ao artigo: <http://10.1016/j.jpmed.2013.01.010>

[☆] Como citar este artigo: Scotta MC, Mattiello R, Maróstica PJ, Jones MH, Martins LG, Fischer GB. Risk factors for need of mechanical ventilation in children with Influenza A(H1N1)pdm09. J Pediatr (Rio J). 2013;89:444-9.

* Autor para correspondência.

E-mail: marcelo.scotta@ufrgs.br (M.C. Scotta).

Results: In the present study, 120 patients were included. In a multivariate analysis, chronic diseases (prevalence ratio: 2.613, 95% CI: 1.267-5.386) and viral co-detection (prevalence ratio: 2.43, 95% CI: 1.203-4.905) were statistically associated with worse outcome ($p < 0.05$).

Conclusions: The presence of chronic diseases as predictors reinforces previous finding. Furthermore, viral co-detection was found to be a risk factor. Further studies are necessary to confirm this association.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

PALAVRAS-CHAVE

Influenza A subtipo H1N1;
Fatores de risco;
Insuficiência respiratória;
Criança

Fatores de risco para necessidade de ventilação mecânica em crianças com Influenza A(H1N1)pdm09

Resumo

Objetivo: A pandemia causada pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09 teve seu pico nos meses de julho e agosto de 2009, no Sul do Brasil, sendo a incidência mais alta em crianças e adultos jovens. No período pós-pandêmico, no Brasil, houve aumento de casos nos meses de inverno dos anos de 2011 e 2012, de forma semelhante ao vírus influenza sazonal. Como ainda estão ocorrendo infecções devido ao influenza pandêmico, nosso objetivo foi investigar fatores de risco para pior desfecho em crianças.

Métodos: Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo analisando as fichas de pacientes menores de 14 anos hospitalizados e com RT-PCR positiva para Influenza A(H1N1)pdm09 durante a primeira onda, em seis centros terciários brasileiros. Definimos a necessidade de ventilação mecânica como desfecho com gravidade e, como possíveis preditores, os fatores idade, doenças crônicas, codeteção bacteriana e viral, achados da radiografia do tórax e uso de oseltamivir.

Resultados: No presente estudo, foram incluídos 120 pacientes. Em uma análise multivariada, doenças crônicas (razão de prevalência: 2,613; intervalo de confiança de 95%: 1,267 a 5,386) e codeteção viral (razão de prevalência: 2,43; intervalo de confiança de 95%: 1,203 a 4,905) se associaram estatisticamente a um pior desfecho ($p < 0,05$).

Conclusões: A presença de doenças crônicas como preditores reforça evidências prévias. Além disso, verificamos que a codeteção viral é fator de risco. São necessários outros estudos para confirmar essa associação.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

Introdução

Nos meses de março e abril de 2009, os casos fatais de doença semelhante à influenza mostraram elevação no México e nos Estados Unidos. Causada por uma nova cepa do Influenza A(H1N1), surgiu rapidamente como nova pandemia de influenza, o que causou um número considerável de mortes por insuficiência respiratória em todo o mundo nos meses subsequentes.^{1,2} Ao entrarmos no período pós-pandêmico, em agosto de 2010, o vírus continuou a circular em muitos países. Em 2011, a Organização Mundial da Saúde padronizou o nome do novo vírus como Influenza A(H1N1)pdm09. No Brasil, durante o período pós-pandêmico, as infecções por este agente tem apresentado um padrão sazonal, principalmente nas regiões Sul e Sudeste, tendo causado, ainda, vários óbitos, principalmente nos meses de inverno.³ Embora, na maioria dos pacientes pediátricos, a doença seja assintomática ou leve, com uma evolução autolimitada, uma pequena proporção de pacientes morre primariamente por insuficiência respiratória.^{4,5} Muitos vírus respiratórios também apresentam sazonalidade nos meses de inverno, sendo difícil a distinção clínica entre o Influenza A(H1N1)pdm09 e outros vírus respiratórios, uma

vez que os sinais e sintomas não são específicos.⁶ Assim sendo, a incidência de casos definidos como doença semelhante à influenza é muito mais alta do que aquela real, associada a esse vírus.⁷ Dificultando ainda mais, o diagnóstico laboratorial do Influenza A(H1N1)pdm09 é problemático na maioria das situações, devido à falta de sensibilidade dos testes rápidos e da prova de imunofluorescência direta (IFD), que são os testes mais disponíveis.⁸ Na tentativa de melhor orientar as intervenções, foram conduzidos vários estudos em crianças com Influenza A(H1N1)pdm09, pesquisando fatores de risco de um pior desfecho, definido como admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica (VM) ou óbito.^{9,10} O achado mais consistente como preditor desses resultados foi a presença de uma ou mais doenças crônicas (DC), particularmente comprometimento neurológico.¹¹

Outros achados, como radiografia de tórax com infiltrado difuso na admissão, anemia e atraso para iniciar a terapia antiviral também têm sido mencionados, mas não foram encontrados de maneira uniforme.^{12,13} Essa combinação de fatores leva a dificuldades no tratamento dos casos suspeitos, já que muitos desses pacientes não estão realmente infectados pelo Influenza A(H1N1)pdm09, mas, com base

em achados clínicos e laboratoriais, não é possível descartar a infecção. Além disso, ainda não se conhece completamente os preditores de mau prognóstico em pacientes pediátricos, de modo que a maioria das crianças com doença semelhante à influenza corre o risco de desfecho desfavorável, tendo indicação para terapia antiviral.

Esses fatores podem explicar por que, durante a pandemia, as autoridades em saúde pública locais, no Brasil, recomendaram prioridade de tratamento antiviral para as crianças com menos de dois anos de idade e aquelas com DC e, em 2012, essas recomendações mudaram, sendo sugerido o tratamento para a maioria das crianças com síndrome gripal.¹⁴ Nesse contexto, acreditamos ser importante continuar a investigar fatores de risco para insuficiência respiratória para, assim, termos recomendações mais acuradas de vacinação e tratamento. Temos por objetivo identificar fatores de risco para necessidade de VM e descrever os óbitos ocorridos em crianças devido a infecções pelo Influenza A(H1N1)pdm09 durante a primeira onda pandêmica em Porto Alegre, no Sul do Brasil.

Métodos

Realizamos um estudo de coorte retrospectivo por meio da análise dos prontuários médicos de crianças internadas em seis centros pediátricos terciários em Porto Alegre, Brasil, durante a primeira onda pandêmica ocorrida em 2009, de 2 de julho a 15 de outubro. Porto Alegre é a capital estadual mais ao sul no Brasil, tendo uma população de 1,5 milhão de pessoas. Todas as internações pediátricas nessa capital ocorreram em algum dos seis hospitais incluídos no estudo. Foram incluídos todos os grupos socioeconômicos nessas seis instituições, sendo um hospital privado, dois parcialmente privados e três essencialmente públicos. Foram elegíveis todos os pacientes com menos de 14 anos de idade que tiveram infecção pelo Influenza A(H1N1)pdm09 confirmada laboratorialmente, por meio da reação em cadeia por polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR). As diretrizes locais recomendaram testes em todas as crianças internadas com síndrome gripal durante a pandemia. Excluímos aquelas cujos prontuários estavam incompletos para permitir coleta de dados dos possíveis preditores e desfechos listados adiante e aquelas cujos prontuários médicos não foram encontrados. Todos os nomes dos pacientes foram fornecidos pela Secretaria de Saúde do governo do Estado do Rio Grande do Sul, a divisão responsável pela vigilância ativa e exames para Influenza A(H1N1)pdm09. Todos os prontuários foram analisados pelo mesmo investigador. Definimos como desfecho principal a necessidade de VM invasiva ou não invasiva atribuída a Influenza A(H1N1)pdm09 e comparamos os possíveis preditores entre aqueles pacientes que precisaram ou não de VM. Nossas variáveis independentes investigadas como possíveis preditores para desfecho foram gênero, idade, DC, codeteccção bacteriana e viral durante a evolução clínica, início do oseltamivir antes e depois de 48 horas dos sinais e sintomas, anormalidades no laudo da radiografia de tórax na internação (infiltrado intersticial difuso, consolidação ou ambos). Consideramos “uso do oseltamivir” somente em pacientes que realmente receberam a medicação na dose correta por cinco dias. As doses corretas foram, para aqueles

com mais de um ano de idade, 75, 60, 45 e 30 miligramas (mg) duas vezes ao dia, para grupos de peso com mais de 40 kg, 23-40 kg, 15-23 kg e menos de 15 kg, respectivamente. Nas crianças com menos de um ano de idade, consideramos doses corretas 25, 20 e 12 mg duas vezes ao dia, para as idades de seis a onze, três a cinco e menos de três meses, respectivamente.¹⁵

Preferimos definir codeteccção bacteriana e viral e não coinfeccção porque nem sempre é possível estabelecer a ligação causal entre a detecção do patógeno e a doença. A codeteccção bacteriana foi definida como cultura positiva para um possível patógeno nas secreções respiratórias, sangue ou outro líquido estéril. Definiu-se codeteccção viral como o achado de um ou mais vírus diferentes, detectados nas amostras de secreções respiratórias e determinados por RT-PCR ou IFD. A IFD realizada pode detectar o vírus sincicial respiratório (VSR), parainfluenza 1 a 3, adenovírus e influenza A e B. Os exames foram realizados nos mesmos espécimes para RT-PCR na maioria das vezes ou, no máximo, com 48 horas de intervalo. Definiram-se doenças crônicas como a existência de um diagnóstico de patologias cardíacas e respiratórias crônicas, comprometimento neurológico, insuficiência renal crônica, neoplasia e imunossupressão com base no diagnóstico escrito em prontuários. Como objetivo secundário, também descrevemos os óbitos de nossos pacientes com detalhes, bem como o desempenho da IFD para Influenza A(H1N1)pdm09, comparada à RT-PCR. Com uma amostra de conveniência de 130 pacientes, esperando-se que 25% das crianças precisem de ventilação mecânica, podemos detectar um risco de 2,5 entre as variáveis preditoras e o desfecho. Os dados demográficos foram resumidos como média ou mediana e diferença interquartilica de acordo com sua distribuição. Foi usada regressão de Poisson com variância robusta para analisar as relações entre os desfechos principais (uso de ventilação mecânica) e as variáveis preditoras (gênero, idade, DC, presença de codeteccção viral, uso de oseltamivir, radiografia de tórax anormal).¹⁶ Foi usado um teste de Wald para avaliar a significância estatística. Inicialmente, todas as covariáveis que apresentaram $p < 0,10$ foram incluídas no modelo multivariado. A etapa seguinte foi a exclusão individual das covariáveis que apresentaram valores p críticos (valores que não foram significativos). Essa etapa foi repetida até que todas as variáveis que permaneceram no modelo apresentassem $p < 0,05$. Para análise estatística, o limite para rejeitar a hipótese nula foi definido como menor do que 5% ($p < 0,05$). Todas as análises foram realizadas usando-se SPSS v. 13 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Nosso estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa de todos os seis hospitais, que não solicitaram consentimento livre e esclarecido devido ao desenho retrospectivo do estudo. Garantiu-se o sigilo quanto à identidade dos pacientes.

Resultados

Analisamos os registros hospitalares de 136 crianças internadas com Influenza A(H1N1)pdm09 confirmado entre 2 de julho e 15 de outubro de 2009, em Porto Alegre. Durante esse período, os hospitais registraram 450 casos em potencial de Influenza A(H1N1)pdm09 em crianças com menos de 14 anos de idade. Destas, 437 foram testadas com RT-PCR,

Tabela 1 Características de 120 crianças hospitalizadas com Influenza A(H1N1)pdm09 durante a primeira onda pandêmica em Porto Alegre, Brasil, de 2 de julho a 15 de outubro de 2009

Características	Achados
<i>Gênero masculino, número, (%)</i>	71 (59)
<i>Idade (meses), mediana, (DIQ)</i>	17,5 (5-67)
<i>Doenças crônicas, (%)</i>	52 (43)
<i>Codeteccção viral, número, (%)</i>	16 (15,5)
<i>Tratamento com oseltamivir, número, (%)</i>	
Não foi feito	25 (21)
Em 48 horas após o início dos sinais e sintomas	15 (13)
Depois de 48 horas após o início dos sinais e sintomas	80 (67)
<i>Radiografia de tórax anormal</i>	99 (92,5)
<i>Tempo de hospitalização (dias), (DIQ)</i>	9 (5-19)
<i>Pacientes submetidos à VM, número, (%)</i>	29 (24)
<i>Dias com necessidade de VM, mediana, (DIQ)</i>	6 (3-10)
<i>Óbitos, número, (%)</i>	11 (9)

DIQ, diferença interquartilica; VM, ventilação mecânica.

apresentando 136 resultados positivos (31,1% dos examinados). Não foram encontrados os prontuários médicos de 16 crianças. A tabela 1 mostra as características demográficas dos 120 pacientes restantes. Dentre os pacientes, 13 eram do hospital privado, 45 dos hospitais mistos e 60 das duas instituições públicas. Setenta e um eram masculinos (59%), e a mediana da idade foi de 17,5 meses. Entre nossos 52 pacientes com DC, as doenças representadas e o número de pacientes foram, respectivamente, comprometimento neurológico (17), asma (10), lactentes com sibilância (7), lactentes pré-termo (cinco, e 2 com displasia broncopulmonar), doenças malignas recebendo quimioterapia (5), bronquiolite obliterante (2) e laringotraqueomalacia, asplenia, corticoterapia em dose imunossupressora (2 mg/kg/dia por mais de duas semanas), e síndrome do intestino curto e colostomia, um paciente cada. Ocorreu codeteccção bacteriana em oito pacientes (6,7%) e excluímos esse preditor do modelo por sua baixa prevalência. Também excluímos os hemogramas da análise, pois esses dados não estavam disponíveis em uma proporção substancial de pacientes na internação. Foi realizada IFD em 103 de nossas 120 crianças, e foi observada codeteccção viral em 16 desses 103 pacientes (15,5%).

Pacientes não testados com IFD tiveram uma proporção VM/não VM (cinco desses pacientes precisaram de VM) semelhante. Outros vírus encontrados e o número de detecções foram, respectivamente, VSR (12), Influenza B (2), adenovírus (2) e parainfluenza tipo 3 (2). Em dois pacientes, foram detectados mais de dois vírus. A detecção de Influenza A(H1N1)pdm09 com IFD foi obtida em 55,3% (57 pacientes) dos pacientes que realizaram o exame. Foram disponibilizados os laudos da radiografia de tórax para 107 pacientes. Todos os outros preditores não tinham dados faltantes. Foram internadas em unidade de terapia intensiva 45 crianças, 41 outras em enfermaria pediátrica, e 34 receberam somente atendimento no pronto-socorro. Foi necessária ventilação mecânica em 29 pacientes (24,2%), e 11 (9,1%) deles foram a óbito. Mostramos, nas tabelas 2 e 3, respectivamente, resultados das análises bivariada e multivariada para risco de ventilação mecânica.

DC (RP de 2,613; intervalo de confiança de 95%: 1,267 a 5,386; $p = 0,009$) e codeteccção viral (RP de 2,430; intervalo de confiança de 95%: 1,203 a 4,905; $p = 0,013$) se associaram estatisticamente a aumento do risco na análise multivariada. Na tabela 4 são mostrados detalhes de todos os óbitos pediátricos.

Discussão

Assim como apontado em estudos prévios, verificamos que a DC predispõe a um desfecho pior.^{10,11} Além disso, encontramos uma associação estatística entre codeteccção viral e necessidade de VM, achado este que, até onde sabemos, apenas um estudo prévio em crianças havia mostrado. Torres et al. encontraram codeteccção viral com VSR como preditor de óbito na análise multivariada em crianças internadas durante a primeira onda pandêmica na Argentina.¹⁷ Esper et al. também encontraram pior desfecho em uma amostra mista de adultos e crianças usando RT-PCR.¹⁸ Uma minoria de artigos sobre pacientes pediátricos menciona a prevalência de codeteccção viral, sugerindo que não sejam realizados testes de rotina para outros vírus na maior parte das situações.^{10,19-22} Embora alguns estudos com outros vírus, como o VSR, não mostrem pior prognóstico quando detectados dois ou mais vírus, acreditamos que a codeteccção de Influenza A(H1N1)pdm09 com outros vírus pode levar a uma lesão mais séria das vias respiratórias. Esta pode ser causada por resposta imune, já que Esper et al. mostraram que os títulos de influenza não se alteraram com a coinfeccção.^{18,23}

Tabela 2 Análise univariada da associação entre necessidade de ventilação mecânica e preditores em potencial

Preditores	Razão de prevalência	Intervalo de confiança de 95%	Valor de p
Gênero (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*
Codeteccção viral	2,239	1,111-4,510	0,024*
<i>Oseltamivir</i>			
Em 48 horas	0,360	0,100-1,295	0,118
Depois 48 horas	0,788	0,352-1,760	0,561
<i>Radiografia de tórax anormal</i>	2,864	0,737-11,123	0,129

* $p < 0,05$.

Tabela 3 Análise multivariada da associação entre necessidade de ventilação mecânica e preditores em potencial

Preditores	Razão de prevalência	Intervalo de confiança de 95%	Valor de p
Doenças crônicas	2,613	1,267-5,386	0,009*
Codeteccção viral	2,430	1,203-4,905	0,013*

*p < 0,05.

Tabela 4 Características de 11 crianças que morreram da infecção por Influenza A(H1N1)pdm09 em Porto Alegre, Brasil, de 2 de julho a 15 de outubro de 2009

Gênero	Idade	Doença crônica	Codeteccção viral	Oseltamivir*	Achados na radiografia do tórax na admissão
Feminino	9 anos	Leucemia linfocítica aguda	Não detectada	> 48 horas	Normal
Feminino	3 meses	Nenhuma	VSR	< 48 horas	IID/consolidação
Masculino	4 anos	Comprometimento neurológico	Não realizada	< 48 horas	IID/consolidação
Masculino	7 meses	Displasia broncopulmonar	Parainfluenza 3	Não	Normal
Masculino	5 meses	Leucemia mieloide aguda	Não detectada	> 48 horas	IID/consolidação
Masculino	2 anos	Histiocitose	Não detectada	Não	Consolidação
Masculino	1 mês	Displasia broncopulmonar	Não detectada	> 48 horas	IID
Masculino	9 anos	Comprometimento neurológico	Não detectada	> 48 horas	IID
Feminino	1 ano	Comprometimento neurológico	Não detectada	> 48 horas	IID
Masculino	11 anos	Comprometimento neurológico	Não detectada	> 48 horas	IID + Consolidação
Feminino	6 anos	Comprometimento neurológico	Não detectada	> 48 horas	Não disponibilizados

IDD, infiltrado intersticial difuso.

* Início do oseltamivir antes ou depois de 48 horas do início dos sinais e sintomas.

A sensibilidade limitada da IFD para a maioria dos vírus respiratórios é uma limitação de nosso estudo, bem como daquele desenvolvido por Torres et al., pois os testes para outros vírus foram realizados com IFD em ambos os estudos, e nossa prevalência de 15,5% pode ser subestimada.²⁴ Também tínhamos dados faltantes de 17 pacientes para esse preditor, o que, juntamente com a baixa sensibilidade da IFD para os vírus testados e a incapacidade desse exame de detectar outros prevalentes, como o rinovírus, poderia introduzir um viés em nossos resultados. Nosso próprio achado de 55,3% de detecção de Influenza A(H1N1)pdm09 com IFD, em comparação com a RT-PCR, destaca a baixa sensibilidade da IFD, embora a maioria dos estudos mostre sensibilidades mais altas do que a que encontramos.²⁴ Todavia, somente dois estudos em população pediátrica hospitalizada com Influenza A(H1N1)pdm09 durante a primeira onda pandêmica, na Argentina, relataram uma prevalência mais alta de codeteccção viral (19 e 25%).^{10,17} Outro estudo em pacientes ambulatoriais realizado em Recife, Brasil, mostrou 78% de codeteccção viral, mas a de outros vírus foi feita por Multiplex RT-PCR, o que poderia, pelo menos em parte, explicar a prevalência mais alta de codeteccção.²⁵ É interessante que ambos os estudos com prevalência mais alta de codeteccção do que o nosso também tenham sido realizados na América do Sul.

Também é importante destacar as características dos óbitos pediátricos em nossos pacientes, conforme mostrado na tabela 4, pois seguem um padrão semelhante de fatores de risco encontrados usando necessidade de VM como desfecho. Todos os pacientes, exceto um, tinham DC importante, reforçando a associação entre esse fator de risco e um pior prognóstico. O único paciente que não possuía tais condições tinha apenas três meses de idade, e apresentava codeteccção de VSR. Não encontramos associação do início precoce do oseltamivir com incidência mais baixa de complicações

respiratórias. Categorizamos esse possível preditor, em vez de usá-lo como variável contínua, principalmente devido à dificuldade que encontramos em definir precisamente, em dias, o começo dos sinais e sintomas, o que pode ter resultado em perda de poder estatístico. No entanto, há falta de evidências sobre a eficácia desse medicamento em prevenir complicações respiratórias graves na maioria dos estudos.²⁶ Vale observar que alguns autores sugeriram, usando modelos animais, que é necessário mais de um antiviral para a prevenção de complicações nas infecções por Influenza A(H1N1)pdm09.²⁷ Também não verificamos associação entre anormalidades nas radiografias do tórax e necessidade de VM, porém essa análise apresentava limitações sérias, porque só tivemos acesso aos laudos dos achados. Como nosso estudo é uma análise retrospectiva, ele apresenta várias limitações, como perda e falta de dados acurados, o que nos levou, por exemplo, a excluir os hemogramas da análise, além de todas as outras limitações já mencionadas. Não foi possível saber se nossos 16 pacientes não incluídos poderiam ter introduzido viés em nossos achados, uma vez que não pudemos acessar seus dados demográficos.

Todavia, acreditamos que nosso estudo seja relevante, por ser um dos primeiros a avaliar fatores de risco para complicações respiratórias em crianças brasileiras com infecções por Influenza A(H1N1)pdm09, uma vez que existem poucos artigos que avaliaram internações pediátricas durante a pandemia em nosso país.²⁸ Nossos achados destacam que todos os óbitos foram incluídos em indicações para tratamento antiviral pelas recomendações das autoridades em saúde pública locais durante a pandemia, reforçando que os grupos de alto risco em crianças são mais previsíveis do que nos adultos, nos quais mais de 30% dos óbitos geralmente ocorrem em pacientes sem um preditor identificável de desfecho pior.²⁹ Essa informação é muito útil para orientar futuras intervenções preventivas

e terapêuticas. Levantamos a hipótese de que codeteção viral possa ser um novo preditor de complicações identificado, embora sejam necessários mais estudos para confirmar essa associação, preferivelmente usando, uniformemente, técnicas mais sensíveis, como a RT-PCR.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos à Secretaria de Saúde do governo do Estado do Rio Grande do Sul por fornecer os nomes de pacientes com infecção confirmada. Também agradecemos a todas as instituições, por permitirem a coleta de dados.

Referências

- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360:2605-15.
- 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;361:680-9.
- Carneiro M, Bercini MA, da Silva Lara B, Schäffer Gregianini T, Aparecida Machado J, Carlosso Krummenauer E, et al. The influenza A/H1N1 pandemic in Southern Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:1235-7.
- 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:e11677.
- Miller E, Hoshler 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: 1100-8.
- de Oña Navarro M, Melón Garcia S, Alvarez-Argüelles M, Fernández-Verdugo A, Boga Riveiro JA. Infection by rhinovirus: similarity of clinical signs included in the case definition of influenza IA/H1N1. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:367-70.
- 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:e23514.
- 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;45:191-5.
- 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:S69-74.
- 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;362:45-55.
- Çiftçi E, Tuygun N, Özdemir H, Tezer H, Şensoy G, Devrim İ, 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;43:923-9.
- 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;79:459-66.
- 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;36:1015-22.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância de Saúde. Protocolo de Tratamento de Influenza - 2012. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. [updated Jul 2012; acessado 27 Oct 2012]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/protocolo_de_tratamento_influenza_ms_2012.pdf
- 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;3:229-36.
- 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.
- 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:e78-83.
- Esper FP, Spahlinger T, Zhou L. Rate and influence of respiratory virus co-infection on pandemic (H1N1) influenza disease. *J Infect.* 2011;63:260-6.
- Bagdure D, Curtis DJ, Dobyns 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:e15173.
- Gentile A, Bakir J, Russ C, Ruvinsky S, Ensinn 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;109:198-203.
- 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: e1450-8.
- Okada T, Morozumi M, Matsubara K, Komiya 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;17:238-45.
- De Paulis M, Gilio AE, Ferraro AA, Ferronato AE, do Sacramento PR, Botosso VF, et al. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87:307-13.
- 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;17:1900-6.
- Fawcner-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;31:653-5.
- 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.
- Nguyen JT, Smeed 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: e31006.
- Marcos AC, Pelissoni FD, Cunegundes KS, Abramczyk ML, Bellei NC, Sanches NA, et al. Pediatric hospital admissions from influenza A (H1N1) in Brazil: effects of the 2010 vaccination campaign. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67:1215-8.
- Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 2010;362:1708-19.