

PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE INFECÇÃO POR INFLUENZA EM CRIANÇAS EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERÊNCIA DO DISTRITO FEDERAL

EPIDEMIOLOGICAL CLINICAL PROFILE OF CASES OF INFLUENZA INFECTION IN CHILDREN IN A PEDIATRIC HOSPITAL OF REFERENCE IN THE FEDERAL DISTRICT

Autores: Nathália Girardi Nagib¹; Marcela Santos Correa da Costa¹

1. Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB/ DF

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus Influenza é uma doença aguda que acomete o sistema respiratório, com elevado grau de transmissão. Os sinais e sintomas são habitualmente de aparecimento súbito, e se caracterizam por rinorréia, dor de garganta, disфонia e tosse. Em pacientes pediátricos a doença pode apresentar-se desde uma forma subclínica até uma doença complicada. Pacientes portadores de comorbidades, idosos e crianças abaixo de 5 anos podem se beneficiar da terapia antiviral com Oseltamivir. **Objetivos:** avaliar o perfil clínico epidemiológico dos casos confirmados de síndrome gripal e síndrome da angustia respiratória grave por vírus influenza, em pacientes internados no Hospital Materno-Infantil de Brasília, no período de janeiro de 2015 a agosto de 2019, conhecendo assim os desfechos dos casos, faixa etária mais acometida, principais sintomas, e uso do antiviral. **Material e método:** Estudo observacional, descritivo e retrospectivo, com análise de dados de prontuário eletrônico dos casos confirmados pela vigilância epidemiológica, de infecção pelo vírus Influenza, por meio de painel viral no Hospital Materno Infantil de Brasília entre Janeiro de 2015 a Agosto de 2019 (56 meses). As Variáveis avaliadas foram tabeladas em planilha de Word Excel®, e suas associações estudadas a partir do teste de Qui-quadrado de independência. **Resultados:** Os lactentes do sexo masculino corresponderam a maioria da amostra, apresentando uma média de tempo de internação de 12,5 dias. A internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e o uso de ventilação mecânica foram necessárias para mais da metade dos pacientes. O Oseltamivir foi iniciado com uma média de 19,7 horas da admissão e esteve no tratamento dos casos mais graves. Os três óbitos foram causados pelo subtipo H1N1. **Conclusão:** No estudo, os 3 subtipos virais tiveram evolução para gravidade semelhante, porém os óbitos foram todos associados apenas relacionado a infecção por H1N1. A maioria dos pacientes críticos recebeu tratamento com Oseltamivir.

Palavras-chave: Influenza. Gripe. Insuficiência Respiratória. H1N1. Oseltamivir.

ABSTRACT

Introduction: Influenza virus infection is an acute disease that affects the respiratory system, with a high degree of transmission. Signs and symptoms are usually sudden onset, and are characterized by rhinorrhea, sore throat, dysphonia and cough. In pediatric patients the disease can present from a subclinical form to a complicated disease. Patients with comorbidities, the elderly, and children under 5 years of age may benefit from antiviral therapy with Oseltamivir.

Objectives: To evaluate the clinical epidemiological profile of confirmed cases of influenza and severe respiratory distress syndrome caused by influenza viruses in patients admitted to the Maternal and Child Hospital of Brasilia, from January 2015 to August 2019. Knowing the outcomes of cases, age group most affected, main symptoms, and antiviral use. **Material and**

method: Observational, descriptive and retrospective study with analysis of electronic medical record data of cases confirmed by epidemiological surveillance of influenza virus infection through viral panel at the Maternal Infant Hospital of Brasilia from January 2015 to August 2019 (56 months). Variables evaluated were tabulated in a Word Excel® spreadsheet, and their associations were studied using the chi-square test of independence. **Results:** The male infants corresponded to the majority of the sample, with an average length of stay of 12.5 days. ICU admission and mechanical ventilation were required for more than half of the patients. Oseltamivir was started at an average of 19.7 hours of admission and was in the treatment of the most severe cases. The three deaths were caused by the H1N1 subtype. **Conclusion:** In the study, the 3 viral subtypes evolved to similar severity, but the deaths were all associated only with H1N1 infection. Most critically ill patients received treatment with Oseltamivir.

Key words: Influenza. The Flu. Respiratory failure. H1N1. Oseltamivir.

INTRODUÇÃO

A gripe, ou infecção pelo vírus Influenza, é uma doença aguda que acomete o sistema respiratório, com elevado grau de transmissão. A doença se apresenta com febre, sinais de comprometimento de vias aéreas superiores e pelo menos um sinal de comprometimento sistêmico. Os sinais e sintomas são habitualmente de aparecimento súbito, e se caracterizam por rinorréia, dor de garganta, disfonia e tosse.

Alguns casos podem evoluir com complicações, como: pneumonia bacteriana, sinusite, otite, desidratação, agravamento de doenças crônicas e insuficiência respiratória.^{1,6,10}

Os vírus Influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae*, gênero *Influenzavirus*. A subdivisão em tipos A, B, C e D, baseia-se nas diferenças antigênicas da nucleoproteína (NP) e da proteína de matriz (M1). São vírus envelopados, cujo genoma é constituído de segmentos de RNA

de fita simples, com alta taxa de mutação das proteínas de superfície viral, a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA). Existem diferenças significativas entre os 3 tipos de vírus, no que concerne organização genética, estrutura proteica, hospedeiro, além das características clínicas e epidemiológicas.⁸

Os subtipos de vírus influenza A são divididos de acordo com as diferenças destas glicoproteínas. Os vírus adaptados ao homem, que circularam nos últimos anos, contêm 3 diferentes hemaglutininas (H1, H2 e H3) e 2 neuraminidasas (N1 e N2). Os vírus influenza do tipo B não são divididos em subtipos, porém existem 2 linhagens distintas do vírus co-circulando em humanos: Yagamata e Victoria. Influenza C e D geralmente estão associados a infecções muito leves ou assintomáticas em humanos.⁸

A transmissão se dá de pessoa a pessoa, por gotículas ou contato direto com objetos contaminados com secreções nasofaríngeas. O período de incubação é de 1 a 3 dias, sendo característico o adoecimento de várias pessoas ao mesmo tempo, especialmente em famílias onde há crianças em idade escolar. O vírus influenza anualmente é causa significativa de doença e óbitos. O potencial pandêmico faz com que a influenza seja destaque entre as doenças infecciosas.¹⁹

A epidemiologia do vírus influenza no Brasil é atualmente bem conhecida nas regiões Sul e Sudeste onde a sazonalidade está bem caracterizada ocorrendo nos meses de outono e inverno.¹⁹

O diagnóstico clínico é caracterizado por sinais e sintomas não específicos que abrangem diversas afecções virais e bacterianas, dificultando a acurácia

diagnóstica, principalmente em crianças mais jovens. Em pacientes pediátricos a doença pode apresentar-se desde uma forma subclínica até uma doença complicada. Nos primeiros meses de vida até cerca de 5 anos de idade, pode ocorrer um quadro de envolvimento do trato respiratório inferior, laringite e até simular uma sepse de origem bacteriana. A afecção é normalmente mais grave nestes pacientes, em decorrência da imunidade ainda deficiente e do pequeno calibre das vias aéreas.^{3,7,13}

A confirmação laboratorial da infecção é feita por método PCR obtidas através de amostras de secreção nasofaríngea, por swab nasal e devem ser obtidas preferencialmente durante as primeiras 72 horas de sintomas, pois a quantidade de vírus eliminada após este período é menor.⁷

Pacientes portadores de comorbidades, idosos e crianças abaixo de 5 anos podem se beneficiar da terapia antiviral. O Oseltamivir inibe a molécula de neuraminidase, presente na superfície dos vírus influenza A e B, indispensável para a liberação dos vírus recém-formados das células infectadas. Essa medicação é aprovada para tratamento e profilaxia em crianças acima de um ano de idade. Ele reduz a duração da doença em aproximadamente 1 ou 2 dias, quando usado nas primeiras 48 horas do quadro. O início precoce do tratamento é decisivo para sua eficácia.^{4,7,12,14}

A principal prevenção contra a infecção por influenza atualmente é a vacinação, que é capaz de promover imunidade durante o período de circulação sazonal, reduzindo o agravamento da doença. É recomendada vacinação anual, para os grupos-alvos definidos pelo Ministério da Saúde, mesmo que já tenham

recebido a vacina na temporada anterior, pois a cada ano observa-se outras mutações virais e diminuição dos anticorpos gerados na vacinação do ano anterior.^{1,4}

Atualmente, no Distrito Federal (DF) existem seis unidades sentinelas de Síndrome da Angústica Respiratória Aguda Grave (SRAG), e o Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), é uma delas. Nestas unidades todos os casos de SRAG internados em UTI devem ser notificados e ter amostra coletada para diagnóstico laboratorial, além de realização de coleta de no mínimo 5 amostras de pacientes com síndrome gripal por semana no pronto socorro. As notificações de SRAG e Síndrome Gripal (SG) são encaminhadas ao SIVEP-Gripe e SINAN Influenza Web, que emitem boletins epidemiológicos semanais.²¹

O presente trabalho objetiva avaliar o perfil clínico epidemiológico dos casos confirmados de síndrome gripal e síndrome da angústia respiratória grave por vírus influenza, em pacientes internados no Hospital Materno-Infantil de Brasília, no período de janeiro de 2015 a agosto de 2019. Conhecendo assim os desfechos dos casos, faixa etária mais acometida, principais sintomas, e uso do antiviral. Além de informar a importância das ações da vigilância epidemiológica do DF, no que diz respeito à informação, prevenção e notificação dos casos.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, realizado através de análise de dados de prontuário eletrônico pelo sistema TrackCare, dos casos confirmados pela vigilância epidemiológica, de infecção pelo

vírus Influenza, por meio de painel viral, no Hospital Materno Infantil de Brasília entre Janeiro de 2015 a Agosto de 2019 (56 meses).

Foram coletados os seguintes dados epidemiológicos: idade, gênero, sintomas, existência de comorbidades, tempo de internação, necessidade de suporte ventilatório, internação em Unidade de Terapia Intensiva, desfecho (cura e óbito), além do uso do Oseltamivir. Os dados coletados foram organizados através de uma planilha da ferramenta Google Drive® (anexo 1), e digitalizados em uma planilha de Word Excel®.

Critérios de inclusão:

- Pacientes com até 13 anos de idade, por ser essa a faixa etária atendida no Hospital Materno-Infantil de Brasília.
- Diagnóstico confirmado de infecção pelo vírus influenza, por meio de painel viral, colhido pela vigilância epidemiológica do Hospital Materno Infantil de Brasília.

Critérios de Exclusão:

- Prontuários incompletos com relação aos dados a serem coletados.
- Pacientes com mais de 13 anos de idade.

A análise estatística utilizada para avaliar associações entre as variáveis estudadas a partir dos dados da amostra pautou-se no teste de Qui-quadrado de independência via simulações de Monte Carlo. Considerou-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$), para os testes realizados para um nível de confiança de 95%. A partir desta análise foi permitido correlacionar variáveis: “uso do Oseltamivir” x “internação em UTI”, e “uso do Oseltamivir” x “suporte ventilatório”.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, pelo parecer consubstanciado número: 18094619.0.0000.5553, na data 21 de setembro de 2019.

RESULTADOS

O número de casos de infecção pelo vírus influenza obtidos na vigilância epidemiológica do Hospital Materno Infantil de Brasília, no período descrito, foi de 55 pacientes; sendo, 63,7% (n 35) do sexo masculino, e 36,3% (n 20) do sexo feminino.

Os lactentes, entre 29 dias e 24 meses de vida, representam a maioria dos casos da amostra analisada, totalizando 78,1% (n 43); seguidos dos escolares 9% (n 5), e pré-púberes, entre 10 e 13 anos, 7,2% (n 4). Os recém-nascidos representam 3,6% (n2), e os pré-escolares 1,8% (n1). (Tabela1).

As comorbidades estão presentes em 23,6% (n13) dos pacientes. Dentre elas, neuropatias (n5), pneumopatias (n5), sendo, displasia broncopulmonar e asma. Seguidas de cardiopatias (n4). Outras como síndrome genética rara, e prematuridade também constituíram o número de casos. Três pacientes apresentaram mais de uma comorbidade. (Figura 1).

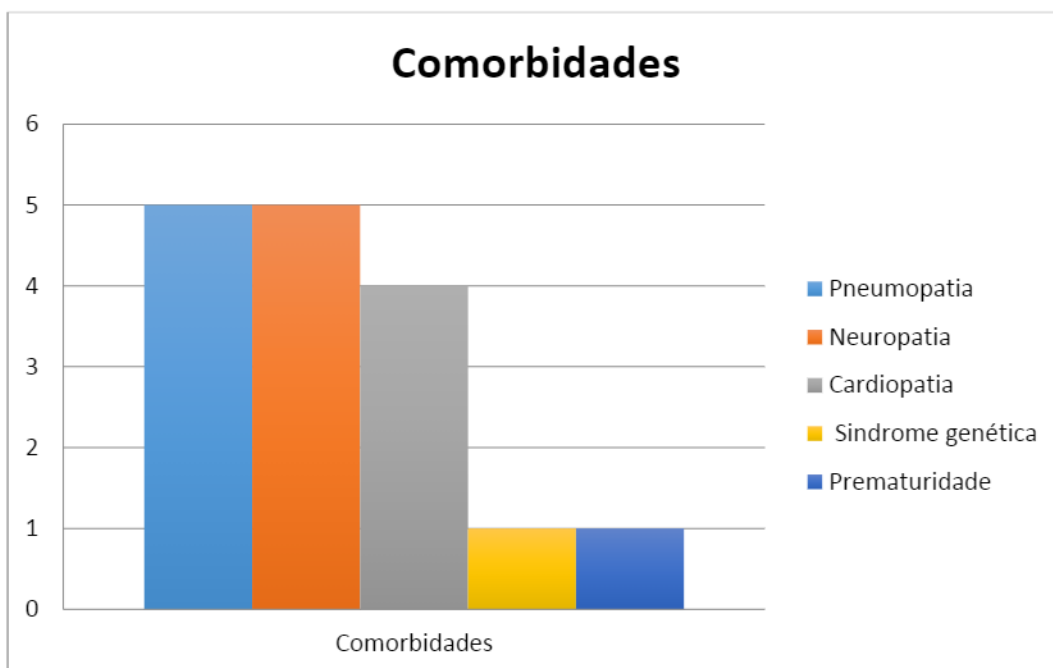


Figura 1. Número de casos de comorbidades referentes ao n total de pacientes.

A média de tempo de internação por síndrome gripal ou síndrome da angústia respiratória grave entre os pacientes analisados foi de 12,5 dias.

No que diz respeito aos sintomas avaliados pela ficha de notificação compulsória, a tosse está presente em 100% dos casos, seguida da febre, presente em 98,1% (n 54) e da dispneia 96,3% (n53). Um sintoma muito relevante também é a

queda de saturação abaixo de 95%, correspondendo a 83,6% (n 46). A odinofagia foi menos frequente, correspondendo respectivamente a 43,6% (n24). (Tabela 1).

Dos casos analisados, 52,7% (n29) necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva, enquanto 47,3% (n26) permaneceram internados no pronto socorro ou enfermarias. O uso da suplementação de

oxigênio foi necessário em 100% dos pacientes, e destes, 50,9% (n28), necessitaram de ventilação mecânica. (Tabela 1).

Em relação aos desfechos dos casos de síndrome gripal e síndrome da angustia respiratória grave pelo vírus influenza, a maioria 94,5% (n 52) evoluiu para cura, e a taxa de óbitos foi de 5,5% (n 3). (Tabela 1).

	INFLU A			INFLU B	
	H1N1 N(33)	H3N2 N(15)	Sazonal N(3)	N(4)	N(55)
Total					
<i>Sexo</i>	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
<i>Masculino</i>	22 (66,6)	8 (53,3)	3 (100)	2 (50)	35 (63,7)
<i>Feminino</i>	11 (33,3)	7 (46,7)	0 (0)	2 (50)	20 (36,3)
<i>Idade</i>					
<i>0-28 d</i>	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,6)
<i>29 d-24 m</i>	25 (75,7)	13 (86,6)	2 (66,7)	3 (75)	43 (78,1)
<i>2 a-6 a</i>	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,8)
<i>6 a-10 a</i>	2 (6)	1 (6,7)	1 (33,3)	1 (25)	5 (9)
<i>10 a-13 a</i>	3 (9)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	4 (7,2)
<i>Sintomas</i>					
<i>Febre</i>	32 (96,9)	15 (100)	3 (100)	4 (100)	54 (98,1)
<i>Tosse</i>	33 (100)	15 (100)	3 (100)	4 (100)	55 (100)
<i>Dispnéia</i>	32 (96,9)	14 (93,3)	3 (100)	4 (100)	53 (96,3)
<i>Sat<95%</i>	30 (90,9)	12 (80)	2 (66,6)	2 (50)	46 (83,6)
<i>Odinofagia</i>	11 (33,3)	10 (66,6)	0 (0)	3 (75)	24 (43,6)
<i>UTI</i>					
<i>Sim</i>	17 (51,5)	9 (60)	2 (66,6)	1 (25)	29 (52,7)
<i>Não</i>	16 (48,5)	6 (40)	1 (33,4)	3 (75)	26 (47,3)
<i>Suporte ventilatório</i>					
<i>VNI</i>	16 (48,5)	7 (46,6)	1 (33,4)	3 (75)	27 (49,1)
<i>VI</i>	17 (51,5)	8 (53,4)	2 (66,6)	1 (25)	28 (50,9)
<i>Desfecho</i>					
<i>Cura</i>	31 (91)	15 (100)	3 (100)	4 (100)	52 (94,5)
<i>Óbito</i>	3 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5,5)

Tabela 1- Características clínico-laboratoriais dos 55 pacientes internados no Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), entre janeiro de 2015 e agosto de 2019.

Os vírus influenza identificados pelo painel viral por método PCR foram também analisados, além de casos de coinfeção. Nas amostras, o vírus mais encontrado foi o influenza A H1N1 (60%), seguido do

influenza A H3N2 (27,2%), e influenza A sazonal não subtípável (5,4%). O Influenza B foi responsável por 7,2% dos casos (n 4). (Figura 2).

Prevalência do vírus influenza de Janeiro de 2015 a Agosto de 2019

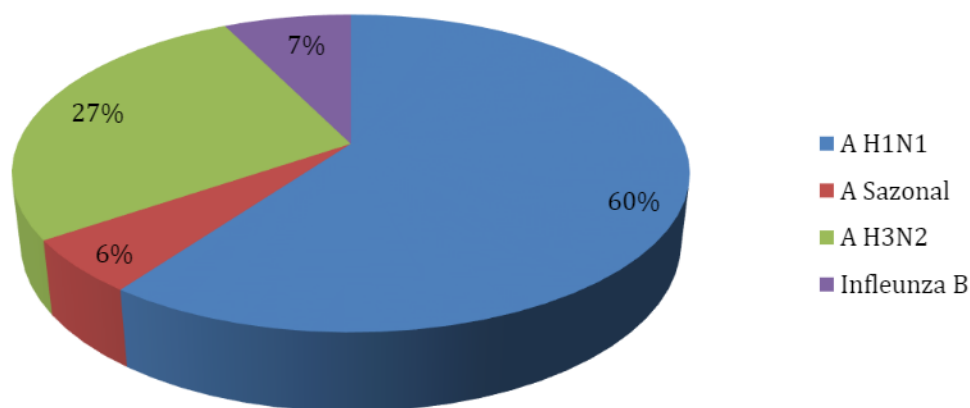


Figura 2- Prevalência dos subtipos de vírus influenza identificados por método PCR, nos pacientes internados no HMIB, de janeiro de 2015 a agosto de 2019.

Ao longo dos 56 meses analisados, foram encontrados 6 casos de coinfeção por outros vírus respiratórios, sendo 3 casos com Vírus Sincicial Respiratório, 1 com Parainfluenza 3, outro com Parainfluenza 1, e outro caso com Adenovírus.

O uso do Oseltamivir como terapia antiviral na SRAG, esteve presente em 58,1% (n32). A média de tempo de início do tratamento foi de 19,7 horas desde a admissão.

Usou Oseltamivir	N (%)
SIM	32 (58,1)
NÃO	23(41,9)

Tabela 2- Uso do oseltamivir na amostra analisada.

A relação entre uso de Oseltamivir e necessidade de UTI, foi estatisticamente significativa, pois o p-valor obtido (0,000002), foi menor do que o α estabelecido (0,05). Assim, as duas variáveis estão associadas e, analisando a tabela 3, nota-se que o risco de ir para a UTI para os pacientes que tomam a medicação é 5,42 vezes o daqueles que não receberam tratamento.

Fez uso de Oseltamivir?	Necessitou de UTI?		Total
	Não	Sim	
Não	20	3	23
Sim	6	26	32
Total	26	29	55

Tabela 3- Relação entre uso de Oseltamivir e necessidade de UTI

Qui-quadrado	22,31
p-valor	0,000002

Quadro 1: Estatística do teste e p-valor

Outra variável analisada ao uso do Oseltamivir, foi a necessidade de ventilação invasiva. Esta relação foi estatisticamente significativa, pois o p-valor obtido (0,009), foi menor do que o α estabelecido (0,05). Analisando a tabela 4, nota-se que o risco de usar ventilação mecânica, entre os pacientes que receberam Oseltamivir é 2,52 vezes maior, daqueles que não tomaram a medicação.

Fez uso de Oseltamivir?	Suporte ventilatório		Total
	VI	VNI	
Não	6	17	23
Sim	21	11	32
Total	27	28	55

Tabela 2: Uso de Oseltamivir e suporte ventilatório

Qui-quadrado	6,86
p-valor	0,009

Quadro 2: Estatística do teste e p-valor

DISCUSSÃO

Em relação ao perfil epidemiológico dos pacientes analisados, a maioria das crianças acometidas pela infecção pelo vírus influenza foi do sexo masculino, e a idade mais prevalente foi entre 29 dias de vida e 24 meses. Este mesmo padrão está de acordo com dados da literatura médica, sobre infecções por influenza na população pediátrica.^{5,9,12,16,18}

No que diz respeito aos sintomas, a tosse, febre e taquidispnéia foram os mais prevalentes. Dados semelhantes foram encontrados em um estudo americano, sobre a pandemia de influenza em 2009-2010, onde os sintomas principais incluíram febre (79%), tosse (73%) e dispneia (54%). Estes sintomas estão presentes em grande parte das infecções respiratórias, causadas por vírus e bactérias, o que dificulta o diagnóstico da gripe por influenza; reforçando a necessidade imponente da coleta de secreção de nasofaringe para análise laboratorial e controle epidemiológico.¹⁵

A internação em UTI foi necessária em mais da metade dos pacientes (52,7%), e o uso do suporte ventilatório invasivo esteve presente em 50,9% dos casos. No estudo de Scotta & Col.; sobre os fatores de risco para necessidade de ventilação mecânica em crianças com infecção por H1N1, os dados foram diferentes, onde a necessidade de UTI esteve presente em 33%, o suporte ventilatório invasivo foi

usado por apenas 24,2%, mas em compensação, a taxa de óbito foi maior comparada ao nosso estudo, de 9,1%.¹¹

Dos 13 pacientes portadores de comorbidades, 11 foram admitidos em UTI. Entre estes, três eram portadores de asma, e apresentaram exacerbação de sua doença de base, com necessidade de ventilação invasiva; o que corrobora o dado encontrado no estudo de Angela & Col, onde o diagnóstico preexistente de asma foi significativamente associado ao risco de admissão na UTI.¹⁸

O tratamento com Oseltamivir no HMIB foi instituído para 58,1% dos casos confirmados da infecção, com uma média de início de 19,7 horas da admissão. Seu uso é indicado pelo Ministério da Saúde em todos os pacientes com SRAG, ou síndrome gripal com fatores de risco para complicações. Deve ser iniciado o mais precocemente possível a fim de reduzir a duração dos sintomas, e ocorrência de complicações. Não se deve aguardar a coleta ou o resultado de exames para iniciar tratamento.⁴

Uma revisão bibliográfica realizada pela Cochrane em 2014 sobre o uso do Oseltamivir, encontrou efeito na redução da duração da doença, em crianças saudáveis, em média de 29 horas; este resultado não foi observado em crianças portadoras de asma. Em relação às complicações relacionadas à doença, a revisão não encontrou efeito significativo dos inibidores da neuraminidase sobre a redução de hospitalizações, pneumonia, bronquite, otite média e sinusite.^{2,17,20}

Na análise dos dados da amostra, o uso do Oseltamivir esteve relacionado ao maior risco de necessidade de internação em UTI e uso de ventilação mecânica. O

que pode justificar este resultado, é que o tratamento foi instituído para a maioria 89,6% (n26) das crianças que foram internadas na UTI (n29), mesmo após 48 horas após o início dos sintomas, e alguns casos após evolução para insuficiência respiratória aguda. E a maioria destes pacientes (95,5%) estiveram em ventilação mecânica.

O tratamento com os inibidores da neuraminidase, apesar de evidência sobre sua eficácia, limitada, continua a ser recomendado pela Academia Americana de Pediatria, Committe on Infetious Diseases (CDC), e Infectious Diseases Society of America (ISDA), para casos de doença complicada ou progressiva independentemente se o inicio da doença ultrapassa 48 horas. O início precoce do tratamento proporciona melhores respostas clínicas, contudo, se instituído após esse período para pacientes com doença grave pode oferecer benefício, e deve ser oferecido.⁷

No que diz respeito aos desfechos, houve três óbitos. Destes, um, era um paciente previamente hígido, que adquiriu infecção por influenza nosocomial. Os outros dois casos foram pacientes portadores de comorbidades prévias, ambos neuropatas. Nos casos de óbitos, o vírus identificado no painel viral foi o Influenza A H1N1, sem presença de coinfeção viral; todos receberam tratamento antiviral com Oseltamivir. Em um estudo semelhante, Angela Gentile & Col., mostrou que a presença de doença subjacente foi associada a maior letalidade, sendo a doença neurológica a de maior risco.¹⁸

O perfil de vírus encontrado no presente estudo foi comparado ao perfil de um estudo epidemiológico sobre infecções por influenza A e B em crianças, realizado

na Europa entre 2010-2016. De 271 casos, 79% apresentaram resultado positivo para o vírus da gripe A e 21% para a gripe B. Entre os subtipos, H1N1 correspondeu a 57,8%, e H3N2 13,1%. Os casos mais graves com necessidade de UTI tiveram maior prevalência do H1N1, e os 3 óbitos ocorridos também estavam infectados pelo mesmo subtipo.⁵ No HMIB, dos casos mais graves com necessidade de internação em UTI, a proporção de número de casos foi semelhante entre os vírus H1N1 (51,5%) e H3N2 (60%), seguido do Influenza B (40%). Este perfil semelhante é identificado em relação ao uso de ventilação mecânica, sendo necessária em 51,5% de infecção causadas por H1N1 e, 53,4% dos casos de H3N2.

A coinfeção viral esteve presente em 6 casos, dos 55 pacientes com infecção por influenza no período avaliado. Destes, a metade se apresentou de forma grave, com internação em UTI.

CONCLUSÃO

No estudo realizado houve maior prevalência dos casos infectados pelo subtipo H1N1, sendo que proporcionalmente os 3 subtipos virais tiveram evolução para gravidade semelhante, porém os óbitos foram todos associados a infecção por H1N1.

O HMIB fez uso de Oseltamivir abaixo do esperado conforme recomendação do Ministério da Saúde, apesar de que a maioria dos pacientes críticos recebeu tratamento. Seu uso precoce é documentado para a diminuição de tempo de doença; além da recomendação de uso em doença grave e progressiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. A. Flávia. Et al. Consenso para o Tratamento e Profilaxia da Influenza (Gripe) no Brasil. Sociedade Brasileira de Pediatria. (2018).
2. Luna, E., Gattás, V. and Campos, S. (2014). Efetividade da estratégia brasileira de vacinação contra influenza: uma revisão sistemática. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 23(3), pp.559-576.
3. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017-2018 (2018). *Pediatrics*, 142(4), p.e20182367.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2017 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018.
5. Jané, M., Vidal, M., Soldevila, N., Romero, A., Martínez, A., Torner, N., Godoy, P., Launes, C., Rius, C., Marcos, M. and Dominguez, A. (2019). Epidemiological and clinical characteristics of children hospitalized due to influenza A and B in the south of Europe, 2010–2016. *Scientific Reports*, 9(1).
6. Lenzi, L., Mello, Â., Silva, L., Grochocki, M. and Pontarolo, R. (2012). Manifestações clínicas, desfechos e fatores prognósticos da influenza pandêmica A (H1N1) de 2009 em crianças. *Revista Paulista de Pediatria*, 30(3), pp.346-352.
7. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2019–2020. (2019). *Pediatrics*, 144(4), p.e20192478.
8. Krammer, F., Smith, G., Fouchier, R., Peiris, M., Kedzierska, K., Doherty, P., Palese, P., Shaw, M., Treanor, J., Webster, R. and García-Sastre, A. (2018). Influenza. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1).
9. Mancinelli, L., Onori, M., Concato, C., Sorge, R., Chiavelli, S., Coltella, L., Raucci, U., Reale, A., Menichella, D. and Russo, C. (2015). Clinical features of children hospitalized with influenza A and B infections during the 2012–

- 2013 influenza season in Italy. *BMC Infectious Diseases*, 16(1).
10. Giamberardin, H., Homsani, S., Bricks, L., Pacheco, A., Guedes, M., Debur, M. and Raboni, S. (2016). Clinical and epidemiological features of respiratory virus infections in preschool children over two consecutive influenza seasons in southern Brazil. *Journal of Medical Virology*, 88(8), pp.1325-1333.
 11. Scotta, M., Mattiello, R., Marostica, P., Jones, M., Martins, L. and Fischer, G. (2013). Risk factors for need of mechanical ventilation in children with Influenza A(H1N1)pdm09. *Jornal de Pediatria*, 89(5), pp.444-449.
 12. Magalhães Joana, Pinho Liliana, Mendes Catarina, Dias Andreia, Zilhão Carla, Garrido Cristina et al . Infecção por H1N1 num Serviço de Pediatria. *Nascer e Crescer* [Internet]. 2012 [citado 2020 Jan 20]; 21(1): 8-12.
 13. Fawkner-Corbett, D., Duarte, M., Rose, K., Fonceca, A., Bezerra, P., Hopkins, M., Britto, M., Cuevas, L., Correia, J. and McNamara, P. (2012). The Impact of the H1n1 Influenza Pandemic on Clinical Presentations and Viral Epidemiology of Acute Respiratory Infection in Preschool Children in Brazil. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(6), pp.653-655.
 14. Uyeki, T. (2018). Oseltamivir Treatment of Influenza in Children. *Clinical Infectious Diseases*, 66(10), pp.1501-1503.
 15. Randolph, A., Vaughn, F., Sullivan, R., Rubinson, L., Thompson, B., Yoon, G., Smoot, E., Rice, T., Loftis, L., Helfaer, M., Doctor, A., Paden, M., Flori, H., Babbitt, C., Graciano, A., Gedeit, R., Sanders, R., Giuliano, J., Zimmerman, J. and Uyeki, T. (2011). Critically Ill Children During the 2009-2010 Influenza Pandemic in the United States. *PEDIATRICS*, 128(6), pp.e1450-e1458.
 16. Libster, R., Bugna, J., Coviello, S., Hijano, D., Dunaiewsky, M., Reynoso, N., Cavalieri, M., Guglielmo, M., Areso, M., Gilligan, T., Santucho, F., Cabral, G., Gregorio, G., Moreno, R., Lutz, M., Panigasi, A., Saligari, L., Caballero, M., Egües Almeida, R., Gutierrez Meyer, M., Neder, M., Davenport, M., Del Valle, M., Santidrian, V., Mosca, G., Garcia Domínguez, M., Alvarez, L., Landa, P., Pota, A., Boloñati, N., Dalamon, R., Sanchez Mercol, V., Espinoza, M., Peuchot, J., Karolinski, A., Bruno, M., Borsa, A., Ferrero, F., Bonina, A., Ramonet, M., Albano, L., Luedicke, N., Alterman, E., Savy, V., Baumeister, E., Chappell, J., Edwards, K., Melendi, G. and Polack, F. (2010). Pediatric Hospitalizations Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) in Argentina. *New England Journal of Medicine*, 362(1), pp.45-55.
 17. Kmietowicz, Z. (2017). WHO downgrades oseltamivir on drugs list after reviewing evidence. *BMJ*, p.j2841.
 18. Gentile, A, Et Al. 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. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):198-203 / 198
 19. Costa, L. and Merchan-Hamann, E. (2016). Pandemias de influenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização dos cenários. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 7(1), pp.11-25.
 20. Jefferson, T., Jones, M., Doshi, P., Del Mar, C., Hama, R., Thompson, M., Spencer, E., Onakpoya, I., Mahtani, K., Nunan, D., Howick, J. and Heneghan, C. (2014). Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
 21. Silva E. T. Et Al. Influenza no Distrito Federal: operacionalização do sistema de vigilância e análise da situação epidemiológica. *Com. Ciências Saúde*. 2016; 27(2):139-150

