




## Influenza A (H1N1): controle de surto em unidade de diálise e desfechos clínicos da infecção em pacientes em hemodiálise crônica


Influenza A (H1N1): outbreak management in a dialysis unit and clinical outcomes of infection in chronic hemodialysis patients


### Autores

Carlucci Gualberto Ventura<sup>1</sup> 

Felício Lopes Roque<sup>1</sup> 

Itanilton Queiroz de Sousa<sup>1</sup> 

Renata Desordi Lobo<sup>2</sup> 

Claudio Luders<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Sírio-Libanês, Centro de Nefrologia e Diálise, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital Sírio-Libanês, Controle de Doenças Infecciosas, São Paulo, SP, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** Pacientes em hemodiálise (HD) crônica apresentam risco elevado para infecções. O presente estudo descreve os desfechos clínicos de pacientes em HD crônica com infecção pelo vírus influenza A (H1N1) e as estratégias adotadas para controlar um surto de influenza A numa unidade de diálise. **Métodos:** Doze (19,4%) de 62 pacientes em HD crônica e quatro (12,5%) de 32 funcionários desta unidade de diálise apresentaram infecção pelo vírus H1N1. Os desfechos incluíram sintomas à apresentação, comorbidades, ocorrência de hipoxemia, internação hospitalar e avaliação clínica. A presença de infecção foi confirmada por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) em tempo real. **Resultados:** Os 12 pacientes com infecção por H1N1 não diferiram significativamente dos 50 pacientes sem infecção no tocante a idade, sexo, tempo em diálise, modalidade de diálise e percentual de comorbidades. O percentual de obesidade foi mais elevado no grupo com infecção por H1N1 (41,5% vs. 4%,  $p < 0,002$ ). Os sintomas mais comuns foram febre (92%), tosse (92%) e rinorreia (83%). Os pacientes foram submetidos a tratamento antiviral com oseltamivir e medidas de controle (intensificação das medidas de redução de contato pelos funcionários da clínica, quimioprofilaxia com antiviral para pacientes assintomáticos em HD na mesma sala dos pacientes com infecção e afastamento de funcionários da clínica com suspeita de infecção) para controlar a disseminação da infecção pela unidade de diálise. **Conclusão:** O curso clínico da infecção por H1N1 em nossos pacientes foi favorável. Nenhum evoluiu para doença grave e as estratégias adotadas foram efetivas no controle do surto.

**Palavras-chave:** Diálise Renal; Vírus da Influenza A; Surto de Doenças; Unidades Hospitalares de Hemodiálise.

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic hemodialysis (HD) patients are considered to be at high risk for infection. Here, we describe the clinical outcomes of chronic HD patients with influenza A (H1N1) infection and the strategies adopted to control an outbreak of influenza A in a dialysis unit. **Methods:** Among a total of 62 chronic HD patients, H1N1 infection was identified in 12 (19.4%). Of the 32 staff members, four (12.5%) were found to be infected with the H1N1 virus. Outcomes included symptoms at presentation, comorbidities, occurrence of hypoxemia, hospital admission, and clinical evaluation. Infection was confirmed by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. **Results:** The 12 patients who had H1N1 infection did not differ significantly from the other 50 non-infected patients with respect to age, sex, dialysis vintage, dialysis modality, or proportion of comorbidities. Obesity was higher in the H1N1-infected group (41.5 vs. 4%,  $p < 0.002$ ). The most common symptoms were fever (92%), cough (92%), and rhinorrhea (83%). Early empirical antiviral treatment with oseltamivir was started in symptomatic patients and infection control measures, including the intensification of contact-reduction measures by the staff members, antiviral chemoprophylaxis to asymptomatic patients undergoing HD in the same shift of infected patients, and dismissal of staff members suspected of being infected, were implemented to control the spread of infection in the dialysis unit. **Conclusion:** The clinical course of infection with H1N1 in our patients was favorable. None of the patients developed severe disease and the strategies adopted to control the outbreak were successful.

**Keywords:** Renal Dialysis; Influenza A virus; Disease Outbreaks; Hemodialysis Unit; Hospital.

Data de submissão: 17/09/2019.

Data de aprovação: 14/10/2019.

### Correspondência para:

Carlucci Gualberto Ventura.  
E-mail: carlucci.gventura@hsl.org.br

DOI: <https://doi.org/2175-8239-JBN-2019-0180>



## INTRODUÇÃO

A infecção por Influenza A (H1N1) está associada a elevada morbidade e mortalidade, particularmente entre indivíduos idosos, gestantes e pacientes com doenças crônicas.<sup>1</sup> Indivíduos com doença renal crônica (DRC) apresentam risco elevado para infecção por H1N1 em função de seu estado imunológico alterado. A disfunção imune resulta de causas complexas e multifatoriais que incluem defeitos da ativação do complemento, função neutrofílica, função dos linfócitos B e função dos linfócitos T.<sup>2,3</sup> Pacientes em hemodiálise (HD) crônica apresentam um fator de risco adicional, em função de sua exposição a outros pacientes e profissionais de saúde com possibilidade de contaminação cruzada e disseminação da doença pela unidade de diálise. Além disso, a eliminação prolongada do vírus em indivíduos imunossuprimidos pode aumentar o risco de transmissão viral. Um estudo mostrou taxas de influenza por H1N1 significativamente mais elevadas entre pacientes em HD em comparação a indivíduos em diálise peritoneal.<sup>4</sup> Além disso, a presença de pacientes infectados afeta sobremaneira a rotina de atendimento de pacientes ambulatoriais.<sup>5</sup>

A apresentação clínica da infecção por H1N1 pode variar de sintomas respiratórios discretos a insuficiência respiratória aguda, sendo que pacientes em HD tendem a apresentar maior frequência de complicações clínicas e evoluir para doença grave com risco de óbito. Comorbidades como diabetes mellitus, cardiopatia e doença pulmonar contribuem para maior risco de complicações advindas da influenza entre pacientes em HD.<sup>6</sup>

Os surtos de influenza normalmente são sazonais, com picos durante o inverno no hemisfério sul. Embora a maioria do território brasileiro esteja situado em regiões tropicais, mais de 60% da população, incluindo os habitantes do estado de São Paulo, vive em áreas subtropicais com invernos mais rigorosos. Casos de infecção por H1N1 ocorrem com maior frequência entre os meses de Junho e Setembro. Campanhas de vacinação contra influenza são realizadas anualmente, entre os meses de Abril e Maio. Em comparação a anos anteriores, a atividade sazonal da influenza começou mais cedo em São Paulo no ano de 2016, antes do período da campanha de vacinação. Em Março de 2016, um número elevado de casos de infecção respiratória aguda causada pelo vírus H1N1 ocorreu na cidade de São Paulo. Nesta ocasião, acompanhamos um surto de H1N1 em nossa unidade de diálise (ambiente ambulatorial).

O presente artigo relata a evolução clínica dos indivíduos infectados pelo vírus H1N1 e discute as estratégias de manejo que devem ser adotadas para controlar um surto de influenza numa unidade de diálise.

## MATERIAL E MÉTODOS

Entre Março e Abril de 2016, foram avaliados 16 indivíduos com infecção por H1N1 – 12 pacientes adultos com DRC em HD regular e quatro funcionários – durante um surto de H1N1 ocorrido na unidade de diálise do Hospital Sírio-Libanês, localizada na cidade de São Paulo. À época, a unidade contava com 15 estações de diálise e atendia 62 pacientes. A equipe da unidade de diálise era composta por seis médicos, quatro enfermeiros, 18 técnicos de enfermagem, um nutricionista e três recepcionistas. Os pacientes eram tratados com HD convencional (sessões de três a quatro horas três vezes por semana) ou intensiva (HD noturna: sessões de oito horas três vezes por semana ou HD diária com cinco a seis sessões semanais de duas a duas horas e meia). Não havia pacientes em diálise peritoneal em nossa unidade de diálise.

Os pacientes e funcionários da clínica com um ou mais sintomas compatíveis com influenza sazonal – febre (>37,4°C), tosse, rinorreia ou congestão nasal, mialgia, hiperemia de orofaringe e cefaleia – foram investigados para influenza.

O diagnóstico de infecção por H1N1 foi confirmado por RT-PCR em tempo real a partir de amostras de swab nasofaríngeo, coletadas de acordo com diretrizes do Centers for Disease Control and Prevention<sup>7</sup>. Para todos os pacientes, o diagnóstico e as decisões relacionadas ao tratamento, incluindo a escolha de terapia antiviral a ser administrada, foram padronizadas e realizadas pelo médico assistente. Dados demográficos e clínicos foram obtidos dos prontuários dos pacientes. Foram avaliados os seguintes dados: sintomas à apresentação, comorbidades, modalidade de HD, ocorrência de hipoxemia, parâmetros laboratoriais, internação e evolução clínica.

Durante o surto, quatro funcionários da clínica evoluíram com sintomas de influenza e foram diagnosticados com infecção pelo vírus da influenza A (H1N1). Todos foram temporariamente afastados da unidade de diálise e devidamente tratados. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês (HSL 2017-74). O anonimato dos pacientes foi garantido. A natureza retrospectiva do estudo dispensou a obtenção de consentimento informado dos pacientes.

## MEDIDAS DE CONTROLE DA INFECÇÃO

Após a confirmação do primeiro caso de infecção por H1N1, as seguintes estratégias foram implementadas de forma a controlar a disseminação da infecção na unidade de diálise: todos os pacientes passaram a utilizar máscara cirúrgica antes de adentrar a sala de diálise; a equipe clínica intensificou o uso de medidas de redução de contato e precauções padrão, incluindo o uso de máscaras cirúrgicas, luvas não-estéreis e higienização das mãos com água e sabão ou solução alcoólica. Tratamento antiviral empírico precoce com oseltamivir foi iniciado para pacientes e funcionários da clínica com suspeita de infecção. Quimioprofilaxia com antiviral foi iniciada para pacientes assintomáticos que realizavam sessões de HD na mesma sala dos pacientes com infecção. Todos os pacientes e funcionários da clínica foram imediatamente vacinados com a vacina contra influenza 2016, independentemente de sua situação vacinal prévia. Funcionários da clínica com suspeita de infecção foram afastados da unidade de diálise por sete dias. Medidas de precaução foram mantidas por sete dias após o início dos sintomas ou por no mínimo 24 horas após a remissão dos sintomas, sendo optado pela medida com duração mais longa.

## TERAPIA ANTIVIRAL E QUIMIOPROFILAXIA

Os pacientes com infecção por H1N1 foram tratados com dose oral inicial de 75 mg de oseltamivir seguido de 30 mg após cada sessão de HD. Os pacientes em diálise diária receberam oseltamivir diariamente após a sessão de HD. O tratamento foi iniciado imediatamente após o surgimento dos sintomas (se necessário, mesmo antes da confirmação da infecção por RT-PCR em tempo real). Quimioprofilaxia antiviral com oseltamivir (30 mg) foi administrada após cada sessão de HD por um período de sete dias. Funcionários da clínica com infecção por H1N1 também foram tratados com oseltamivir por cinco dias.

## VACINAÇÃO

A vacinação contra influenza sazonal foi oferecida sem custos para todos os pacientes em diálise e profissionais de saúde. A administração da vacina sazonal 2015–2016 (vacina tetravalente com componentes dos vírus A/California/7/2009 (H1N1) pdm09; influenza A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2); B/Brisbane/60/2008; e B/Phuket/3073/2013) foi realizada em dose única, entre 2 de Abril e 22 de Maio de 2016.

A formulação da vacina sazonal na campanha de 2014–2015 continha três cepas (A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, A/Texas/50/2012, B/Massachusetts/2/2012) e também foi administrada em dose única. A situação vacinal da campanha de 2014–2015 foi determinada diretamente com os pacientes por meio de interrogatório e a partir dos prontuários da unidade de diálise durante o surto.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas como médias ( $\pm$  DP) ou medianas (intervalo interquartil), ao passo que as variáveis categóricas foram apresentadas como frequências (%). As diferenças nas distribuições das variáveis entre os dois grupos foram analisadas por meio do teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis contínuas) ou pelo teste exato de Fisher (variáveis categóricas), uma vez que nem todas as distribuições das variáveis eram normais. Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS Statistics (versão 18.0, IBM Corporation, EUA). Valores de  $p$  bicaudais  $<0.05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

Doze (19,4%) dos 62 pacientes em HD crônica em nossa unidade de diálise apresentaram infecção por H1N1. Dos 32 funcionários, quatro (12,5%) foram diagnosticados com infecção pelo vírus H1N1.

As características clínicas e demográficas dos pacientes são demonstradas na Tabela 1. Os 12 pacientes com infecção por H1N1 não foram significativamente diferentes dos outros 50 sem infecção no tocante a idade, sexo, tempo médio em diálise ou modalidade de diálise. Os percentuais de comorbidades foram semelhantes, exceto pela obesidade (índice de massa corporal  $>30$  kg/m<sup>2</sup>), que foi mais elevada no grupo com infecção por H1N1 (41,5% vs. 4%,  $p<0,002$ ). Embora cinco pacientes com infecção por H1N1 (41,5%) fossem obesos, nenhum apresentou obesidade mórbida.

Entre os pacientes em HD com infecção, o início dos sintomas ocorreu entre 21 de Março e 11 de Abril de 2016. A apresentação de sintomas encontra-se resumida na Tabela 2. Os sintomas mais comuns foram tosse e febre. Dos 12 pacientes, onze (92%) apresentaram febre baixa e um (8%) estava afebril.

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE COM E SEM INFECÇÃO POR INFLUENZA A (H1N1).

	Com infecção (N=12)	Sem infecção (N=50)	p-valor
Idade (anos); mediana (intervalo)	68,5 (58–78,7)	70 (57,5–83,5)	0,82
Sexo masculino	10 (83,3)	36 (72)	0,71
Tempo em HD (meses)	27,3 ± 24,5	36,9 ± 30,4	0,29
Modalidade de diálise			0,30
Convencional	10 (83,3)	32 (64)	
Intensificada	2 (16,7)	18 (36)	
Comorbidades			
Diabetes mellitus	7 (58,3)	19 (38)	0,33
Obesidade	5 (41,6)	2 (4)	0,002
Cardiopatia	7 (58,3)	22 (44)	0,52
Doença pulmonar crônica	1 (8,3)	4 (8)	0,99
Malignidade	2 (16,7)	2 (4)	0,17
Imunossupressão	2 (16,7)	5 (10)	0,61
Leucócitos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6,7 ± 2,2	6,6 ± 2,1	0,85
Linfócitos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,0 ± 0,3	1,4 ± 0,4	0,007
PCR (mg/dL)	2,8 ± 3,0	0,6 ± 0,6	0,029
Albumina sérica (g/dL)	3,7 ± 0,3	3,9 ± 0,3	0,029
Vacinado no ano anterior (Vacina 2014-2015)	9 (75)	38 (76)	NS
Duração da terapia antiviral (dias)	5 ± 2	-	-
Taxa de hospitalização	3 (25)	-	-
Duração da internção (dias)	4 ± 0	-	-

Variáveis contínuas são expressas como média (±DP). Variáveis categóricas são expressas como número (%). NS: não significativo.

**TABELA 2** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS NA APRESENTAÇÃO DE INFECÇÃO POR H1N1 EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE (N = 12).

Sintoma	n (%)
Tosse	11 (92)
Febre	11 (92)
Rinorreia	10 (83)
Mialgia	6 (50)
Broncoespasmo	2 (17)
Garganta inflamada	2 (17)
Dispneia	2 (17)
Cefaleia	2 (17)
Calafrios	1 (8)
Diarreia	1 (8)
Saturação de oxigênio, média (DP)	94 ± 2

Sintomas gastrointestinais (diarreia, náusea e vômitos) foram observados em apenas um paciente. O tempo estimado entre o início dos sintomas e o tratamento antiviral foi de dois dias. O diagnóstico de infecção por H1N1 foi confirmado por RT-PCR em tempo real realizado nas amostras de swab nasofaríngeo em dez dos 12 pacientes sintomáticos (dois se recusaram a coletar amostras). Todos com a exceção de um paciente receberam tratamento antiviral empírico dentro de 48 horas do início dos sintomas, antes dos resultados dos exames serem disponibilizados. A duração do tratamento com oseltamivir foi cinco dias, exceto pelo caso de um paciente que foi tratado por sete dias por decisão médica. Nenhum dos pacientes apresentou eventos adversos relacionados ao uso do oseltamivir. O número de leucócitos totais foi semelhante entre os dois grupos. Os pacientes com infecção apresentaram níveis de proteína C-reativa (PCR) significativamente mais elevados, e contagens de linfócitos e albumina sérica significativamente mais baixas em relação aos níveis observados nos pacientes sem infecção. As taxas de vacinação contra influenza (2015) foram semelhantes entre os pacientes com (75%) e sem (76%) infecção.

Dos 12 pacientes com infecção por H1N1, três (25%) foram internados, cada um por um período de quatro dias.

Os motivos para internação foram: exacerbação de asma crônica; sintomas gastrointestinais graves; e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) associada à senilidade. À internação, todos os pacientes realizaram tomografia computadorizada de tórax, que não evidenciou infiltrado pulmonar em nenhum dos casos. Nenhum dos pacientes internados apresentou hipoxemia ou necessitou internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Todos os 12 pacientes com infecção por H1N1 apresentaram recuperação plena.

O número de indivíduos acometidos durante o surto e sua distribuição entre os turnos de diálise são apresentados na Figura 1. O primeiro caso do surto de influenza A em nossa unidade de diálise foi diagnosticado em 21 de Março de 2016. O paciente foi colocado em precaução respiratória assim que os sintomas de influenza foram identificados pela equipe médica. O segundo caso confirmado acometeu uma recepcionista que foi afastada da unidade de diálise logo que houve suspeita de infecção. Em 25 de Março, a presença de infecção foi confirmada num segundo paciente que dialisava no mesmo turno de diálise (segundo turno) do primeiro paciente com infecção, constituindo assim um cenário de surto na unidade, o que levou à pronta implementação de medidas de controle contra doenças infectocontagiosas de origem respiratória.

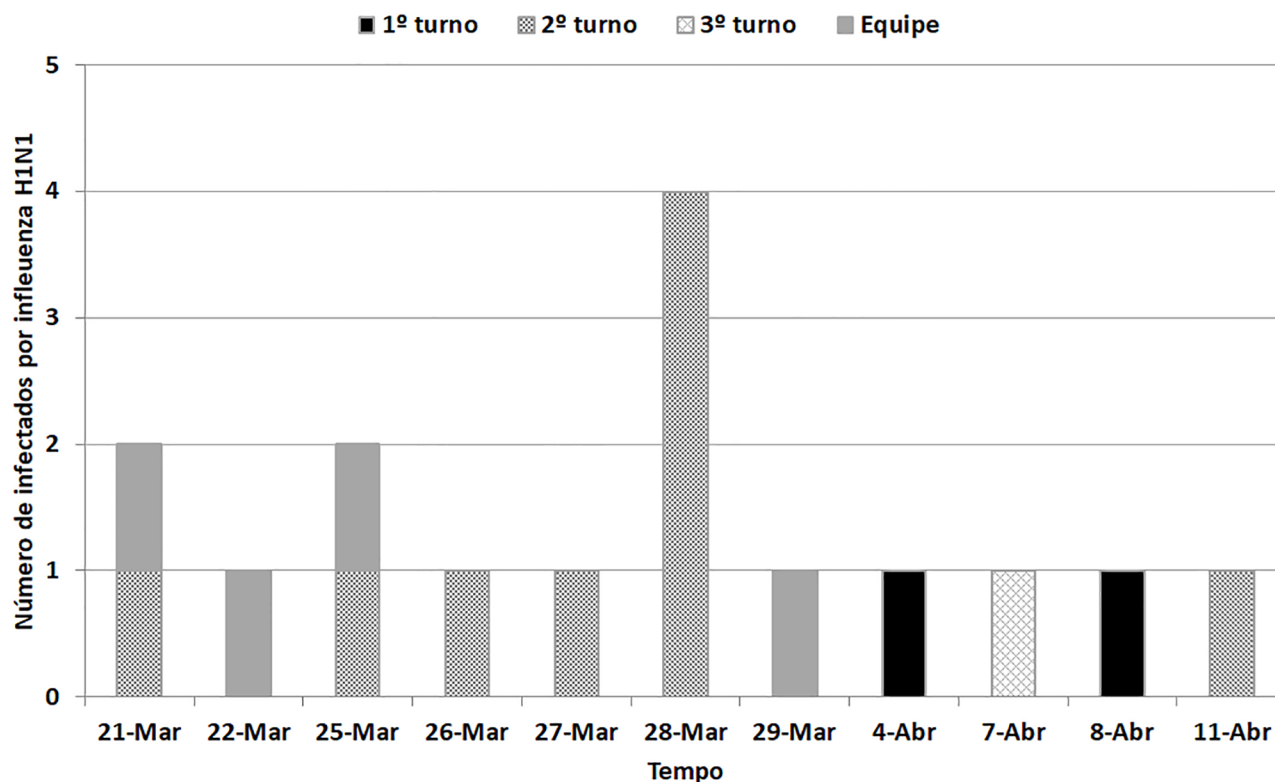


Figura 1. Distribuição de pacientes e profissionais da saúde com infecção por H1N1 por turno de diálise.

Seis outros pacientes com infecção foram identificados entre 26 e 28 de Março. Dos 12 pacientes com infecção por H1N1, dez (83%) frequentavam a mesma sala de diálise: nove (75%) – incluindo o primeiro caso – durante o segundo turno de HD e um no turno seguinte (terceiro turno). Os dois últimos pacientes infectados realizavam HD no horário da manhã (primeiro turno). A análise do histórico clínico dos pacientes do segundo turno não revelou diferenças significativas em comparação aos dados dos pacientes em HD dos outros horários (Tabela 3).

Os quatro funcionários da clínica com infecção por H1N1 foram uma recepcionista, um enfermeiro e dois técnicos de enfermagem. A infecção pelo vírus H1N1 foi confirmada por RT-PCR em tempo real em três (75,0%) dos funcionários; um dos funcionários não coletou amostra para PCR. Todos os indivíduos com infecção receberam o tratamento recomendado com oseltamivir.

A vacina de 2016 contra influenza sazonal foi oferecida preventivamente a todos os pacientes em diálise durante o surto. A vacinação foi compulsória para os funcionários.

## DISCUSSÃO

O presente estudo descreve o curso clínico de casos de infecção por H1N1 em 12 pacientes em HD e as medidas de controle implementadas durante um surto numa unidade de diálise. Há poucos dados sobre infecção por H1N1 em pacientes em HD. Embora as casuísticas da pandemia de influenza H1N1 de 2009 tenham relatado cursos clínicos relativamente graves em populações em diálise<sup>8-9</sup>,

observamos em nossos pacientes uma evolução aparentemente mais favorável. Nenhum dos nossos pacientes apresentou doença grave, desenvolveu hipoxemia ou necessitou de internação em UTI, e todos apresentaram recuperação completa.

O teste de RT-PCR em tempo real utilizado em nosso estudo é atualmente o mais sensível e específico para influenza, com resultados disponíveis entre 4-6 horas após o envio das amostras. Em nossa análise, dois (16%) pacientes com sintomas de influenza apresentaram amostras de swab nasofaríngeo negativas pelo RT-PCR em tempo real. Contudo, os dois pacientes foram diagnosticados com infecção em função de seus sintomas clínicos e do fato dos sintomas terem ocorrido durante o surto de influenza. Em outro estudo, 19% dos pacientes com níveis detectáveis de RNA viral de H1N1 em amostras de broncoscopia apresentavam histórico de testes negativos para o vírus em amostras do trato respiratório superior.<sup>10</sup> Portanto, resultados negativos em uma única amostra respiratória não exclui infecção por H1N1. A coleta de amostras respiratórias é recomendada quando o nível de suspeita clínica é elevado. Os dois pacientes que recusaram a coleta de swab nasofaríngeo para RT-PCR estavam febris e apresentavam sintomas clínicos e exposição epidemiológica compatíveis.

No presente estudo, a taxa de internação hospitalar foi de 25%, valor superior aos 1-7% estimados para a população geral com infecção por H1N1.<sup>11</sup> Um estudo multicêntrico que incluiu 306 pacientes em diálise crônica com infecção pelo vírus H1N1, durante a epidemia de 2009, relatou taxa de internação de 34%.<sup>9</sup>

**TABELA 3** CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE NO SEGUNDO TURNO E EM OUTROS TURNOS.

	2°. Turno N=15	Outros Turnos N=47	p-valor
Idade (anos) mediana (intervalo)	71 (58-89)	70 (55-80,5)	0,32
Sexo masculino, n (%)	11 (73,3)	35 (74,4)	0,99
Comorbidades, n (%)			
Diabetes mellitus	4 (26,6)	22 (46,8)	0,23
Obesidade	1 (6,6)	6 (12,7)	0,67
Cardiopatia	7 (46,6)	22 (46,8)	0,99
Doença pulmonar crônica	2 (33,3)	3 (6,4)	0,58
Malignidade	2 (13,3)	2 (4,2)	0,25
Imunossupressão	2 (13,3)	5 (10,6)	0,99

Em nosso estudo, as internações se deveram a complicações advindas de comorbidades clínicas. Dois pacientes internados tinham diabetes e doença cardiovascular, e um tinha doença pulmonar obstrutiva crônica. Pacientes com doença renal crônica apresentam risco mais elevado de internação em consequência das comorbidades frequentemente associadas à doença renal primária.<sup>12,13</sup>

No estudo multicêntrico citado acima, os autores relataram incidência de pneumonia de 22,5%<sup>9</sup>, ao passo que em nosso estudo não observamos esta complicação. De maneira semelhante, duas casuísticas de pacientes em HD crônica com infecção por H1N1 na China<sup>8</sup> e na Coreia<sup>4</sup> relataram incidências de pneumonia de 100% e 17%, respectivamente. Tais discrepâncias podem ser parcialmente atribuídas às diferenças entre estudos em termos das características das populações incluídas, além do fato de que os estudos supracitados se referem ao primeiro ano de infecção por H1N1 numa população menos imunizada. A baixa incidência de complicações em nosso estudo pode ser explicada pela alta taxa de pacientes previamente vacinados (78,3% receberam a vacina de 2014-2015), diagnóstico precoce e pronta introdução de tratamento antiviral.

Com a exceção de um paciente, em todos os indivíduos incluídos em nosso estudo o tratamento antiviral foi iniciado antes da disponibilização dos resultados dos exames laboratoriais. A decisão de oferecer tratamento antiviral não deve aguardar a confirmação laboratorial. Pacientes com doença progressiva devem ser tratados empiricamente o mais rapidamente possível. Na população geral de indivíduos com infecção por H1N1, o tratamento precoce com oseltamivir pode reduzir a duração da internação, o risco de progressão para doença grave que exija internação em UTI e o risco de mortalidade.<sup>14</sup>

A dose de oseltamivir utilizada para tratamento e profilaxia em nosso centro foi baseada na recomendação para pacientes com DRC em HD.<sup>15</sup> Embora o regime ideal para o tratamento da influenza nesses pacientes ainda não tenha sido definido, estudos de farmacocinética demonstram que uma dose de 30 mg de oseltamivir administrada após sessões de HD proporciona níveis séricos suficientes para possibilitar o tratamento seguro e eficaz da influenza e sua profilaxia.<sup>16,17</sup>

A vacinação continua a ser o melhor meio de evitar a infecção por influenza. Contudo, estudos anteriores relataram eficácia reduzida da vacina em indivíduos em HD. Crespo et al. relataram que uma dose única de vacina contra influenza A H1N1/2009 foi associada a uma baixa taxa de soroconversão de 33% nessa população.<sup>18</sup> Apesar de dados relativos à baixa eficácia da vacina contra influenza em pacientes em diálise<sup>19-20</sup>, uma análise de dois anos realizada em pacientes dialíticos, demonstrou que a vacinação reduziu de forma significativa o risco de internação por todas as causas e óbitos associados à influenza.<sup>21</sup>

Além disso, de modo a conter a disseminação do vírus, administramos quimioprofilaxia com oseltamivir para todos os pacientes que recebiam HD na mesma sala dos pacientes com infecção. Quimioprofilaxia é recomendada para o controle da influenza em populações com alto risco de complicações e em casos de eficácia reduzida da vacina, particularmente em situações de surtos.<sup>22</sup> A quimioprofilaxia com agentes antivirais representa uma intervenção imediata e imuno-independente na prevenção de doenças relacionadas à influenza sazonal. Não oferecemos quimioprofilaxia para os funcionários da clínica porque todos já haviam sido vacinados e os que apresentaram sintomas sugestivos de influenza foram afastados da unidade de diálise.

Embora os mecanismos da transmissão do vírus H1N1 de pessoa para pessoa sejam semelhantes aos mecanismos da influenza sazonal,<sup>6</sup> não conseguimos determinar as contribuições relativas das possíveis rotas de transmissão (por gotículas, aerossóis ou contato) em nossos pacientes. Análises epidemiológicas corroboram a transmissão entre pacientes, embora a transmissão viral a partir de profissional da saúde não possa ser descartada. Os quatro funcionários diagnosticados com infecção por H1N1 tiveram contato com pacientes em HD no segundo turno. Além da coleta de dados padrão, o sequenciamento do RNA viral é uma ferramenta nova disponível para o entendimento dos eventos de transmissão.<sup>23</sup>

É importante notar que a maioria dos casos de influenza se disseminou na mesma sala de diálise. Um fator de risco para a disseminação viral em unidades de diálise é a prática da HD em sessões concomitantes num único espaço, circunstância inerentemente associada à exposição a outros pacientes em HD e profissionais da saúde.<sup>5</sup>

Nosso centro conta com uma sala de diálise específica para isolar pacientes com doenças transmissíveis. Contudo, não é viável isolar pacientes com infecção em várias salas durante as sessões de HD. O valor do presente estudo reside no fato de que embora os pacientes tenham sido tratados na mesma sala de diálise, o surto foi controlado com sucesso. Após as intervenções para controlar a disseminação da doença, quatro pacientes foram diagnosticados com infecção. Os dois casos restritos ao primeiro turno não tiveram contato com outros pacientes com infecção, o que sugere a possibilidade de contaminação comunitária.

Nosso estudo apresenta uma série de limitações. Por conta de sua natureza retrospectiva, é possível que tenhamos desconsiderado informações clínicas não documentadas. Pacientes assintomáticos também podem não terem sido identificados, uma vez que o RT-PCR foi realizado apenas para indivíduos sintomáticos. Nem todos os pacientes foram submetidos a radiografias de tórax. Contudo, todos se recuperaram plenamente e não houve registro de casos de hipoxemia.

O controle do surto observado no presente estudo corrobora o uso das medidas implementadas para o controle de doenças infectocontagiosas respiratórias. Nos períodos em que há circulação do vírus H1N1 pela unidade de diálise, é provável que casos de doenças semelhantes à influenza representem infecção por H1N1. O início do tratamento antiviral não deve ser postergado em indivíduos com suspeita de doença até a confirmação do diagnóstico definitivo por exames laboratoriais. Em tais situações, outras medidas de controle de doenças infectocontagiosas respiratórias, tais como o uso de máscaras cirúrgicas pelos pacientes, seus contatos e equipes de diálise, juntamente com quimioprofilaxia com antiviral para os pacientes assintomáticos em tratamento dialítico na mesma sala, devem ser implementadas para controle do surto.

Em conclusão, a evolução clínica dos casos de infecção por vírus H1N1 foi favorável. Nenhum dos pacientes evoluiu com doença grave e o surto foi controlado com sucesso.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos à equipe de Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) pelo auxílio na implementação das medidas para o controle do surto.

#### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Carlucci Gualberto Ventura, Felício Lopes Roque, Itanilton Queiroz de Sousa, Renata Desordi Lobo e Claudio Luders ofereceram contribuições substanciais durante a concepção e delineamento do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; redação e análise crítica do manuscrito; e na aprovação da versão final enviada para publicação.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse em relação ao presente artigo.

#### REFERÊNCIAS

1. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis.* 2009 Aug;9(8):493-504.
2. Descamps-Latscha B, Herbelin A. Long-term dialysis and cellular immunity: a critical survey. *Kidney Int Suppl.* 1993 Jun;41:S135-42.
3. Haag-Weber M, Hörl WH. Uremia and infection: Mechanisms of impaired cellular host defense. *Nephron.* 1993;63(2):125-31.
4. Cho JH, Do JY, Kim SH, Kim JY, Seo JJ, Choi JY, et al. Impact of dialysis modality on the incidence of 2009 pandemic H1N1 influenza in end-stage renal disease patients. *Perit Dial Int.* 2011 May/ Jun;31(3):347-350.
5. Harper SA, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis.* 2019 Mar;68(6):e1-e47.
6. 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.
7. World Health Organization (WHO). CDC protocol of real-time RT-PCR for swine influenza A (H1N1). Geneva: WHO [Internet]; 2009; [access in 2016 mar 21]. Available from: <http://who.int/csr/resources>
8. Li H, Wang SX. Clinical features of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2010;30(3):172-177.
9. Marcelli D, Marelli C, Richards N. Influenza A (H1N1)v pandemic in the dialysis population: first wave results from an international survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Dec;24(12):3566-72.
10. Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) in humans. *N Engl J Med.* 2009 Dec;361(25):2493.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2015-2016 – Estimated influenza illnesses and hospitalizations averted by vaccination in the United States. Atlanta: CDC; 2016; accessed June 8, 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015-16.htm>
12. Kwan BC, Leung CB, Szeto CC, Wong VW, Cheng YL, Yu AW, et al. Severe acute respiratory syndrome in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jul;15(7):1883-8.
13. Fraser SD, Taal MW. Multimorbidity in people with chronic kidney disease: implications for outcomes and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010 Nov;25(6):465-72.



14. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jan;51(1):123-9.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza antiviral medications: summary for clinicians. Atlanta: CDC; 2019; accessed in June 8, 2019. Available from: <http://cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
16. Robson R, Buttimore A, Lynn K, Brewster M, Ward P. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Sep;21(9):2556-62.
17. Kamal MA, Lien KYT, Robson R, Subramoney V, Clinch B, Rayner CR, et al. Investigating clinically adequate concentrations of oseltamivir carboxylate in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis using a population pharmacokinetic approach. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Nov;59(11):6774-6780.
18. Crespo M, Collado S, Mir M, Cao H, Barbosa F, Serra C, et al. Efficacy of influenza A H1N1/2009 vaccine in hemodialysis and kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Aug;6:2208-2214.
19. Scharpe J, Peetermans WE, Vanwalleghem J, Maes B, Bammens B, Claes K, et al. Immunogenicity of a standard trivalent influenza vaccine in patients on long-term hemodialysis: an open-label trial. *Am J Kidney Dis.* 2009 Jul;54(1):77-85.
20. Vogtlander NPJ, Brown A, Valentijn RM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD. Impaired response rates, but satisfying protection rates to influenza vaccination in dialysis patients. *Vaccine.* 2004 Jun;22(17-18):2199-201.
21. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, Kausz AT, Snyder JJ, Collins AJ, et al. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003 Feb;63(2):738-43.
22. Rainwater-Lovett K, Chun K, Lesser J. Influenza outbreak control practices and the effectiveness of interventions in long-term care facilities: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014 Jan;8(1):74-82.
23. Seong MW, Cho SI, Hyunwoong P, Seo SH, Lee SJ, Kim EC, et al. Genotyping influenza virus by next-generation deep sequencing in clinical specimens. *Ann Lab Med.* 2016 May;36(3):255-58.