

Manifestações clínicas, desfechos e fatores prognósticos da *influenza* pandêmica A (H1N1) de 2009 em crianças

Clinical manifestations, outcomes and prognostic factors of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) in children

Luana Lenzi¹, Ângela Maron de Mello², Lineu Roberto da Silva³, Mônica Holtz C. Grochocki⁴, Roberto Pontarolo⁵

RESUMO

Objetivo: Descrever as características clínicas e a letalidade, além de analisar os fatores prognósticos da infecção pela *influenza* pandêmica A (H1N1), em crianças do estado do Paraná.

Métodos: Estudo observacional e retrospectivo. Os dados foram coletados a partir do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan), do Ministério da Saúde, entre março e dezembro de 2010. Foram incluídas as crianças com idade entre zero e 12 anos, com confirmação laboratorial da infecção. As variáveis referentes às características demográficas e clínicas e aos desfechos foram avaliadas estatisticamente a fim de comparar as taxas de letalidade na presença e na ausência desses fatores. Os fatores prognósticos foram identificados por regressão logística. Consideraram-se como significativos os valores de $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídas 1.307 crianças, das quais 19 foram a óbito. Os fatores de risco para o óbito foram cardiopatias (OR 7,1; IC95% 1,5–32,7), imunodepressão (OR 14,9; IC95% 3,9–56,2), dispneia (OR 9,5; IC95% 2,8–32,9), pneumonia (OR 23,8; IC95% 2,4–239,8), presença de sibilos (OR 11,9; IC95% 1,4–103,7) e tempo para o início do tratamento a partir do início dos sintomas (OR 1,3; IC95% 1,2–1,5). O tratamento precoce com o antiviral oseltamivir foi um fator de proteção ao óbito (OR 0,012; IC95% 0,003–0,05).

Conclusões: Os fatores de risco subjacentes apresentaram papel fundamental na determinação dos desfechos. O diagnóstico e o tratamento precoce foram importantes para a diminuição dos óbitos pela *influenza* A (H1N1) 2009 em crianças.

Palavras-chave: Vírus da Influenza A Subtipo H1N1; fatores de risco; letalidade; sinais e sintomas; criança.

ABSTRACT

Objective: To analyze the pandemic influenza A (H1N1) 2009 in children of the state of Paraná, Southern Brazil, in order to identify clinical features, lethality, and prognostic factors for the infection.

Methods: This was a retrospective observational study. Data were collected from the National Notifiable Disease System (Sinan) from the Brazilian Ministry of Health, from March to December, 2010. Children aged between zero and 12 years-old, with laboratorial confirmation of the infection, were included. Variables related to demographic and clinical characteristics and outcomes were evaluated statistically in order to compare the lethality rates in the presence and absence of these factors. The prognostic factors were identified by logistic regression, being significant $p < 0.05$.

Instituição: Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

¹Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFPR, Curitiba, PR, Brasil

²Mestre em Ciências Biológicas pela UFPR; Coordenadora do Centro de Informações Estratégicas e Respostas Rápidas da Secretaria Estadual de Saúde, Curitiba, PR, Brasil

³Mestre em Ciências Veterinárias pela UFPR; Sanitarista da Secretaria de Estado da Saúde, Curitiba, PR, Brasil

⁴Mestre em Ciências pela UFPR; Diretora Técnica do Consórcio Intergestores Paraná Saúde, Curitiba, PR, Brasil

⁵Doutor em Bioquímica; Professor-Associado do Curso de Graduação em Farmácia da UFPR, Curitiba, PR, Brasil

Endereço para correspondência:

Roberto Pontarolo

Rua Prefeito Lothário Meissner, 632 – Jardim Botânico

CEP 80210-170 – Curitiba/PR

E-mail: pontarolo@ufpr.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 14/10/2011

Aprovado em: 22/2/2012

Results: 1,307 children were included and 19 of them died. Risk factors for death were heart diseases (OR 7.1; 95%CI 1.5–32.7), immunosuppression (OR 14.9; 95%CI 3.9–56.2), dyspnea (OR 9.5; 95%CI 2.8–32.9), pneumonia (OR 23.8; 95%CI 2.4–239.8), presence of wheezing (OR 11.9; 95%CI 1.4–103.7), and time to start treatment since the onset of symptoms (OR 1.3; 95%CI 1.2–1.5). Early treatment with the antiviral drug oseltamivir was a protective factor for death (OR 0.012; 95%CI 0.003–0.05).

Conclusions: Underlying risk factors had a major role in determining outcomes. Early diagnosis and treatment were important for the reduction of deaths from *influenza* A (H1N1) 2009 in children.

Key-words: Influenza A Virus, H1N1 Subtype; risk factors; lethality; signs and symptoms; child.

Introdução

A nova *influenza* A (H1N1), responsável pela pandemia de 2009, a primeira do século XXI, originou-se no México e nos Estados Unidos^(1,2). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), 208 países relataram casos confirmados laboratorialmente da doença durante 2009, registrando-se 12.799 óbitos⁽³⁾.

Estudos já publicados indicaram que a maioria dos infectados apresentou sintomas leves, com recuperação clínica em poucos dias⁽⁴⁾. A patogenia em geral é a de uma gripe normal, evoluindo para cura espontânea. Porém, observou-se um espectro clínico amplo, desde casos assintomáticos até o aparecimento de pneumonia grave ou mortal^(5,6). Ocasionalmente, o quadro clínico apresentou evolução rápida (em cerca de cinco dias) para uma pneumonia atípica (pneumonia viral com poucos sinais na exploração física, mas bastante evidente em radiografias), com dificuldade respiratória aguda fulminante na metade desses casos⁽⁷⁾.

Há evidências de que a infecção por *influenza* A (H1N1) pode produzir complicações pulmonares graves em pessoas jovens sem comorbidades, especialmente crianças, nas quais foram observadas as taxas mais altas de hospitalização⁽⁸⁾. As crianças são particularmente vulneráveis a apresentar complicações durante uma infecção por *influenza*, sendo necessários mais estudos para um melhor entendimento dos determinantes e dos fatores de risco para o agravamento e o óbito nessa população. Entretanto, relatos sobre a gravidade dos casos da doença em crianças são ainda limitados⁽⁹⁻¹¹⁾. Dessa forma, sabendo-se que

a gravidade da doença pode ser alterada em diferentes contextos geográficos e condições sazonais⁽¹²⁾, este estudo buscou gerar dados sobre a doença e seus possíveis fatores de risco em crianças do estado do Paraná que contraíram a infecção durante a pandemia de 2009. A pesquisa teve o intuito de identificar as características clínicas, a letalidade e os fatores prognósticos da infecção por *influenza* A (H1N1) nesses pacientes.

Método

Tratou-se de um estudo observacional e retrospectivo, realizado entre março e dezembro de 2009. Utilizou-se como fonte de informação os questionários estruturados pertencentes ao Cadastro de Informação da *Influenza* Pandêmica A (H1N1) 2009 do Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) do Ministério da Saúde.

A população do estudo foi composta por crianças com idades entre zero e 12 anos, residentes no estado do Paraná (região Sul do Brasil). Foram incluídos os casos confirmados como *Influenza* Pandêmica A (H1N1) 2009 por critério laboratorial, realizado pela técnica de *reverse transcription of polymerase chain reaction* (RT-PCR). Os casos suspeitos ou confirmados pelo critério clínico-epidemiológico, que incluíam evidências clínicas de febre (>38°C), tosse, contato próximo com pessoa infectada ou histórico de viagem recente (até dez dias) a países com casos documentados, na presença ou ausência de outros sinais ou sintomas associados, foram submetidos à confirmação laboratorial. Essas amostras foram submetidas à análise por RT-PCR ao longo do evento pandêmico, cujos resultados foram reunidos no início de 2010 para a conclusão dos casos e realização deste estudo. Após a coleta, os dados foram individualmente inspecionados quanto à presença de inconsistências ou à ausência de informações. Foram excluídos os pacientes cujo resultado do exame laboratorial por RT-PCR foi negativo e cujo formulário de notificação apresentava ausência de dados referentes à sintomatologia, às características clínicas e demográficas e aos desfechos (internação, cura e óbito).

As variáveis incluídas foram: idade; presença de fator de risco conhecido para agravamento da *influenza*, destacado na ficha de investigação do Sinan (sim ou não, separadamente); uso de oseltamivir; internação; resultados do exame de radiografia de tórax; e as datas do início dos sintomas, do início do tratamento com oseltamivir (quando tratadas) e do óbito (quando falecido).

Na análise estatística, buscou-se comparar a letalidade pela infecção com o vírus da *Influenza* Pandêmica A (H1N1) 2009 entre as crianças de acordo com a presença ou ausência das características medidas pelas variáveis avaliadas. A pesquisa dos fatores de risco foi realizada comparando-se a distribuição das variáveis conforme os desfechos cura e óbito. Aplicou-se o teste Z para comparação de proporções, o teste do qui-quadrado (variáveis categóricas), o teste *t* de Student (variáveis contínuas) e as medidas de tendência central. Além disso, buscou-se estabelecer uma possível associação entre as variáveis com o desfecho óbito por regressão logística univariada, utilizando como medida de associação a *Odds Ratio* (OR), com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os desfechos foram utilizados como variáveis dependentes, categorizados como “cura=0” e “óbito=1”. As variáveis testadas foram avaliadas por análise univariada, utilizando o método *Enter* de entrada, e a constante foi incluída nos modelos. As análises estatísticas foram realizadas com o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0, considerando como significantes os valores de $p < 0,05$.

Este projeto cumpre os princípios contidos na Declaração de Helsinki, atende à legislação específica do Brasil e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Resultados

O primeiro caso confirmado laboratorialmente da doença na população pediátrica pertencente a esta amostra populacional ocorreu em 15 de junho de 2009, em um menino de um ano de idade. No total, foram encontradas 1.307 crianças com idades compreendidas entre zero e 12 anos, as quais apresentaram infecção pelo vírus *influenza* pandêmico A (H1N1) confirmada laboratorialmente por RT-PCR durante a pandemia de 2009. A idade média das crianças foi de 6,2 ($\pm 3,8$) anos. Foram verificados 19 casos de óbito, representando uma taxa de letalidade de 1,5%, inferior àquela da população geral do Estado que contraiu a doença, cujo valor foi de 5,8% (273/4.740). A média de idade das crianças que faleceram foi de 4,7 (± 3) anos.

A Tabela 1 relaciona as principais características observadas nessa amostra de pacientes e sua relação com os

Tabela 1 - Principais características dos casos de *influenza* pandêmica (H1N1) 2009 ocorridos em crianças do estado do Paraná

Características		Número	%	Cura	%	Óbito	%	Valor p	Teste Z
Sexo	Masculino	694	53,1	683	98,4	11	1,6	0,673	---
	Feminino	613	46,9	605	98,7	8	1,3		
Cor/etnia	Branco	1081	82,7	1066	98,6	15	1,4	0,349	---
	Negro	15	1,1	15	100	0	0		
	Asiático	12	0,9	11	91,7	1	8,3		
	Pardo	94	7,2	93	98,9	1	1,1		
	Indígena	31	2,4	31	100	0	0		
Comorbidades	Presentes	239	18,3	231	96,7	8	3,3	0,007	O>C
	Ausentes	1068	81,7	1057	99	11	1		C>O
	Cardiopatia	23	1,8	21	91,3	2	8,7	0,003	O>C
	Pneumopatia	148	11,3	144	97,3	4	2,7	0,178	---
	Nefropatia	5	0,4	5	100	0	0	0,786	---
	Hemoglobinopatia	6	0,5	6	100	0	0	0,766	---
	Imunodepressão	19	1,5	16	84,2	3	15,8	0,000	O>C
	Diabetes	6	0,5	6	100	0	0	0,766	---
	Obesidade	4	0,3	4	100	0	0	0,808	---
Oseltamivir	Não tratado	9	1,6	3	33,3	6	66,7	<0,001	O>C
	Tratado	556	98,4	543	97,6	13	2,4		C>O
Internação	Não internados	832	63,7	831	99,9	1	0,1	<0,001	
	Internados	475	36,3	457	96,2	18	3,8		

O: óbito; C: cura.

desfechos da doença. Dessa amostra, 53,1% eram do gênero masculino e 82,7% eram da cor branca. Um total de 239 crianças apresentava uma ou mais condições clínicas subjacentes (comorbidades). Dentre essas comorbidades, as mais frequentes foram as pneumopatias (148 - 11,3%), as cardiopatias (23 - 1,8%) e a imunodepressão (19 - 1,5%). Somente as cardiopatias e a imunodepressão apresentaram relação significativa com os desfechos, sendo a proporção de óbitos foram maior que a de cura.

Em relação ao tratamento com o antiviral oseltamivir, no formulário de notificação de apenas 565 crianças havia informações acerca do uso ou não do medicamento. Dentre essas, 556 (98,4%) foram tratadas. O tempo médio para o começo do tratamento a partir do início dos sintomas no grupo que evoluiu para a cura foi de dois dias (variação: 0-15), enquanto que naqueles que evoluíram para óbito o tempo médio foi de seis dias (variação: 0-20) ($p < 0,001$). A variável relacionada ao tratamento com oseltamivir foi significativamente associada ao desfecho morte. As crianças que não receberam o tratamento apresentaram maior proporção de óbitos.

Em relação à internação, 475 (36,3%) crianças foram hospitalizadas. No entanto, o óbito ocorreu apesar do tratamento farmacológico e dos cuidados intensivos durante a internação. A proporção de óbitos foi maior entre os pacientes internados, quando comparados aos que não necessitaram de internação. Os pacientes que foram a óbito tiveram um tempo médio de permanência hospitalar de 6,4 dias (variação: 0-21).

A associação das manifestações clínicas da doença com os desfechos está descrita na Tabela 2. Os principais sintomas e sinais foram febre, tosse, coriza e dor de garganta, acometendo mais de 50% das crianças avaliadas. Sete pacientes apresentaram sibilos na ausculta pulmonar e um, cianose. A radiografia de tórax foi realizada em 339 crianças. Dessas, 55,7% tinham infiltrados intersticiais e, em 30,2%, o resultado foi normal. Dispneia, dor abdominal, sibilos e presença de pneumonia se relacionaram de modo significativo com os desfechos. O resultado do teste Z indicou que a proporção de óbitos foi maior do que a de cura nas crianças que apresentaram

Tabela 2 - Características clínicas da *influenza* A (H1N1) 2009 em crianças do estado do Paraná

		n	%	Cura	%	Óbito	%	Valor p	Teste Z
Sinais, Sintomas e Manifestações clínicas	Febre	1282	98,1	1263	98,5	19	1,5	0,540	---
	Tosse	1216	93,0	1198	98,5	18	1,5	0,769	---
	Coriza	895	68,5	885	98,9	10	1,1	0,134	---
	Dor de garganta	674	51,6	670	99,4	4	0,6	0,007	C>O
	Calafrio	565	43,2	558	98,8	7	1,2	0,571	---
	Mialgia	561	42,9	555	98,9	6	1,1	0,314	---
	Dispneia	478	36,6	462	96,7	16	3,3	<0,001	O>C
	Cefaleia	300	22,9	299	99,7	1	0,3	0,065	---
	Artralgia	247	18,9	245	99,2	2	0,8	0,348	---
	Vômito	165	12,6	164	99,4	1	0,6	0,330	---
	Conjuntivite	150	11,5	150	100,0	0	0	0,114	---
	Diarreia	135	10,3	131	97,0	4	3,0	0,122	---
	Dor abdominal	36	2,8	34	94,4	2	5,6	0,037	O>C
	Náuseas	25	1,9	25	100,0	0	0	0,540	---
	Sibilos	7	0,5	6	85,7	1	14,3	0,004	O>C
Dor torácica	5	0,4	5	100,0	0	0	0,786	---	
Pneumonia	4	0,3	3	75,0	1	25,0	<0,001	O>C	
Cianose	1	0,1	1	100,0	0	0	---	---	
Radiografia de tórax	Normal	109	30,2	108	30,9	1	9,1	0,002	---
	Infiltrado intersticial	201	55,7	195	55,7	6	54,5		---
	Consolidação	16	4,4	13	3,7	3	27,0		O>C
	Misto	13	3,6	12	3,4	1	9,1		---

O: óbito; C: cura.

tais manifestações clínicas. Além disso, observou-se que os 19 pacientes que foram a óbito apresentaram febre, 18 (94,7%) tinham tosse e 16 (84,2%) mostravam dispneia, caracterizando-os como os sinais e sintomas mais relacionados ao agravamento da doença.

As variáveis que se associaram aos desfechos e se relacionaram à ocorrência de maiores proporções de óbitos foram analisadas por regressão logística univariada a fim de determinar os fatores prognósticos. Nas crianças que contraíram a infecção pelo vírus da *influenza* A (H1N1) durante a pandemia de 2009, os fatores de risco para o óbito foram as comorbidades referentes às cardiopatias (OR 7,1; IC95% 1,5–32,7) e à imunodepressão (OR 14,9; IC95% 3,9–56,2), as quais aumentaram a razão de chances para o óbito. O uso do antiviral oseltamivir consistiu em um fator de proteção ao óbito (OR 0,012; IC95% 0,003–0,05), sendo que o não uso do medicamento aumentou em 83,3 (IC95% 18,9–333,3) vezes a razão de chances para o óbito. Ainda em relação ao oseltamivir, observou-se a importância do tratamento precoce do paciente, pois cada dia a mais de intervalo entre o início dos sintomas e o do tratamento (medido como variável contínua) aumenta a razão de chances para o óbito em 30% (IC95% 20–50).

Considerando as manifestações clínicas da doença, os sintomas dispneia (OR 9,5; IC95% 2,8–32,9), pneumonia (OR 23,8; IC95% 2,4–239,8) e presença de sibilos na ausculta pulmonar (OR 11,9; IC95% 1,4–103,7) se associaram à maior gravidade clínica, com elevação da razão de chances para o óbito. A dor abdominal não se associou ($p=0,056$) ao risco para óbito.

Discussão

Observando as taxas de letalidade na presença e na ausência de fatores epidemiológicos, clínicos e terapêuticos, notou-se haver relação significativa entre os desfechos e os fatores: presença de comorbidades, uso do antiviral oseltamivir, tempo para início do tratamento após o início dos sintomas e internação hospitalar. A necessidade de hospitalização foi observada entre os casos clinicamente mais graves, justificando-se, assim, a maior frequência de óbitos nesse grupo.

O tratamento precoce com o antiviral oseltamivir no prazo de dois dias após o início dos sintomas já foi relatado como protetor, diminuindo o risco de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e óbito nos pacientes hospitalizados que contraíram a *influenza* pandêmica A (H1N1), em

2009^(11,13). No presente estudo, o tempo médio para início do tratamento após o aparecimento dos sintomas nos pacientes que evoluíram para a cura foi de dois dias, diferindo daqueles que evoluíram a óbito, cujo tempo médio para o início do tratamento foi de seis dias. Esse resultado coincide com o de outros estudos sugestivos dos benefícios proporcionados aos pacientes tratados com oseltamivir em comparação aos que não recebem o tratamento^(13,14). O rápido curso da doença observado entre os casos fatais foi também relatado no Reino Unido⁽⁹⁾ e na Alemanha⁽¹¹⁾, salientando a necessidade de prevenção da doença.

A relação das cardiopatias com complicações e óbitos por *influenza* decorre possivelmente da replicação viral no tecido cardíaco, conforme demonstrado por outros pesquisadores⁽¹⁵⁾. Outra possível explicação para a patogênese da gripe associada a complicações extrarrespiratórias é sugerida pelo elo entre a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (MODS), na qual os sistemas hepático, renal, nervoso central, hematológico, gastrointestinal e cardíaco são os mais comumente afetados⁽¹⁶⁾.

A patogênese da MODS ainda não é bem elucidada, mas acredita-se que envolva a microcirculação e o metabolismo mitocondrial, incluindo a liberação de citocinas na circulação⁽¹⁷⁾. Além disso, durante a infecção pelo vírus da *influenza*, ocorre comprometimento do miocárdio, podendo ser esta outra hipótese para explicar a presença das cardiopatias como fator de risco para o óbito pela infecção⁽¹⁸⁾. Pesquisadores do Reino Unido revelaram que 12% dos pacientes com infecção pelo vírus *influenza* apresentaram níveis elevados de troponina cardíaca, liberada quando ocorre lesão no músculo cardíaco, o que indica uma possível ação do vírus na musculatura cardíaca durante uma infecção⁽¹⁹⁾. Ison *et al* demonstraram que uma proporção significativa de pacientes nas fases iniciais da infecção pelo vírus *influenza* apresenta anormalidades no eletrocardiograma, associadas ou não com marcadores de lesão cardíaca, ou alterações contráteis nos resultados ecocardiográficos⁽²⁰⁾.

Outros estudos indicam que a gripe é uma causa reconhecida de miopericardite. Nesses estudos, em média 45,5% dos pacientes avaliados apresentaram o genoma viral no miocárdio, identificado por meio da realização do exame de PCR de amostras obtidas por biópsia⁽²¹⁾. Essas evidências reforçam a conclusão de que o envolvimento cardiovascular durante infecções agudas causadas pelo vírus *influenza* ocorre por efeito direto do vírus no miocárdio, exacerbando

a gravidade de pacientes que apresentam doença cardiovascular (insuficiência cardíaca, miocardites etc.).

Outro achado importante da infecção em crianças foi a associação dos sibilos com o aumento da razão de chances para o óbito, o que pode contribuir para agilizar o diagnóstico e a intervenção em casos graves. Os sibilos são definidos como sons contínuos, musicais e de longa duração, originados nas vias aéreas e produzidos pelo fechamento dos brônquios⁽²²⁾. Podem ser observados em doenças do trato respiratório inferior (brônquios, bronquíolos, alvéolos e pulmões) em decorrência de complicações da infecção por *influenza*⁽²³⁾. De acordo com os resultados deste estudo, além da ausculta pulmonar, o exame de radiografia do tórax auxilia na detecção da gravidade da doença mediante os achados de consolidação e infiltrado intersticial.

Os presentes resultados indicaram uma taxa de letalidade da *influenza* pandêmica A (H1N1) 2009 de 1,45% em crianças de zero a 12 anos. Outros estudos realizados no Canadá, na Alemanha, no Reino Unido e na Argentina apresentaram taxas variando entre 7 e 39%^(9,11,24,25) ao avaliarem pacientes hospitalizados em UTIs. Entretanto, em todos os relatos as taxas de letalidade são superiores às encontradas na *influenza* sazonal. Diferenças na organização dos cuidados de saúde, incluindo os critérios de admissão na UTI, a faixa etária dos grupos e a seleção dos locais de estudo podem explicar em parte as diferenças entre os resultados.

Este estudo apresentou diversas limitações, incluindo a subnotificação da infecção, embora esse fato possa ter sido minimizado por uma sensibilização maior para a importância da notificação durante a pandemia. Além disso, pacientes que contraíram a doença podem não ter

sido incluídos por não procurarem atendimento em serviços de saúde. Uma limitação adicional é relacionada ao registro das características clínicas e das comorbidades dos pacientes, realizado com base nos campos presentes no questionário estruturado, elaborado conforme os fatores de risco e as características da *influenza* sazonal. Dessa forma, apesar da existência do campo “outros”, vários itens podem ter sido em parte omitidos, pois a avaliação clínica e a coleta de dados não eram padronizadas. Além disso, foram incluídas somente as crianças com infecção confirmada por RT-PCR. Vale lembrar ainda que as informações foram coletadas em dias, impedindo o cálculo do tempo do início dos sintomas até o começo do tratamento em horas. Por fim, uma restrição importante deste estudo foi a falta da análise múltipla por regressão logística.

Em conclusão, a taxa de letalidade da *influenza* pandêmica A (H1N1) 2009 em crianças de zero a 12 anos foi de 1,5%, levando em conta os casos confirmados laboratorialmente por RT-PCR. Os principais sintomas foram: febre, tosse, coriza e dor de garganta. Os fatores de risco para óbito foram as cardiopatias, a imunodepressão, a dispneia, a pneumonia e a presença de sibilos. O tratamento precoce com o antiviral oseltamivir foi um fator de proteção ao óbito. Os resultados enfatizam o papel dos fatores de risco subjacentes, especialmente na evolução dos casos graves, e indicam que o diagnóstico e o tratamento precoce são importantes para diminuir a letalidade da *influenza* pandêmica A (H1N1) em crianças.

Agradecimentos

Agradecemos à equipe técnica da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, responsável pelo registro e manutenção dos dados no sistema eletrônico do Sinan (Datusus).

Referências bibliográficas

1. Vaqué Rafart J, Gil Cuesta J, Brotons Agulló M. Main features of the new Influenza virus a pandemic (H1N1). *Med Clin (Barc)* 2009;133:513-21.
2. Gatherer D. The 2009 H1N1 Influenza outbreak in its historical context. *J Clin Virol* 2009;45:174-8.
3. World Health Organization [homepage on the Internet]. Pandemic (H1N1) 2009 - update 91 [cited 2010 Jul 14]. Available from: http://www.who.int/csr/don/2010_03_12/en/index.html
4. Hui DS, Lee N, Chan PK. Clinical management of pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection. *Chest* 2010;137:916-25.
5. Gérardin P, El Amrani R, Cyrille B, Gabrièle M, Guillermin P, Boukerrou M et al. Low clinical burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection during pregnancy on the island of La Réunion. *PLoS One* 2010;5:e10896.
6. García AH, Sánchez NG, Martí AT. Influenza A (H1N1): clinical manifestations and prophylactic and therapeutic indications. *Arch Bronconeumol* 2010;46 (Suppl 2):19-23.
7. Ho TS, Wang SM, Liu CC. Historical review of pandemic Influenza A in Taiwan, 2009. *Pediatr Neonatol* 2010;51:83-8.
8. Restrepo MI, Mazo M, Anzueto A. Influenza A (H1N1). Experience in the United States. *Arch Bronconeumol* 2010;46 (Suppl 2):13-8.
9. Lister P, Reynolds F, Parslow R, Chan A, Cooper M, Plunkett A et al. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet* 2009;374:605-7.
10. Van Zwol A, Witteveen R, Markhorst D, Geukers VG. Clinical features of a Dutch cohort of critically ill children due to the 2009 new influenza A H1N1 pandemic. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50:69-72.
11. Altmann M, Fiebig L, Soyka J, von Kries R, Dehnert M, Haas W. Severe cases of pandemic (H1N1) 2009 in children, Germany. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:186-92.
12. Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin Influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol* 2009;45:169-73.

13. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J *et al*. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;12;361:1935-44.
14. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A *et al*. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880-7.
15. Cioc AM, Nuovo GJ. Histologic and *In Situ* viral findings in the myocardium in cases of Sudden, unexpected death. *Mod Pathol* 2002;15:914-22.
16. Dorinsky PM, Gadek JE. Multiple organ failure. *Clin Chest Med* 1990; 11:581-91.
17. Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human Influenza revisited. *Vaccine* 2008;26 (Suppl 4):D59-66.
18. Mamas AM, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* 2008;130:304-9.
19. Greaves K, Oxford JS, Price CP, Clarke GH, Crake T. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute Influenza infection. *Arch Intern Med* 2003;163:165-8.
20. Ison MG, Campbell V, Rembold C, Dent J, Hayden FG. Cardiac findings during uncomplicated acute influenza in ambulatory adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:415-22.
21. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R *et al*. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:466-72.
22. Brussee JE, Smit HA, Koopman LP, Wijga AH, Kerkhof M, Corver K *et al*. Interrupter resistance and wheezing phenotypes at 4 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:209-13.
23. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
24. Jouvét P, Hutchison J, Pinto R, Menon K, Rodin R, Choong K *et al*. Critical illness in children with influenza A/pH1N1 2009 infection in Canada. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:603-9.
25. Farias JA, Fernández A, Monteverde E, Vidal N, Arias P, Montes MJ *et al*. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive Care Med* 2010;36:1015-22.