



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO DIOGO PEDREIRO SOARES

***INFEÇÃO GRAVE PELO VÍRUS INFLUENZA E VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO NOS CUIDADOS  
INTENSIVOS PEDIÁTRICOS NOS ÚLTIMOS 15 ANOS***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob orientação de:

DOUTORA PATRÍCIA MAÇÃO

DOUTOR GUSTAVO JANUÁRIO

ABRIL/2023



# **INFEÇÃO GRAVE PELO VÍRUS INFLUENZA E VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO NOS CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS NOS ÚLTIMOS 15 ANOS**

Artigo Científico Original

**João Soares** (1); Inês Rua (2); Gustavo Santos (1,2); Leonor Carvalho (2); Rita Moinho (2); Patrícia Mação (1,2)

## **Afiliação:**

(1) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(2) Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

## **Endereço de correio eletrónico:**

joaodiogo81@gmail.com

## **Morada Institucional:**

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III – Polo das Ciências da Saúde.

Azinhaga de Santa Camba, Celas 3000-548 Coimbra



## **Lista de Abreviaturas**

**CIPE:** Serviço de Cuidados Intensivos Pediátricos

**DGS:** Direção Geral da Saúde

**HP:** Hospital Pediátrico

**PCR:** *Polymerase Chain Reaction*

**PICU:** *Pediatric Intensive Care Unit*

**PIM2:** *Paediatric Index of Mortality 2*

**VMI:** Ventilação mecânica invasiva

**VNI:** Ventilação não invasiva

**VSR:** Vírus Sincicial Respiratório

Índice

<b>Resumo.....</b>	<b>7</b>
<b>Palavras-Chave.....</b>	<b>8</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>9</b>
<b>Keywords.....</b>	<b>10</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>11</b>
<b>Material e Métodos.....</b>	<b>13</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>15</b>
<b>Discussão.....</b>	<b>20</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>23</b>
<b>Agradecimentos .....</b>	<b>24</b>
<b>Referências.....</b>	<b>25</b>

## Resumo

**Contexto:** O vírus Influenza é um agente comum de infeções pediátricas. A maioria das infeções são ligeiras, mas algumas podem ter consequências graves, incluindo a morte. O objetivo deste estudo foi analisar os casos graves de infeção por vírus Influenza e compará-los com o VSR.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de crianças entre 0 e 17 anos internadas em cuidados intensivos pediátricos nos últimos 15 anos (2008-2022) por infeção por vírus Influenza no Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP). Foram analisadas a apresentação clínica, gravidade e a evolução. Foram posteriormente comparados com os casos com infeção por VSR no mesmo período de estudo.

**Resultados:** Foram identificados 47 casos de infeção por vírus Influenza (34% com co-infeção com outros vírus), com uma idade mediana de 2,3 anos (AIQ 6,1) e comorbilidades em 38%. A mediana de admissões foi de 3/ano, com um pico de 11 casos em 2019. O tipo A do vírus Influenza foi detetado em 96%. A apresentação clínica foi com sintomas respiratórios em 96%, sintomas neurológicos 38% e sépsis 28%. O principal motivo de internamento foi insuficiência respiratória (68%). A média do PIM2 na admissão foi de  $9 \pm 15,9\%$ . Foi usado suporte ventilatório em 66% dos casos (invasivo em 45%, não invasivo em 32%), e foi necessário suporte vasoativo em 19% e hemoderivados em 17%. A duração mediana do internamento foi de 4 dias (AIQ 5). Registaram-se 4 mortes (8,5%). Durante o mesmo período houve 171 admissões por VSR (excluídos os casos de co- infeção, n=11). A comparação com os casos de infeção por VSR estão presentes na **Tabela 1**.

**Conclusões:** O número de internamentos em cuidados intensivos por infeção a vírus Influenza foi muito menor quando comparado com o número de internamentos por VSR no mesmo período. No entanto, a infeção por vírus Influenza foi mais grave (maior PIM2 à admissão e maior necessidade de cuidados de suporte) e a responsável por todas as mortes registadas. Um número importante de doentes era previamente saudável.

**Tabela 1** - Características demográficas e clínicas dos casos de infecção por influenza – grupo A (n=36) e VSR – grupo B (n= 171) internados no CIPE durante o período de 2008-2022

	<b>Grupo A: Vírus Influenza (n=36)</b>	<b>Grupo B: VSR (n=171)</b>	<b>p</b>
Idade (anos) mediana (AIQ)	3,4 (7,8)	0,1 (0,2)	<b>&lt;0,001</b>
Recém-nascido (n, %)	1 (2,8%)	57 (33,3%)	
Masculino (n, %)	19 (52,8%)	100 (58,5%)	0,529
Comorbilidades (n, %)	14 (38,9%)	44 (25,7%)	0,11
Vacinação anti-influenza (n, %)	2 (7,4%)	Não aplicável	
PIM2 (media ± DP)	10,9 ±17,7	1,7 ± 4	<b>&lt;0,001</b>
Ventilação invasiva ou não invasiva (n, %)	24 (66,7%)	73 (42,7%)	<b>0,011</b>
Ventilação não invasiva (n, %)	13 (36%)	49 (28,7%)	
Ventilação invasiva (n, %)	16 (44%)	38 (22,2%)	
Suporte vasoativo (n, %)	8 (22,2%)	22 (12,9%)	0,147
Hemoderivados (n, %)	8 (22,2%)	6 (3,5%)	<b>0,001</b>
Substituição função renal (n, %)	1 (2,8%)	0 (0%)	0,174
Complicações (n, %)	31 (86,1%)	114 (66,7%)	<b>0,008</b>
Duração de internamento (dias), mediana (AIQ)	4,5 (7)	5 (4)	0,212
Sequelas (n, %)	3 (8,3%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001</b>
Mortalidade (n, %)	4 (11,1%)	0 (0%)	<b>0,001</b>

### Palavras-Chave

Influenza; Pediatria; Cuidados Intensivos; VSR.

## **Abstract**

**Backgrounds:** Influenza virus is a common agent of pediatric infection. Most cases are mild, but severe illness and death can occur. The aim of this study was to analyze severe cases associated with influenza virus and compare it with RSV.

**Methods:** We retrospectively studied children 0-17 years old, admitted to pediatric intensive care unit over the last 15 years (2008-2022) due to influenza virus at a tertiary hospital in Portugal. Clinical presentation, severity and evolution were analyzed. Comparison of children with RSV infection admitted in the same period was performed.

**Results:** We identified 47 cases of influenza virus infection (34% coinfection with other viruses), with a median age of 2,3 years (IQR 6,1) and 38% had comorbidities. The median admissions were 3/year, with a peak of 11 cases in 2019. Influenza type A was identified in 96%. Clinical presentation was with respiratory symptoms in 96%, neurologic 38% and sepsis 28%. The main reason for admission was respiratory failure (68%). Mean PIM2 at admission was  $9\pm 15,9$ . Ventilatory support was used in 66% (invasive 45%, non-invasive 32%). Vasoactive support was required in 19% of patients and blood products in 17%. The median length of stay was 4 days (IQR 5). There were 4 (8,5%) deaths. During this period there were 171 admissions related to RSV infection (excluding coinfections; n=11). Comparison with cases of RSV infection is present at **Table 1**.

**Conclusions:** The number of influenza virus infections admitted to PICU was much lower than with RSV in the same period. However, influenza was more severe (higher PIM2 at admission and need of supportive care) and responsible for all deaths registered. An important number of patients were previously healthy.

**Table 1** - Demographic and clinical characteristics of the influenza virus - group A (n=36) and RSV - group B (n=171) infection cases admitted in the PICU between 2008-2022

	<b>Group A: Influenza Virus (n=36)</b>	<b>Group B: RSV (n=171)</b>	<b>p</b>
Age (years) median (IQR)	3,4 (7,8)	0,1 (0,2)	<b>&lt;0,001</b>
Newborn (n, %)	1 (2,8%)	57 (33,3%)	
Male (n, %)	19 (52,8%)	100 (58,5%)	0,529
Comorbidities (n, %)	14 (38,9%)	44 (25,7%)	0,11
Influenza vaccination (n, %)	2 (7,4%)	Non applicable	
PIM2 (mean $\pm$ SD)	10,9 $\pm$ 17,7	1,7 $\pm$ 4	<b>&lt;0,001</b>
Invasive and non-invasive ventilation (n, %)	24 (66,7%)	73 (42,7%)	<b>0,011</b>
Non-invasive ventilation (n, %)	13 (36%)	49 (28,7%)	
Invasive ventilation (n, %)	16 (44%)	38 (22,2%)	
Vasoactive support (n, %)	8 (22,2%)	22 (12,9%)	0,147
Blood products (n, %)	8 (22,2%)	6 (3,5%)	<b>0,001</b>
Renal replacement therapy (n, %)	1 (2,8%)	0 (0%)	0,174
Complications (n, %)	31 (86,1%)	114 (66,7%)	<b>0,008</b>
Length of stay (days), median (IQR)	4,5 (7)	5 (4)	0,212
Sequelae (n, %)	3 (8,3%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001</b>
Mortality (n, %)	4 (11,1%)	0 (0%)	<b>0,001</b>

## Keywords

Influenza; Peadiatrics; Intensive Care; RSV.

## Introdução

O vírus Influenza é um vírus RNA que pertence à família Orthomyxoviridae.<sup>1</sup> É um dos principais agentes patogênicos respiratórios, responsável por surtos epidêmicos sazonais.<sup>2</sup>

A idade pediátrica é particularmente atingida, chegando a afetar 20 a 30% das crianças anualmente.<sup>2,3</sup>

A sua apresentação clínica é frequentemente benigna e caracteriza-se por febre, mal-estar geral e cefaleias, seguida de um quadro de congestão nasal, tosse não produtiva e rinorreia.<sup>2</sup> Contudo, em certos casos, esta infecção pode estar associada a complicações que podem ir desde otite média aguda a alterações neurológicas, falência respiratória e até à morte.<sup>4</sup> Estima-se que, anualmente, o vírus Influenza seja responsável por até 97 200 mortes abaixo dos 5 anos, maioritariamente em países de baixo rendimento.<sup>5</sup>

Esta infecção afeta principalmente crianças previamente saudáveis, mas as complicações são mais frequentes quando existem determinados fatores de risco, entre os quais a asma, a obesidade, a imunossupressão, as patologias cardíacas e neuromusculares, sendo as últimas as que têm a maior morbidade associada.<sup>2-4,6</sup> A co-infecção por outros vírus e a sobre-infecção bacteriana, frequentemente descritos nestes casos, parecem ter um papel importante na mortalidade.<sup>6</sup>

Em relação ao diagnóstico, e apesar de existirem testes rápidos que detetam o antígeno do vírus em poucos minutos, é recomendado que a infecção seja confirmada por testes mais fidedignos e sensíveis, como a *polymerase chain reaction* (PCR).<sup>2</sup>

Na maioria dos casos, o tratamento sintomático de suporte, nomeadamente com reforço hídrico, é suficiente. No entanto, em quadros mais graves, poderá estar indicado o uso de antivíricos, principalmente os inibidores da neuraminidase.<sup>2,7</sup>

A vacinação tem um papel fundamental na prevenção da infecção em crianças suscetíveis, emitindo a Direção Geral da Saúde (DGS) uma normal anual no que diz respeito à vacinação dos grupos de risco.<sup>2,8,9</sup>

Além do vírus Influenza, outro dos principais agentes de infecções respiratórias pediátricas é o vírus sincicial respiratório (VSR).<sup>10</sup> Pertence à família Paramyxoviridae e é o principal causador de infecções respiratórias baixas, nomeadamente bronquiolite aguda e pneumonia em crianças com idade inferior a 2 anos. É também a principal causa de internamentos pediátrico nos países desenvolvidos.<sup>11,12</sup> Estima-se que, anualmente, o VSR seja responsável por cerca de 101 400 mortes abaixo dos 5 anos, maioritariamente em países de baixo rendimento.<sup>10</sup>

Também neste caso, o tratamento passa pelo suporte e terapêutica sintomática.<sup>13,14</sup> Está igualmente disponível uma norma da DGS que identifica os grupos de risco restritos para utilização de palivizumab, um anticorpo monoclonal contra o VSR.<sup>15</sup> Não existe atualmente nenhuma terapêutica específica disponível.<sup>13,14</sup>

Foi nosso objetivo analisar os casos graves de infeção por vírus influenza, em crianças, e compará-los com os casos de infeção por VSR.

## Material e Métodos

Foi realizado um estudo observacional, com colheita retrospectiva de dados, de todas as crianças e adolescentes com diagnóstico de infeção por vírus Influenza e por VSR, internadas no Serviço de Cuidados Intensivos (CIPE) do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP), durante um período de 15 anos (janeiro de 2008 a dezembro de 2022).

O HP é um hospital de nível III da região centro de Portugal, com uma área de influência que abrange cerca de 2 800 000 habitantes, dos quais cerca de 330 000 são crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

O CIPE presta cuidados multidisciplinares diferenciados, médicos e cirúrgicos da região centro, e pontualmente também de outras regiões do país. A assistência clínica prestada é reservada a: recém-nascidos até aos 7 dias de vida, com necessidade de internamento hospitalar; recém-nascidos, para cuidados cirúrgicos ou terapêuticas médicas não disponíveis nas Maternidades; crianças criticamente doentes do foro médico, cirúrgico (exceto cirurgia cardíaca) e traumatológico; crianças com insuficiência hepática aguda ou crónica agudizada e cuidados pós-operatórios de transplante hepático - serviço de referência nacional.

A identificação dos casos foi realizada a partir de uma base de dados (*Filemaker®*) anonimizada do serviço e em todos os casos confirmado o diagnóstico por resultado de biologia molecular (PCR clássica ou painel múltiplo) ou imunofluorescência.

Foram analisados dados demográficos, manifestações clínicas, comorbilidades, estado vacinal em relação à vacina contra a gripe, score PIM2 (*Paediatric Index of Mortality*) na admissão, tratamento e evolução (duração do internamento e morte). Foram consideradas comorbilidades, as que correspondem a grupos de risco para doença grave causada pelo vírus influenza identificados pela DGS: portadores de doença crónica grave e/ou descompensada (pulmonar, incluindo asma com necessidade de corticóides inalados diários; cardiovascular; renal; hepática; hematológica; neurológica e neuromuscular; metabólica, nomeadamente diabetes mellitus e oncológica), imunodeprimidos e crianças com obesidade.<sup>9</sup>

Relativamente ao vírus influenza foi ainda analisado o tipo do vírus e a co-infeção com outros vírus respiratórios.

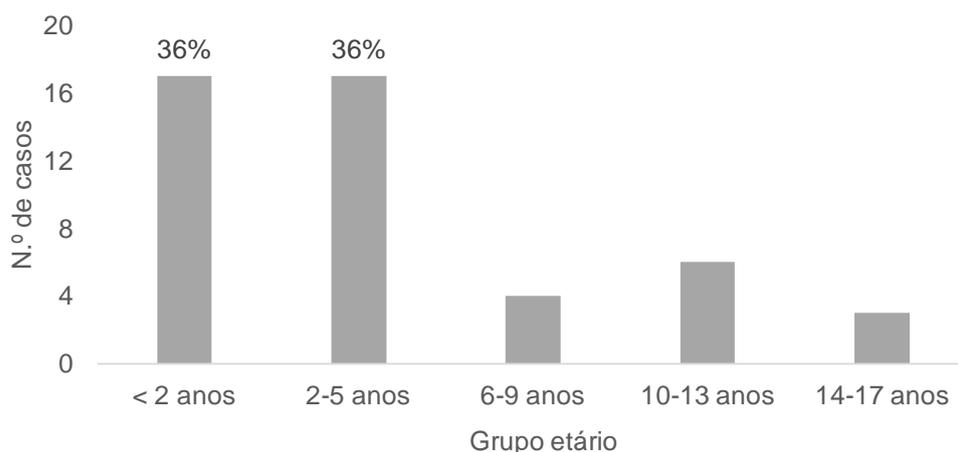
Para comparação com os casos de infeção por VSR no mesmo período de estudo, foram excluídos os casos de co-infeção com este vírus (n=11) e constituídos 2 grupos: grupo A - infeção por vírus influenza (n=36) e grupo B - infeção por VSR (n=171). Para o grupo com infeção com VSR consideraram-se comorbilidades os fatores de risco para doença grave por VSR definidas pela DGS (prematuidade, cardiopatia congénita cianótica ou hemodinamicamente significativa, doença pulmonar crónica, doença neuromuscular, antecedentes de hérnia diafragmática, hipertensão pulmonar, imunodeficiência ou imunossupressão).<sup>15</sup>

Para efetuar a análise estatística foi usado o programa *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 Armonk*. O teste de normalidade usado foi o teste de Kolmogorov-Smirnov ( $p=0,05$ ). Para analisar as variáveis quantitativas foram utilizadas medidas de tendência central e de dispersão. As variáveis qualitativas foram analisadas através de frequências absolutas e relativas. Recorreu-se ao teste qui-quadrado de ajuste para analisar a distribuição do número de casos ao longo dos meses do ano. As diferenças de distribuição entre variáveis categóricas foram analisadas com o teste qui-quadrado de Pearson ou teste Exato de Fisher, de acordo com o tamanho da amostra. Foi utilizado o teste T-Student para a comparação de variáveis quantitativas com distribuição normal e o teste U de Mann-Whitney para comparar variáveis quantitativas sem distribuição normal. O nível de significância estatística considerado foi  $p<0,05$ .

O trabalho foi submetido pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

## Resultados

Durante o período de estudo (2008-2022), foram internadas no CIPE 47 crianças ou adolescentes com infeção pelo vírus influenza, sendo 57% do sexo masculino. A idade, à data do internamento, variou entre 4 dias e 16 anos e 3 meses, com mediana de 2,3 anos (AIQ 6,1). Dois doentes (4%) eram recém-nascidos. A distribuição por grupo etário está representada na **Figura 1**.

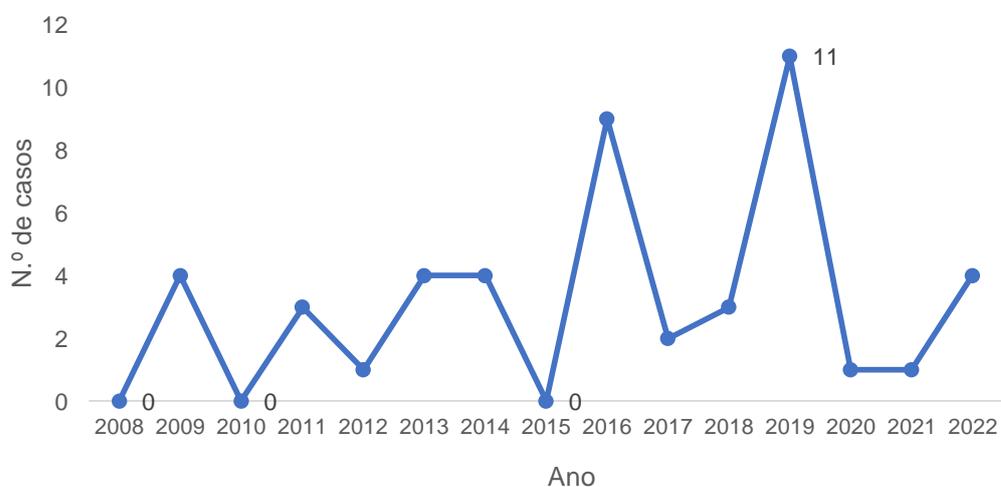


**Figura 1** - Distribuição por grupo etário dos casos internados no CIPE com infeção pelo vírus influenza de 2008 a 2022 (n=47).

Apresentavam comorbilidades 18 casos (38%), sendo as mais frequentes: asma sob terapêutica com corticóides inalados (n=7), cardiopatia congénita (n=5) e insuficiência respiratória crónica sob ventilação não invasiva no domicílio (n=3). De entre o grupo de doentes com indicação para vacinação contra a gripe de acordo com os critérios da DGS, apenas foi possível conhecer o estado vacinal em 11 casos (61%), e destes cinco (45%) tinham sido vacinados nessa época gripal.

Registou-se co-infeção com outros vírus respiratórios em 16 casos (34%), sendo o VSR o mais frequente, presente em 11 casos (nove isolado e dois em conjunto com outros vírus para além do vírus influenza). Foi possível identificar o tipo do vírus influenza em praticamente todos os casos (exceto um), tendo sido identificado o tipo A em 96%.

A mediana de admissões foi de 3/ano, com um pico de 11 casos em 2019. A distribuição dos internamentos por ano está representada na **Figura 2**.



**Figura 2** - Distribuição anual dos casos internados na CIPE com infecção pelo vírus influenza de 2008 a 2022 (n=47).

Em relação às manifestações clínicas, 96% apresentaram clínica respiratória, 38% clínica neurológica, 28% sépsis e 11% clínica gastrointestinal. Os motivos de admissão foram insuficiência respiratória em 68%, convulsões/status convulsivo em 13%, alteração do estado de consciência incluindo coma em 9%, choque séptico em 4%, apneia em 2%, paragem cardiorrespiratória em 2% e febre em recém-nascido em 2%. O PIM2 na admissão foi em média  $9 \pm 15,9\%$ .

Durante o internamento foi necessário suporte ventilatório em 66% dos doentes (n=31), dos quais ventilação não invasiva (VNI) em 15 casos e ventilação invasiva (VI) em 21 casos. A duração mediana de VNI foi 72 horas (AIQ 95) e de VI 72 horas (AIQ 120). Necessitaram ainda de suporte vasoativo 19%, hemoderivados 17%, terapêutica antiepilética 17% e terapêutica de substituição da função renal 2%. Em relação às restantes terapêuticas: 98% foram medicados com antibiótico, 94% com oseltamivir, 36% broncodilatadores e 30% corticóides sistêmicos.

Foi identificada pelo menos uma complicação em 85% dos doentes: 74% sobreinfecção bacteriana, dos quais 23% sépsis, 19% atelectasia pulmonar e 6% derrame pleural. A

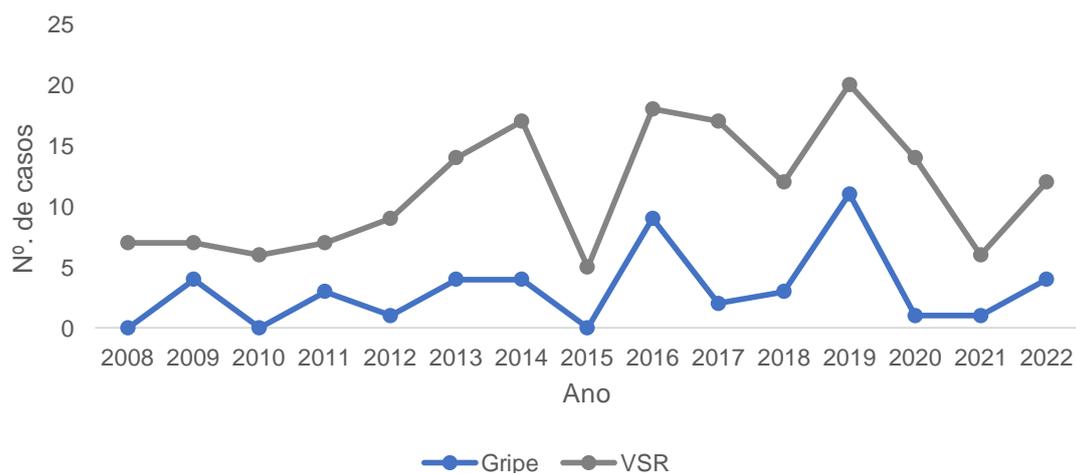
mediana de duração de internamento foi de 4 dias (AIQ 5), com um máximo de 35 dias.

Ocorreram 4 mortes (8,5%), das quais duas crianças com comorbilidades (criança de 10 anos, com doença neuromuscular e insuficiência respiratória crónica internada por agudização da insuficiência respiratória e criança de 15 meses, com trissomia 21 e cardiopatia internada por paragem cardiorrespiratória hospitalar e choque cardiogénico) e duas sem fatores de risco para doença grave por influenza: criança de 5 anos com síndrome de dificuldade respiratória aguda grave, sépsis e pneumonia pneumocócica com derrame com evolução fulminante; e criança de 4 anos que se apresentou com status convulsivo no contexto de encefalite necrosante aguda, com evolução para morte cerebral. Três doentes (6%) ficaram com sequelas, incluindo neurológicas (n=2) e amputação de dedos (n=1).

Para comparação com os casos de infeção por VSR no mesmo período de estudo, foram excluídos os casos de co-infeção com este vírus (n=11) e constituídos 2 grupos: **grupo A - infeção por vírus influenza** (n=36) e **grupo B - infeção por VSR** (n=171).

Relativamente a grupo com infeção por VSR cerca de 59% eram do sexo masculino. A idade, à data de admissão, variou entre os 8 dias e os 5 anos, com mediana de 1 mês (AIQ 0,2). Cerca de 33% eram recém-nascidos e 95% tinham menos de dois anos. Apresentavam pelo menos uma comorbilidade de risco para infeção grave por VSR 26%, entre as quais prematuridade (22%), cardiopatia congénita (2%) e doença neuromuscular (2%). O VSR estava em coinfeção com outros vírus em 16% dos casos, maioritariamente rhino/enterovírus (7%) e adenovírus (6%).

A mediana de admissões por ano foi de 12, com um pico de 20 casos em 2019. A distribuição dos internamentos por ano está representada na **Figura 3**.



**Figura 3** - Distribuição anual dos casos internados na CIPE com infecção por VSR de 2008 a 2022 (n=171).

Relativamente à forma de apresentação clínica 100% apresentaram sintomas respiratórios, 10% sépsis, 8% sintomas neurológicos e 5% gastrointestinais. Os motivos de admissão foram insuficiência respiratória em 80%, apneia isolada em 15%, choque em 2%, convulsões/status convulsivo em 1%, paragem cardiorrespiratória em 1% e hiponatremia grave em 1%. O PIM2 à admissão foi, em média,  $1,7 \pm 4$  %.

Foram medicados com antibiótico 72% dos casos, broncodilatadores 36% e corticóides 26%. A terapêutica de suporte necessária durante o internamento no CIPE está descrita na **Tabela 1**. A mediana de duração de internamento foi de 5 dias (IIQ 4). Não ocorreram mortes e nenhum doente apresentou sequelas.

Comparando os dois grupos verificou-se que a mediana da idade foi significativamente menor no grupo B - VSR (3,4 vs 0,1 anos,  $p < 0,001$ ), que também apresentou uma proporção maior de RN. No global mais de um terço dos doentes apresentavam comorbidades para doença grave, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Os doentes do grupo A - Influenza apresentaram um score de gravidade PIM2 maior na admissão, maior suporte ventilatório, mais complicações e maior mortalidade (11,1% vs 0%,  $p = 0,001$ ). A análise comparativa das características demográficas e clínicas dos casos com infecção por influenza e VSR podem ser encontradas na **Tabela 1**.

**Tabela 1** - Características demográficas e clínicas dos casos de infecção por influenza – grupo A (n=36) e VSR – grupo B (n= 171) internados no CIPE durante o período de 2008-2022

	<b>Grupo A: Vírus Influenza (n=36)</b>	<b>Grupo B: VSR (n=171)</b>	<b>p</b>
Idade (anos) mediana (AIQ)	3,4 (7,8)	0,1 (0,2)	<b>&lt;0,001</b>
Recém-nascido (n, %)	1 (2,8%)	57 (33,3%)	
Masculino (n, %)	19 (52,8%)	100 (58,5%)	0,529
Comorbilidades (n, %)	14 (38,9%)	44 (25,7%)	0,11
Vacinação anti-influenza (n, %)	2 (7,4%)	Não aplicável	
PIM2 (media ± DP)	10,9 ±17,7	1,7 ± 4	<b>&lt;0,001</b>
Ventilação invasiva ou não invasiva (n, %)	24 (66,7%)	73 (42,7%)	<b>0,011</b>
Ventilação não invasiva (n, %)	13 (36%)	49 (28,7%)	
Ventilação invasiva (n, %)	16 (44%)	38 (22,2%)	
Suporte vasoativo (n, %)	8 (22,2%)	22 (12,9%)	0,147
Hemoderivados (n, %)	8 (22,2%)	6 (3,5%)	<b>0,001</b>
Substituição função renal (n,%)	1 (2,8%)	0 (0%)	0,174
Complicações (n, %)	31 (86,1%)	114 (66,7%)	<b>0,008</b>
Duração de internamento (dias), mediana (AIQ)	4,5 (7)	5 (4)	0,212
Sequelas (n,%)	3 (8,3%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001</b>
Mortalidade (n, %)	4 (11,1%)	0 (0%)	<b>0,001</b>

## Discussão

O nosso estudo analisou os dados, dos últimos 15 anos, de crianças internadas por infeção grave pelo vírus influenza num serviço de cuidados intensivos de um hospital pediátrico terciário em Portugal. Numa época em que os vírus respiratórios são cada vez mais reconhecidos como agentes patogénicos potencialmente graves, este estudo compara os casos e a gravidade da infeção por influenza com os casos de infeção por VSR, com necessidade de internamento em cuidados intensivos no mesmo período.

A amostra analisada é, na nossa opinião, representativa da população da região centro do país, pois este é o único serviço que presta cuidados intensivos à população pediátrica nesta região ao longo de todo o período de estudo.

Verificámos uma tendência de aumento do número de internamentos por infeção grave por influenza nos últimos anos. A maioria dos doentes internados foi do sexo masculino, semelhante ao identificado noutro estudo.<sup>16</sup> Encontrámos também na população estudada uma idade mediana de 2,3 anos, tendo sido o grupo etário abaixo dos cinco anos de vida. Este grupo etário já é reconhecido como um dos mais frequentemente afetados e em maior risco para doença grave por influenza.<sup>16,17</sup>

Na nossa amostra cerca de 38% dos doentes apresentavam comorbilidades de risco para doença grave, o que foi menor do que a proporção relatada em outras séries em que foram descritas comorbilidades em aproximadamente 80% dos casos.<sup>16,17</sup> Destaca-se, no entanto, que, tal como na nossa amostra, cerca de metade das mortes por influenza ocorrem em crianças sem fatores de risco para doença grave.<sup>18</sup>

Apenas cinco casos (45%) do total de doentes com indicação para vacinação contra a gripe, de acordo com as normas da DGS, foram vacinados nessa época gripal. Em Portugal, tal como noutros países da Europa, a vacinação é recomendada anualmente a crianças acima dos seis meses incluídas em grupos de risco.<sup>9</sup> Os motivos para a não vacinação não foram analisados. Salieta-se, no entanto, que a vacinação é reconhecidamente um dos meios mais eficazes de prevenir a infeção por influenza durante as epidemias de gripe e as suas complicações.

O vírus influenza do tipo A foi o mais frequentemente identificado, estando presente em 96% dos casos. Apesar da literatura recente, nomeadamente estudos comparativos entre infeção a influenza do tipo A e do tipo B terem aparentemente

demonstrado uma gravidade semelhante em idade pediátrica, contrariando a noção prévia de que o tipo A estava associado a maior gravidade, a nossa série mostra uma quase ausência do tipo B como causa de doença grave (apenas dois casos).<sup>19,20</sup> Alguns estudos relacionam a potencial gravidade com os diferentes subtipos de influenza A, sendo reconhecida maior gravidade a períodos com aumento da circulação do subtipo AH3N2, mas na nossa amostra não foi analisado o subtipo do vírus.<sup>21</sup>

Como expectável, as manifestações respiratórias foram as mais frequentes na amostra estudada de crianças com infeção grave por influenza. No entanto, destacamos a elevada proporção de casos com clínica neurológica (38%). A maioria das casuísticas refere manifestações neurológicas em até 25% das crianças hospitalizadas com infeção grave por influenza. A presença destas manifestações neurológicas está associada na literatura a mau prognóstico e até morte.<sup>22</sup> Na nossa série registamos uma morte por encefalite e dois casos com sequelas neurológicas.

Praticamente todos os casos foram medicados com antibiótico (98%). Consideramos elevada a taxa de prescrição que poderá ser justificada pela suspeita de sobreinfeção bacteriana, embora esta tenha sido referida como complicação em apenas 74% dos casos.<sup>17</sup>

O oseltamivir, um inibidor da neuraminidase, foi prescrito em 94% dos casos. Está recomendado no tratamento da infeção com necessidade de internamento por influenza tipo A e B e das suas complicações. A sua maior eficácia é obtida quando é administrado nas primeiras 48 horas de doença, diminuindo esta com a administração tardia, o que pode ter justificado a sua não utilização em casos pontuais.<sup>23,24</sup>

### **Comparação Influenza - VSR**

Os casos de infeção por influenza e VSR com necessidade de internamento em cuidados intensivos tiveram uma tendência semelhante na evolução ao longo dos anos (**Figura 3**).

A idade dos doentes foi significativamente maior no grupo de infeção por influenza, o que é justificado pela predileção do VSR pelos primeiros meses de vida, onde é reconhecidamente mais grave, existindo na nossa amostra um elevado número de RN (33%).<sup>25</sup>

A maior gravidade dos casos de infecção por influenza está bem patente na comparação entre os dois grupos, nomeadamente na maior média do score PIM2 (índice de gravidade na admissão), na maior percentagem de suporte ventilatório, de uso de hemoderivados e na maior ocorrência de complicações. A existência de sequelas e de mortalidade foi exclusiva do grupo de infecção por influenza, apesar de ambos os grupos terem uma percentagem de comorbilidades semelhante.<sup>17</sup>

Tal como descrito na literatura e como se verificou na nossa amostra, os casos graves e a mortalidade ocorreram também em crianças previamente saudáveis. Apesar de a mortalidade por influenza ser pouco frequente, aconteceu em 8,5% no nosso estudo, semelhante ao já conhecido.<sup>3,16,17</sup>

Apesar se tratar de um estudo retrospectivo, o que constitui uma limitação em termos de desenho de estudo, a abordagem destes doentes e os respetivos registos clínicos estavam quase sempre muito completos, uma vez que se trata de um serviço auditado e certificado com uma equipa clínica reduzida e uniforme nas suas atitudes.

Apesar de existirem estudos que comparem o nível de gravidade do vírus Influenza com outros vírus<sup>17</sup>, o nosso estudo parece ser pioneiro na análise comparativa do vírus Influenza e VSR na região centro do país, sendo também dos mais recentes.

## **Conclusão**

A maioria das infeções por vírus influenza e por vírus sincicial respiratório apresenta uma evolução benigna e autolimitada, mas o potencial de gravidade existe e não está apenas associado à existência de comorbilidades prévias, podendo ambos os vírus causar doença grave, mesmo em crianças previamente saudáveis.

Neste estudo, caracterizou-se uma população de doentes pediátricos com infeção grave a influenza e a VSR com necessidade de internamento no único serviço que presta cuidados intensivos da região centro de Portugal. O vírus influenza foi, em comparação com o VSR, associado a um maior score PIM2 à admissão, a uma maior necessidade de ventilação invasiva e não invasiva, a uma necessidade superior de suporte vasoativo e de utilização de hemoderivados, a um maior número de complicações e foi finalmente responsável por todas as mortes e sequelas registadas.

## **Agradecimentos**

Agradeço à Doutora Inês Rua, ao Doutor Gustavo Januário, à Doutora Leonor Carvalho, à Doutora Rita Moinho e à Doutora Patrícia Mação o esforço e a ajuda na realização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, aos meus amigos e a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, o apoio e confiança que me transmitiram desde o primeiro dia.

## Referências

1. Fraaij PLA, Heikkinen T. Seasonal influenza: The burden of disease in children. *Vaccine*. 2011 Oct;29(43):7524–8.
2. Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr*. 2017 Jun;29(3):297–302.
3. Principi N, Esposito S. Severe influenza in children: incidence and risk factors. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016 Oct 2;14(10):961–8.
4. Gill PJ, Ashdown HF, Wang K, Heneghan C, Roberts NW, Harnden A, et al. Identification of children at risk of influenza-related complications in primary and ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015 Feb;3(2):139–49.
5. Wang X, Li Y, O'Brien KL, Madhi SA, Widdowson MA, Byass P, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020 Apr;8(4):e497–510.
6. Jia L, Xie J, Zhao J, Cao D, Liang Y, Hou X, et al. Mechanisms of Severe Mortality-Associated Bacterial Co-infections Following Influenza Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Aug 3;7.
7. Eşki A, Öztürk GK, Gülen F, Çiçek C, Demir E. Risk Factors for Influenza Virus Related Severe Lower Respiratory Tract Infection in Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019 Nov;38(11):1090–5.
8. Wong KK, Jain S, Blanton L, Dhara R, Brammer L, Fry AM, et al. Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2004–2012. *Pediatrics*. 2013 Nov 1;132(5):796–804.
9. Direção-Geral da Saúde. Norma 007/2022: Campanha de Vacinação Sazonal contra a Gripe: Outono- Inverno 2022-2023 [Internet]. 2022. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>

10. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022 May;399(10340):2047–64.
11. Alvarez AE, Marson FA de L, Bertuzzo CS, Arns CW, Ribeiro JD. Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. *J Pediatr (Rio J)*. 2013 Nov;89(6):531–43.
12. Souza APD de, Leitão LA de A, Luisi F, Souza RG, Coutinho SE, Silva JR da, et al. Lack of association between viral load and severity of acute bronchiolitis in infants. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016 Aug;42(4):261–5.
13. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to Respiratory Syncytial Virus. Burden and Risk Factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jan 1;195(1):96–103.
14. Caballero MT, Polack FP, Stein RT. Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Nov;93:75–83.
15. Direção-Geral da Saúde. Norma 012/2013: Prescrição de palivizumab para prevenção de infeção pelo vírus sincicial respiratório em crianças de risco. 2015.
16. Hardelid P, Kapetanstrataki M, Norman L, Fleming SJ, Lister P, Gilbert R, et al. Characteristics and mortality risk of children with life-threatening influenza infection admitted to paediatric intensive care in England 2003–2015. *Respir Med*. 2018 Apr;137:23–9.
17. Sasbón JS, Centeno MA, García MD, Boada NB, Lattini BE, Motto EA, et al. Influenza A (pH1N1) infection in children admitted to a pediatric intensive care unit: Differences with other respiratory viruses\*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2011 May;12(3):e136–40.
18. Shang M, Blanton L, Brammer L, Olsen SJ, Fry AM. Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2010–2016. *Pediatrics*. 2018 Apr 1;141(4).

19. Mattila JM, Vuorinen T, Heikkinen T. Comparative Severity of Influenza A and B Infections in Hospitalized Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Jun;39(6):489–93.
20. Yazici Özkaya P, Turanlı EE, Metin H, Aydın Uysal A, Çiçek C, Karapınar B. Severe influenza virus infection in children admitted to the PICU: Comparison of influenza A and influenza B virus infection. *J Med Virol*. 2022 Feb 21;94(2):575–81.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 Aug 27;59(33):1057–62.
22. Donnelley E, Teutsch S, Zurynski Y, Nunez C, Khandaker G, Lester-Smith D, et al. Severe Influenza-Associated Neurological Disease in Australian Children: Seasonal Population-Based Surveillance 2008–2018. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2022 Dec 28;11(12):533–40.
23. Tagarro A, Cruz-Cañete M, Otheo E, Launes C, Couceiro JA, Pérez C, et al. Oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños y adolescentes. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019 May;90(5):317.e1-317.e8.
24. Direção-Geral da Saúde. Norma 001/2013: Terapêutica e quimioprofilaxia da gripe sazonal, época gripal 2012/2013 [Internet]. 2013. Available from: [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)
25. Bandeira T, Carmo M, Lopes H, Gomes C, Martins M, Guzman C, et al. Burden and severity of children's hospitalizations by respiratory syncytial virus in Portugal, 2015–2018. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 Jan 14;17(1).