

Antonio Paulo Nassar Junior¹,
Amílcar Oshiro Mocelin², André
Luiz Baptiston Nunes³, Leonardo
Brauer⁴

Apresentação clínica e evolução de pacientes com infecção por Influenza A (H1N1) que necessitaram de terapia intensiva durante a pandemia de 2009

Influenza A (H1N1) patients admitted to intensive care units during the 2009 pandemics: clinical features and outcomes

1. Médico da Unidade de Terapia Intensiva Adulto, Hospital e Maternidade São Camilo – Unidade Pompéia – São Paulo (SP), Brasil
2. Médico intensivista da Unidade de Terapia Intensiva Adulto, Hospital e Maternidade São Luiz – Unidade Anália Franco – São Paulo (SP), Brasil.
3. Médico intensivista da Unidade de Terapia Intensiva Adulto, Hospital e Maternidade São Luiz – Unidade Anália Franco – São Paulo (SP), Brasil.
4. Médico intensivista da Unidade de Terapia Intensiva Adulto, Hospital e Maternidade São Camilo – Unidade Pompéia – São Paulo (SP), Brasil.

Trabalho realizado nos Hospitais São Camilo, Unidade Pompéia, e São Luiz, Unidade Anália Franco – São Paulo (SP), Brasil.

Submetido em 23 de Agosto de 2010
Aceito em 6 de Dezembro de 2010

Autor para correspondência:

Antonio Paulo Nassar Junior
Rua Voluntários da Pátria, 3880 - Apto.
111-B - Santana
CEP: 02402-400 - São Paulo (SP),
Brasil.
E-mail: paulo_nassar@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivos: Descrever a apresentação clínica e a evolução dos pacientes admitidos com diagnóstico de infecção por influenza pandêmica (H1N1) em duas unidades de terapia intensiva de hospitais privados de São Paulo.

Métodos: Foi realizada coorte retrospectiva com a avaliação de dados demográficos, da apresentação clínica inicial, escores prognósticos [*Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) 3 e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)], comorbidades, de evolução e de tratamento de todos os pacientes que foram admitidos com diagnóstico confirmado de infecção por influenza pandêmico entre Julho e Setembro de 2009.

Resultados: Durante o período analisado, foram admitidos 22 pacientes. A mediana de idade foi de 30 (25-43,5) anos. As medianas do SAPS 3 e do SOFA foram, respectivamente de 42 (37-49) e 2 (1-3,5). Comorbidades foram comuns (50%), especialmente a obesidade (22,7%). Duas

(9,1%) pacientes eram gestantes. Cinco (22,7%) pacientes foram submetidos à ventilação mecânica, mas houve necessidade de altas pressões expiratórias nestes (mediana de 16cm H₂O e intervalos interquartis 10-25cmH₂O). A taxa de falha de ventilação não-invasiva foi de 50%. A maior parte (77,2%) dos pacientes foi tratada com oseltamivir. A mortalidade hospitalar foi de 4,5%. SAPS 3, SOFA e relação PaO₂/FiO₂ iniciais associaram-se com a necessidade de ventilação mecânica (p<0,01).

Conclusões: A infecção por influenza pandêmico acometeu principalmente indivíduos jovens, especialmente obesos. Neste estudo, os pacientes eram menos graves que os descritos anteriormente, o que explica as menores mortalidade e necessidade de ventilação mecânica. No entanto, uma necessidade de altas pressões expiratórias nos pacientes que precisaram de ventilação mecânica.

Descritores: Vírus da influenza A subtipo H1N1; Surtos de doenças; Unidades de terapia intensiva; Respiração artificial

INTRODUÇÃO

Em abril de 2009, uma epidemia de doença respiratória aguda iniciou-se no México. No mesmo período, dois casos de infecção por Influenza A (H1N1) foram descritos nos Estados Unidos.⁽¹⁾ A doença alastrou-se rapidamente e em 11 de Junho de 2009, a Organização Mundial de Saúde elevou o nível de alerta pandêmico para o nível 6 (última fase), com evidência de transmissão interpessoal em pelo menos dois continentes.

A emergência deste subtipo viral ocorreu por uma recombinação genética de vírus humano, suíno e aviário, e devido à falta de imunidade prévia de grande parte da população, sua disseminação foi rápida.⁽²⁾

No Brasil, a disseminação foi confirmada oficialmente em 16 de julho de 2009. Em 21 de Agosto de 2009, o Brasil tinha 34.506 casos de doença respiratória agu-

da grave. Destes, 5457 casos foram confirmados laboratorialmente como sendo secundários à infecção pela Influenza A (H1N1) pandêmico (2009),⁽³⁾ porém o número total de casos foi provavelmente bem maior, pois com a evolução da epidemia, houve uma orientação por parte do Ministério da Saúde de só testar casos graves.

As primeiras descrições sugeriram que o vírus acometeu principalmente populações jovens⁽⁴⁾ e, como consequência da sua grande disseminação, o número absoluto de casos graves foi elevado. A mortalidade desses casos foi variável nas diversas descrições que foram feitas de pacientes que necessitaram de terapia intensiva.⁽⁵⁻¹²⁾ Até o momento, apenas uma série de casos de pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) no Brasil foi publicada,⁽¹¹⁾ mostrando semelhanças com a experiência mexicana,⁽⁸⁾ mas com resultados diferentes daqueles observados em outros países.

O presente estudo propôs-se a descrever as características e a evolução dos pacientes admitidos em duas unidades de terapia intensiva de hospitais particulares de São Paulo durante a epidemia no Brasil, no período de 01 de Julho a 30 de Setembro de 2009.

MÉTODOS

O estudo é uma coorte histórica que incluiu todos os pacientes maiores de 18 anos admitidos nas duas unidades com quadro respiratório e diagnóstico confirmado de infecção por Influenza A (H1N1) pandêmico (2009). O estudo foi aprovado e sua realização, autorizada, pelas comissões de ética em pesquisa dos hospitais. Como não houve exposição individual dos pacientes e todos os dados vieram de prontuários, não foi necessário o termo de consentimento.

Coleta de dados

A busca dos casos foi feita a partir dos dados das comissões de controle de infecção hospitalar (CCIH) das unidades, que têm armazenados todos os casos suspeitos e confirmados de infecção por Influenza A (H1N1)/2009 no período. Além disso, as duas UTIs dispõem de um banco de dados para análise de indicadores de mortalidade em que constam os diagnósticos dos pacientes. As informações sobre os casos confirmados com passagem pela UTI vieram da análise dessas planilhas.

Foram coletadas as seguintes informações colhidas dos prontuários dos pacientes:

1. Dados demográficos: idade, sexo e índice de massa corpórea (IMC);
2. Antecedentes clínicos: asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade (definida como IMC maior que 30kg/m²), imunossupressão [quimioterapia, radioterapia,

uso de corticóide sistêmico em dose maior que 5mg de prednisona (ou equivalente) por dia], neoplasia metastática, neoplasia hematológica, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), insuficiência cardíaca classe funcional IV (ICC-CF IV), gravidez (e trimestre da gestação);

3. Apresentação inicial: sintomas e sua duração até sua avaliação à admissão hospitalar, no pronto-atendimento, relação pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂), escores de gravidade medidos pelo *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) 3 e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA);

4. Tratamentos realizados: necessidade de ventilação mecânica [e, nestes casos, pressão expiratória final positiva (PEEP) máxima utilizada], uso de terapias de resgate para hipoxemia refratária (recrutamento alveolar e ventilação em posição prona), uso de drogas vasoativas, uso de antivirais, cuja indicação seguiu as diretrizes do Ministério da Saúde que, inicialmente previram o tratamento apenas de casos graves e com menos de 48h de evolução e, posteriormente liberou seu uso a todos os casos. Avaliou-se também o momento do início do antiviral em relação ao início dos sintomas dos pacientes;

5. Desfechos dos pacientes: dias livres de ventilação mecânica em 28 dias, tempo de internação na UTI, mortalidade na UTI e hospitalar.

O diagnóstico da infecção por influenza A (H1N1) foi confirmado pela reação de polimerase em cadeia específica realizada inicialmente pelo Laboratório Adolfo Lutz, da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e, posteriormente, pelo Laboratório Delboni (Diagnósticos da América S.A.) presente nas das unidades. O material utilizado foi a secreção oro e nasofaríngea.

Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas como números absolutos e proporções. As variáveis contínuas são apresentadas como medianas e intervalos interquartis (IIQ). Os dados dos pacientes que necessitaram de ventilação mecânica foram comparados com os dos que não necessitaram. Diferenças entre variáveis categóricas foram comparadas com os testes do qui-quadrado ou Fisher, conforme a distribuição das proporções. Diferenças entre as variáveis contínuas comparadas com o teste de Mann-Whitney. Como o número de casos analisados foi pequeno, não foi realizada análise multivariada para não se incorrer em erros de interpretação dos dados. Os dados foram analisados usando o SPSS versão 10.0 e o Sigma Stat 2.03.

RESULTADOS

Entre 01 de Julho e 30 de Setembro de 2009, foram admitidos 22 pacientes que tiveram posteriormente o diagnós-

tico confirmado de infecção por influenza A (H1N1)/2009 nas duas unidades de terapia intensiva. A mediana de idade foi de 30 (IIQ 25-43,5) anos e houve predominância do sexo feminino. A mediana do tempo decorrido do início dos sintomas à admissão hospitalar foi de 4 (IIQ 2,25-6,5) dias e os sintomas mais comuns foram tosse e febre. A presença de comorbidades foi comum, sendo obesidade, hipertensão arterial e asma/DPOC as mais comuns (Tabela 1). Duas (9,1%) pacientes eram gestantes e ambas estavam no terceiro trimestre. Uma delas realizou a cesareana na UTI devido à insuficiência respiratória hipoxêmica grave.

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos dos pacientes admitidos

Variável	Valor
Idade (anos)	30 (25-43,5)
Sexo feminino	14 (63,6)
SAPS 3	42 (37-49)
SOFA	2 (1-3,5)
Tempo de sintomas	4 (2,25-6,5)
Dispneia	17 (77,3)
Tosse	17 (77,3)
Febre	21 (95,5)
Mialgia	6 (27,3)
Diarreia	4 (18,2)
Comorbidade*	11 (50,0)
Asma/DPOC	3 (13,6)
HAS	4 (18,2)
DM	2 (9,1)
Imunossupressão	3 (13,6)
Obesidade	5 (22,7)
Gestação	2 (9,1)

SAPS – *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*; DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica; HAS – hipertensão arterial sistêmica; DM – diabetes mellitus.

Resultados expressos em mediana (25%-75%) ou número (%). *A soma das comorbidades (n=19) é maior que o número de pacientes com alguma comorbidade (n=11) porque alguns pacientes tinham mais de uma comorbidade.

Os motivos de admissão dos pacientes foram insuficiência respiratória aguda (n=17; 77,3%) e sepse grave (n=5; 22,7%). Ambos diagnósticos foram os relatados na ficha de admissão da UTI. De modo geral, a gravidade dos pacientes, medida pelos escores SAPS 3 e SOFA não foi alta. Apenas 4 (18,2%) dos pacientes necessitaram de vasopressor e apenas 1 (4,5%) necessitou de suporte dialítico. A mediana do tempo de internação na UTI foi de 3 (IIQ 1-5) dias. A mortalidade na UTI e hospitalar foi de 4,5%. Oseltamivir foi usado em 17 (77,2%) pacientes e na maioria (n=16; 94,1%) destes, foi iniciado em menos de 48h do início dos sintomas.

A ventilação não-invasiva foi tentada em 4 (18,2%) pacientes, com índice de falha de 50%. As falhas ocorreram em menos de 12h do início da ventilação não-invasiva. Os pacientes que não tiveram falha de ventilação não-invasiva usaram-na, continuamente, por menos de 24h, com frações inspiradas de oxigênio menores ou iguais a 50% e pressão expiratória positiva final menor que 10cmH₂O.

Ventilação mecânica invasiva foi necessária em 5 (22,7%) pacientes, usada por uma mediana de 8,5 (IIQ 3,25-10) dias. A mediana de dias livres de ventilação mecânica foi de 18 (IIQ 8,5-23,5) dias. Foram usadas pressões expiratórias positivas finais (PEEP) altas (mediana de 16, IIQ 10-25cmH₂O). Terapias de resgate para hipoxemia refratária foram usadas em dois (40%) dos cinco pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva, sendo em um o recrutamento alveolar e em outro, a ventilação em posição prona. Os demais pacientes admitidos em insuficiência respiratória (n=15) usaram apenas oxigênio suplementar, via máscara de nebulização ou máscara de Ventury.

Ao compararem-se os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva com aqueles que não necessitaram, nota-se que não houve diferença quanto à mortalidade nos dois grupos. Não houve diferenças também quanto à idade, presença de comorbidades e índice de massa corpórea. Por outro lado, os pacientes que precisaram de ventilação mecânica eram mais graves, tendo escores SAPS e SOFA mais altos e tinham menores valores da relação PaO₂/FiO₂ inicial (Tabela 2).

Tabela 2 - Comparação entre os pacientes que necessitaram ou não de ventilação mecânica invasiva

	Ventilação mecânica invasiva (N=5)	Sem ventilação mecânica invasiva (N=17)	Valor de p
Idade	41,0 (24,5-55,5)	29,0 (25,0-38,0)	0,401
Sexo feminino	5 (100)	9 (52,9)	0,115
SAPS 3	56 (46-74)	40,5 (37-42)	0,001
SOFA	7 (5-10)	2 (1-3)	<0,001
IMC	29,7 (23,6-34,7)	24,4 (22,7-32,5)	0,660
Comorbidades	3 (60)	8 (47,1)	0,99
PaO ₂ /FiO ₂ inicial	277,5 (199,2-389,5)	132,5 (40,2-199,2)	0,006
Mortalidade hospitalar	1 (20)	0 (0)	0,185

SAPS - *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; IMC - índice de massa corporal (calculada dividindo-se o peso em kg pela altura, em m², ao quadrado). Resultados expressos em mediana (25%-75%) ou número (%).

Apenas uma (4,5%) paciente morreu. Esta paciente tinha 41 anos, era obesa, hipertensa e diabética. Foi admitida com cinco dias de sintomas e por insuficiência respiratória aguda. Foi intubada ainda no pronto-atendimento e encaminhada à UTI. A relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inicial foi de 31 e a paciente foi submetida a recrutamento alveolar, usando PEEP máxima de $30\text{cmH}_2\text{O}$. Ela necessitou de noradrenalina em doses altas e veio a falecer após 12h de internação na UTI.

DISCUSSÃO

A pandemia por influenza A (H1N1)/2009 foi a primeira pandemia do século XXI. Houve um grande número de casos, que se disseminaram rapidamente e acometeram principalmente indivíduos jovens, como sugeriram diversas coortes publicadas.^(3,10,11,13-19) Devido ao grande número de casos, embora a letalidade da doença pareça ter sido baixa,^(3,10,15-18) houve uma grande quantidade de pacientes admitidos na UTI, o que gerou uma série de estudos relatando a apresentação clínica e a evolução destes pacientes.^(5-10,12,19-21)

No presente estudo, revisamos os dados de 22 pacientes admitidos em duas unidades de terapia intensiva de hospitais particulares de São Paulo. Nossa coorte traz alguns dados semelhantes e outros conflitantes em relação à literatura.

Embora os pacientes admitidos fossem jovens (mediana de idade de 30 anos), foi comum a existência de comorbidades. Como na infecção por influenza sazonal, a presença de doenças crônicas e imunossupressão pareceu ser um fator de risco para maior gravidade na infecção pelo influenza pandêmico.^(9,10,15,16,18,19,22)

A obesidade foi descrita como um dos fatores de risco mais importantes para a infecção por influenza A (H1N1)/2009. No presente estudo, 22,7% dos pacientes eram obesos, proporção esta que é 2 a 3 vezes a encontrada na população brasileira.⁽²³⁾ De forma geral, a proporção de pacientes obesos admitidos na UTI com quadros complicados da infecção por influenza A (H1N1)/2009 foi maior que a da população geral em diversos estudos.^(9-12,15,19) O motivo para a maior morbidade dos pacientes obesos ainda não está clara, mas talvez envolva alterações da mecânica respiratória, a coexistência de doenças cardiovasculares e metabólicas ou problemas no tratamento destes pacientes.⁽²⁴⁾

Nesta coorte, a prevalência de gestantes foi de 9,1%, todas estavam no terceiro trimestre. A gestação, especialmente no terceiro trimestre, é um fator de risco para complicações respiratórias e de admissão pela infecção pelo influenza sazonal.⁽²²⁾ Estes dados repetiram-se nos estudos de pacientes com infecção pelo influenza A (H1N1)/2009, em que cerca de 2 a 12% dos casos eram gestantes.^(6,7,14,15) A gestação apresentou-se como um fator de risco isolado para a admissão.⁽²⁵⁾ O risco

de infecção grave foi 7 vezes maior do que em mulheres não gestantes e, caso a idade gestacional fosse superior a 20 semanas, esse risco subia para 13 vezes.⁽²⁶⁾

Segundo os dados publicados até o momento, a principal síndrome que levou à admissão dos pacientes foi a insuficiência respiratória aguda. No nosso estudo, a proporção de pacientes que necessitou de ventilação mecânica foi baixa, em oposição à literatura.⁽⁵⁻¹¹⁾ Tal fato deveu-se, provavelmente, à menor gravidade dos pacientes, medida pelo SAPS 3 e SOFA, uma vez que estes foram dois fatores que se associaram à necessidade de ventilação mecânica invasiva. No entanto, os pacientes que precisaram de ventilação mecânica usaram-na por um tempo prolongado (mediana de 8,5 dias) e necessitaram de altas pressões, dados semelhantes aos encontrados na literatura.^(5-12,19)

Um dado interessante é quanto à falha da ventilação não-invasiva, que ocorreu em metade dos nossos pacientes. O índice de falha mostrou-se alto também em outras coortes, sendo de 72% no estudo mexicano,⁽⁸⁾ 75% na Espanha⁽⁹⁾ e 85% no Canadá⁽⁷⁾ e nos Estados Unidos.⁽¹²⁾ Estes dados apontam na direção de evitar-se o uso de ventilação não-invasiva em pacientes com síndrome respiratória aguda grave secundária ao influenza A (H1N1)/2009 ou pelo menos realizá-la com cautela e com monitoração atenta.

Na nossa experiência a mortalidade foi menor (4,5%), menor que a encontrada em outros estudos, em que variou de 17 a 54%.⁽⁵⁻¹²⁾ Este achado pode ser explicado pela menor gravidade dos nossos pacientes. O escore SOFA dos nossos pacientes (mediana de 2) foi menor que os de outras séries (média de 7 no estudo espanhol;⁽⁹⁾ 6,8 no canadense,⁽⁷⁾ 9 no mexicano,⁽⁸⁾ 7 no norte-americano).⁽¹²⁾ Provavelmente, tal fato refere-se a critérios de admissão mais frouxos devido a maior disponibilidade de leitos de UTI em instituições privadas brasileiras.

Obviamente, este estudo tem diversas limitações. Primeiramente, todos os pacientes vieram de duas unidades de terapia intensiva de hospitais particulares de São Paulo. Os fatores geográficos e econômicos provavelmente tiveram um impacto nos resultados. Segundo, descrevemos os achados de apenas 22 pacientes, o que impossibilita qualquer análise estatística mais detalhada. Terceiro, estes pacientes parecem ter sido menos graves do que aqueles descritos em outras séries. Portanto, acreditamos que nossos dados são para serem acrescentados aos gerados pela experiência inicial com a pandemia.

CONCLUSÕES

Nossos resultados reforçam dados de estudos prévios que sugerem que a infecção por influenza A (H1N1) acometeu principalmente indivíduos jovens e, em especial, obesos. Nes-

ta coorte, os pacientes eram menos graves que os descritos anteriormente, o que explica as menores mortalidade e necessidade de ventilação mecânica invasiva. Porém, encontramos uma necessidade de altas pressões expiratórias nos pacientes que precisaram de ventilação mecânica invasiva.

ABSTRACT

Objectives: To describe the clinical features and outcomes of patients admitted with influenza A (H1N1) infection in two private hospitals' intensive care units in São Paulo, Brazil, during the 2009 pandemics.

Methods: A retrospective cohort study was conducted to evaluate demographic data, initial clinical presentation, prognostic scores [Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 3 and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)], comorbidities, outcomes and treatment of patients with confirmed pandemic influenza diagnosis from July to September 2009.

Results: 22 patients were admitted. Median age was 30 (25-43.5) years. Median SAPS 3 and SOFA were 42 (37-49) and 2 (1-3.5), respectively. Comorbidities were common (45.4%), especially obesity (22.7%). Two (9.1%) patients were pregnant. Five (22.7%) patients required invasive mechanical ventilation, with high positive end expiratory pressures (median of 16 cmH₂O, interquartile range 10-25cmH₂O). There was a 50% incidence of non-invasive ventilation failure. Most (77.2%) of patients were treated with oseltamivir. Hospital mortality was 4.5%. Initial SAPS 3, SOFA and PaO₂/FiO₂ ratio were associated with mechanical ventilation requirement (p<0.01).

Conclusions: Pandemic influenza infection mainly affected young and obese patients. In this study, patients were less severe than those previously described, what explains our low mortality and mechanical ventilation needs. However, high positive end expiratory pressures were required for mechanically ventilated patients.

Keywords: Influenza A virus, H1N1 subtype; Diseases outbreaks; Intensive care units; Respiration, artificial

REFERÊNCIAS

- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA; INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361(7):680-9.
- Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", Coordenadoria de Controle de Doenças. Características dos casos notificados de Influenza A/H1N1. *Rev Saúde Pública = J Public Health.* 2009;43(5):900-4.
- Oliveira W, Carmo E, Penna G, Kuchenbecker R, Santos H, Araujo W, Malaguti R, Duncan B, Schmidt M; Surveillance Team for the pandemic influenza A(H1N1) 2009 in the Ministry of Health. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). *Euro Surveill.* 2009;14(42). Erratum in: *Euro Surveill.* 2009;14(43).
- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, Miller MA. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2009;361(7):674-9.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1935-44.
- ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, Pettilä V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1925-34.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon AF, Lapinsky S, Ahern SP, Smith O, Siddiqui F, Jovet P, Khwaja K, McIntyre L, Menon K, Hutchison J, Hornstein D, Joffe A, Lauzier F, Singh J, Karachi T, Wiebe K, Olafson K, Ramsey C, Sharma S, Dodek P, Meade M, Hall R, Fowler RA; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009;302(17):1872-9.
- 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(17):1880-7.
- Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques A, Guerrero J, Ruiz-Santana S, Marquez E, Del Nogal-Saez F, Alvarez-Lerma F, Martínez S, Ferrer M, Avellanas M, Granada R, Maraví-Poma E, Albert P, Sierra R, Vidaur L, Ortiz P, Prieto del Portillo I, Galván B, León-Gil C; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care.* 2009;13(5):R148.

10. Ugarte S, Arancibia F, Soto R. Influenza A pandemics: clinical and organizational aspects: the experience in Chile. *Crit Care Med.* 2010;38(4 Suppl):e133-7.
11. Duarte PAD, Venazzi A, Youssef NCM, Oliveira MC, Tannous LA, Duarte CB, et al. Pacientes com infecção por vírus A (H1N1) admitidos em unidades de terapia intensiva do Estado do Paraná, Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2009;21(3):231-6.
12. Miller RR 3rd, Markewitz BA, Rolfs RT, Brown SM, Dascomb KK, Grissom CK, et al. Clinical findings and demographic factors associated with ICU admission in Utah due to novel 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest.* 2010;137(4):752-8.
13. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, Liang ZA, Liang L, Zhang SJ, Zhang B, Gu L, Lu LH, Wang DY, Wang C; National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2507-17.
14. Schout D, Hajjar LA, Galas FR, Uip DE, Levin AS, Caiiffa Filho HH, et al. Epidemiology of human infection with the novel virus influenza A (H1N1) in the Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil--June-September 2009. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(10):1025-30.
15. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA.* 2009;302(17):1896-902.
16. Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet.* 2009;374(9707):2072-9.
17. Al-Khuwaitir TS, Al-Abdulkarim AS, Abba AA, Yousef AM, El-Din MA, Rahman KT, et al. H1N1 influenza A. Preliminary evaluation in hospitalized patients in a secondary care facility in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2009;30(12):1532-6.
18. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FE, Mytton OT, Pebody RG, Yardley IE. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ.* 2009;339:b5213.
19. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, Orlandi C, Valentini R, Tiribelli N, Brizuela M, Balasini C, Mare S, Domeniconi G, Ilutovich S, Gómez A, Giuliani J, Barrios C, Valdez P; Registry of the Argentinian Society of Intensive Care SATI. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(1):41-8.
20. Patel M, Dennis A, Flutter C, Thornton S, D'Mello O, Sherwood N. Pandemic (H1N1) 2009 influenza: experience from the critical care unit. *Anaesthesia.* 2009;64(11):1241-5.
21. Kaufman MA, Duke GJ, McGain F, French C, Aboltins C, Lane G, Gutteridge GA. Life-threatening respiratory failure from H1N1 influenza 09 (human swine influenza). *Med J Aust.* 2009;191(3):154-6.
22. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med.* 2010;38(4 Suppl):e91-7.
23. Repetto G, Rizzolli J, Bonatto C. Prevalência, riscos e soluções na obesidade e sobrepeso: here, there, and everywhere. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(6):633-5.
24. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasonondh 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. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;362(21):2039.
25. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374(9688):451-8.
26. ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ.* 2010;340:c1279.