Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Fatores de Risco para Óbito por Influenza
A(H1N1)pdm09, Estado de São Paulo, 2009

Ana Freitas Ribeiro

Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública
para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof. Dra. Dirce Maria

Trevisan Zanetta

São Paulo

2014

Fatores de Risco para Óbito por Influenza A(H1N1)pdm09, Estado de São Paulo, 2009

Ana Freitas Ribeiro

**Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública
para obtenção do título de
Doutor em Ciências.**

Área de concentração: Epidemiologia

**Orientadora: Prof. Dra. Dirce Maria
Trevisan Zanetta**

São Paulo

2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida **exclusivamente** para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese.

Dedicatória

À minha mãe, **Luci**, por ter me proporcionado amor e com a ajuda de suas orações trouxe saúde e alegria para todos.

Ao meu pai, **Joaquim**, por ter acreditado em todos os filhos sem distinção de gênero, proporcionando ensino de qualidade com pensamento crítico.

Ao **Lira**, meu marido, pelo amor e compreensão nos momentos distantes dedicados ao doutorado.

E aos meus filhos, **Davi** com a arte da bola na vida, e o meu pensador **Tomás**, que me ajudaram a entender a matemática da vida.

Aos meus irmãos **Maria do Carmo, Joaquim, Marcos, Lucia, André, Pedro, Paulo, Cecília e Camila** por termos compartilhado desde criança a vivência da solidariedade e da democracia.

E a todos os **outros familiares e amigos** que me auxiliaram em todos os momentos.

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Dirce Maria Trevisan Zanetta, pela oportunidade de participar doutorado no Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP, compreender e me auxiliar em todos os momentos e compartilhar conhecimentos que me permitiram crescimento profissional.

Aos professores Dr. Eliseu Alves Waldman da Faculdade de Saúde Pública da USP e Dr^a Nancy Cristina Junqueira Bellei da UNIFESP, pelas contribuições durante o planejamento e na qualificação.

Aos meus colegas Alessandra Cristina Guedes Pellini, Beatriz Yuko Kitagawa, Daniel Marques, Geraldine Madalosso, Gerrita de Cassia Nogueira Figueira, Joao Fred, Ricardo Kerti Mangabeira Albernaz, agradeço o apoio na elaboração e desenvolvimento do projeto iniciado durante a pandemia de Influenza em 2009, como parte do Programa de Treinamento em Epidemiologia de Campo-EPISUS-SP do Centro de Vigilância Epidemiológica, Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

À Dra. Clélia M. Sarmiento de Souza Aranda pelo apoio como Coordenadora de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Ao Dr. Luis Roberto Barradas Barata, in memoriam, pelo apoio, confiança e parceria durante a condução das ações de vigilância epidemiológica e controle durante a pandemia de influenza no estado de São Paulo.

Aos colegas da diretoria do Centro de Vigilância Epidemiológica, Núbia Virginia D'Avila Limeira de Araujo, Cecília Abdala, Vera Malheiros, Marcio Borges, Helena Barbosa e Jussara Helena Lichteisntein, pelo apoio e colaboração.

Aos profissionais da Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória do CVE, Telma Regina Marques Pinto Carvalhanas, Patrícia Marques Ferreira e Gisele Dias de Freitas, pelo incentivo e colaboração em todas as fases da pesquisa.

Aos diretores das Divisões Técnicas do CVE, Grupos de Vigilância Epidemiológica e todos os funcionários pela dedicação e contribuição nas discussões técnicas ao

longo da pandemia, em especial Pedro Antonio Vieira da Silva, in memoriam, pela construção do banco de dados.

À Covisa de Campinas, em especial Rodrigo Nogueira Angerami e à Cordenação de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, pelo apoio para o desenvolvimento do projeto.

Ao Departamento de Medicina Social da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Santa Casa, pelo apoio na elaboração do projeto, durante as discussões com os alunos do EPISUS.

Ao Centro de Estudos Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão-CEALAG, pelo apoio na execução do projeto.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pelo auxílio financeiro oferecido durante o doutorado sanduíche-SWE no Centers for Disease Control and Prevention - CDC, referente ao processo número: 203441/2013-3

Aos colegas do CDC, Sara Mirza, Po-Yung, Cheng, Marc-Alain Widdowson, Francisco Palomeque, Brendan Flannery e Sandra Chaves, pela colaboração e discussões durante o doutorado sanduíche.

Ao Dr. Luiz Carlos Pereira Júnior, diretor do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, que com sua amizade e confiança me proporcionou condições essenciais para finalização da tese.

Ao Sergio Alexandre Assunção, pela dedicação e qualidade, durante a digitação no banco de dados, e Renildes Santos de Assis pelo empenho para o levantamento dos prontuários hospitalares.

Aos supervisores e pesquisadores de campo pela dedicação no desenvolvimento da pesquisa e coleta das informações.

Aos colegas do Instituto Adolfo Lutz, pela dedicação e oportunidade no processamento das amostras laboratoriais durante a pandemia.

À minha querida irmã Lucia pela atenção e disponibilidade na revisão no texto.

Quero agradecer também aos amigos Tânia do Socorro Souza Chaves, Melissa Mascheretti Siciliano, Marta Ramalho e Thaís Cláudia Roma Konstantyner pelo apoio, amizade e contribuições para este trabalho.

Agradeço especialmente aos familiares e pacientes que gentilmente nos receberam e contribuíram com os resultados, permitindo o aprimoramento das ações de vigilância epidemiológica e controle durante a pandemia.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	HISTÓRICO	20
1.1.1	Plano de Preparação para Pandemia	23
1.1.2	Pandemia de Influenza A(H1N1)Pdm09	25
1.2	VÍRUS DA INFLUENZA	26
1.3	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICO	28
1.3.1	Mortalidade por InfluenzaA(H1N1)pdm09	30
1.3.2	Fatores de Risco para Óbito e para Hospitalização	31
1.3.3	Influenza em Gestantes	33
1.4	ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS	34
1.4.1	Diagnóstico Laboratorial	35
1.4.2	Tratamento	36
1.5	VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA INFLUENZA E SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO MUNDO	40
1.6	VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA INFLUENZA E SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL	43
1.7	VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA INFLUENZA E SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO ESTADO DE SÃO PAULO	49

2	JUSTIFICATIVA	56
3	OBJETIVOS	57
3.1	OBJETIVO GERAL	57
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
4	METODOLOGIA	58
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	58
4.2	ESTUDO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM DOENÇA RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (DRAG)	58
4.2.1	Área de Estudo	58
4.2.2	Período Estudo	60
4.2.3	População de Estudo	60
4.2.4	Definição de Caso	60
4.2.5	Definição de Controle	61
4.2.6	Seleção de Caso	61
4.2.7	Seleção de Controle	63
4.2.8	Critério de Exclusão	64
4.3	ESTUDO DE GESTANTES HOSPITALIZADAS COM DOENÇA RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (DRAG)	65
4.4	PAREAMENTO	65
4.5	FONTES DE DADOS	65
4.5.1	Ficha de Investigação Hospitalar	66

4.5.2	Questionário Domiciliar Estruturado	67
4.6	PESQUISA DE CAMPO	68
4.7	CATEGORIZAÇÃO DE VARIÁVEIS E BANCO DE DADOS	69
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	69
4.9	QUESTÕES ÉTICAS	71
5	RESULTADOS	72
5.1	PACIENTES HOSPITALIZADOS COM DOENÇA RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (DRAG)	72
5.2	GESTANTES HOSPITALIZADAS COM DOENÇA RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (DRAG)	89
6	DISCUSSÃO	104
7	CONCLUSÕES	112
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114
	ANEXOS	134
	ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	
	ANEXO 2 - FICHA DE INVESTIGAÇÃO HOSPITALAR	
	ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DOMICILIAR	
	ANEXO 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
	CURRÍCULO LATTES	

Ribeiro AF. Fatores de Risco para Óbito por Influenza A(H1N1)pdm09, Estado de São Paulo, 2009. [Tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2015.

RESUMO

Introdução- Em abril de 2009, novo subtipo viral foi identificado, Influenza A(H1N1)pdm09. Em 11 de junho de 2009, a Organização Mundial da Saúde anunciou o início de uma pandemia de influenza. **Objetivo-** Investigar os fatores de risco para óbito por Influenza A(H1N1)pdm09 em pacientes e em gestantes hospitalizados com Doença Respiratória Aguda Grave-DRAG. Nas gestantes, foram analisados também os desfechos gestacionais e neonatais. **Metodologia-** Foram realizados dois estudos caso-controles, em pacientes e em gestantes hospitalizados com Influenza A(H1N1)pdm09 confirmada laboratorialmente e DRAG. Os casos evoluíram para óbito e os controles para cura. Os casos e controles foram selecionados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação-SINAN-Influenza-web, sendo sorteados dois controles no estudo dos pacientes, e quatro no das gestantes, pareados por semana epidemiológica da data de internação do caso. O primeiro estudo foi realizado nas regiões Metropolitanas de São Paulo e de Campinas, de 28 de junho a 29 de agosto de 2009. Nas gestantes, o estudo incluiu o Estado de São Paulo, de 09 de junho a 01 de dezembro de 2009. Foram realizadas avaliações dos prontuários hospitalares e entrevistas domiciliares, a partir de formulários padronizados. Foram empregados testes de Mann-Whitney-U ou qui-quadrado para comparação das variáveis, e cálculos dos *odds ratio brutos-OR_b* e seus intervalos de confiança-IC95%, para avaliação dos fatores de risco. No primeiro estudo foi definido modelo de regressão logística múltipla para análise dos fatores associados ao óbito. **Resultados-** No primeiro estudo, foram investigados 193 casos e 386 controles, 73,6% dos casos e 38,1% dos controles tinham alguma condição de risco para complicações relacionadas à influenza. No modelo final, as seguintes variáveis foram fatores de risco para óbito: idade entre 18 a 59 anos, *Odds Ratio Ajustado-OR_a* de 2,31, 95%IC 1,31-4,10, (referência pacientes < 18 anos), presença de pelo menos uma condição de risco (*OR_a*=1,99, 95%IC 1,11-3,57), mais de uma condição de risco (*OR_a*=6,05 95%IC 2,76-13,28), obesidade (*OR_a*=2,73, 95%IC 1,28-

5,83), imunossupressão ($OR_a=3,43$ 95%IC 1,28-9,19) e ter tido atendimento prévio à internação ($OR_a=3,35$, 95%IC 1,75-6,40). O tratamento antiviral, quando administrado nas primeiras 48 horas do início dos sintomas foi fator de proteção para óbito, ($OR_a=0,17$, 95%IC 0,08-0,37). Houve benefício também da administração do antiviral entre 48 a 72 horas, ($OR_a=0,30$, 95%IC 0,11-0,81). Em gestantes, foram investigados 48 casos e 185 controles. Foram fatores de risco para óbito: ter tido atendimento prévio à internação, (OR_b de 8,03, 95%IC 2,38-27,09) e terceiro trimestre de gestação, ($OR_b=4,45$, 95%IC 1,15-29,25). Tratamento antiviral foi fator de proteção, quando administrado até 48 horas do início dos sintomas ($OR_b=0,14$, 95%IC 0,05-0,37), e de 48 a 72 horas, ($OR_b=0,13$, 95%IC 0,02-0,68). Em relação aos desfechos gestacionais, houve maior proporção de perdas fetais e partos prematuros entre os casos, $p=0,001$. As gestantes que evoluíram para óbitos tiveram recém nascidos vivos com mais baixo peso e índices inferiores no Apgar do primeiro minuto, $p=0,016$, quando comparado aos controles que tiveram parto durante a internação, $p<0,001$. **Conclusão:** A identificação dos pacientes de maior risco e o tratamento precoce são fatores importantes para a redução da morbimortalidade por influenza.

Descritores: Influenza Humana, Fatores de Risco, Morte, Pacientes Internados, Gestantes

Ribeiro AF. Fatores de Risco para Óbito por Influenza A(H1N1)pdm09, Estado de São Paulo, 2009/ Risk factors for death from influenza A(H1N1)pdm09, State of São Paulo, 2009. [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2015.

ABSTRACT

Introduction - In April 2009, a new viral subtype was identified, influenza A (H1N1)pdm09. On June 11, the World Health Organization announced the beginning of the influenza pandemic. **Objective** - To investigate the risk factors for death from influenza A(H1N1)pdm09 in hospitalized patients and pregnant women with Severe Acute Respiratory Infections-SARI. In the pregnant women, the gestational and neonatal outcomes were analyzed. **Methodology** - Two case control studies were performed in hospitalized patients and pregnant women with laboratory confirmed influenza A (H1N1)pdm09 and SARI. The cases died and the controls recovered. The cases and controls were selected from the Information System for Notifiable Diseases-SINAN-Influenza-web. Two controls were randomly selected in the study of patients and four in the pregnant women, matched by epidemiological week of the date of admission of the case. The first study was conducted in the metropolitan regions of São Paulo and Campinas, from June 28th to August 29th, 2009. The study on pregnant women included the State of São Paulo, from June 09th to December 1th, 2009. Evaluations of the medical records and home interviews were conducted using standardized forms. The Mann-Whitney U test or the chi-square tests were performed to compare the variables, in addition to calculations of *crude odds ratio-OR_c* and their 95% confidence intervals for the assessment of the risk factors. In the first study a multiple logistic regression model was used to analyze factors associated with death. **Results** - In the first study, 193 cases and 386 controls were investigated, 73.6% of cases and 38.1% of controls presented some risk condition for developing influenza-related complications. In the final model, the following variables were risk factors for death: aged between 18 and 59 , *Adjusted Odds Ratio-OR_a* of 2.31, CI95% 1.31-4.10, (reference patients <18 years), the presence of at least one risk condition ($OR_a=1.99$, CI95% 1.11-3.57), more than one risk condition ($OR_a=6.05$ CI95% 2.76-13.28), obesity ($OR_a=2.73$, CI95% 1.28-5.83), immunosuppression ($OR_a=3.43$ CI95% 1.28-9.19) and being attended prior to hospitalization ($OR_a=3.35$,

CI95% 1.75-6.40). Antiviral treatment, when administered during the first 48 hours of onset of symptoms, was a protective factor for death, ($OR_a=0.17$, CI95% 0.08-0.37). There were also benefits from antiviral administration between 48 and 72 hours, ($OR_a=0.30$, CI95% 0.11-0.81). In the pregnant women, 48 cases and 185 controls were investigated. The risk factors for death were: being attended prior to hospitalization, ($OR_c=8.03$, CI95% 2.38-27.09) and third trimester of pregnancy, ($OR_c=4.45$, CI95% 1.15-29.25). Antiviral treatment was a protective factor when administered within 48 hours of onset of symptoms ($OR_c=0.14$, CI95% 0.05-0.37) and between 48 and 72 hours, ($OR_c=0.13$, CI95% 0.02-0.68). In relation to pregnancy outcomes, there was a higher proportion of fetal losses and premature births among cases, $p=0.001$. The pregnant women who died had live newborns with lower weight and lower Apgar scores in the first minute, $p=0.016$ compared to controls who gave birth during hospitalization, $p<0.001$. **Conclusion:** The identification of high-risk patients and early treatment are important factors in the reduction of morbidity and mortality from influenza.

Keywords: Influenza Human, Risk Factors, Death, Inpatients, Pregnant Women

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos pacientes hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09 associado à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo características gerais e sociodemográficas, regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.	75
Tabela 2	Distribuição dos pacientes adultos (≥ 18 anos), hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09 associado à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo características gerais e sociodemográficas, regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.	76
Tabela 3	Distribuição dos pacientes hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09, associado à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo variáveis demográficas e clínicas, regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.	79
Tabela 4	Distribuição dos pacientes hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09, associado à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo condições de risco para gravidade, regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.	80

Tabela 5	Distribuição dos exames laboratoriais de pacientes hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09, associado à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.	82
Tabela 6	Distribuição das mulheres em idade fértil (10 a 49 anos) hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09 associado à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo fatores associados para óbito, regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.	84
Tabela 7	Distribuição das crianças (< 18 anos) hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09 associado com doença respiratória aguda grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo fatores associados para óbito, regiões metropolitanas de São Paulo e de Campinas, Estado de São Paulo, 2009.	85
Tabela 8	Fatores de risco para óbito em pacientes hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09, associado com doença respiratória aguda grave, modelo final de regressão logística múltipla , regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.	87
Tabela 9	Fatores de risco para óbito em adultos ($\geq$ 18 anos) hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09, associado com doença respiratória aguda grave, modelo final de regressão logística múltipla , regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.	88

Tabela 10	Distribuição das gestantes hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09 associada à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo características gerais e sociodemográficas, Estado de São Paulo, 2009.	92
Tabela 11	Distribuição das gestantes hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09 associada à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo características gerais e sociodemográficas, Estado de São Paulo, 2009.	93
Tabela 12	Distribuição das gestantes hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09, associada à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo condições de risco e aspectos clínicos, Estado de São Paulo, 2009.	96
Tabela 13	Distribuição das gestantes hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09, associada à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo aspectos clínicos, Estado de São Paulo, 2009.	97
Tabela 14	Distribuição dos exames laboratoriais das gestantes hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09 associada à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), Estado de São Paulo, 2009.	98
Tabela 15	Distribuição das gestantes hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09, associada à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo trimestre de gestação, Estado de São Paulo, 2009.	99

Tabela 16 Distribuição dos desfechos gestacionais das gestantes hospitalizadas com Influenza A(H1N1)pdm09, associada à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), Estado de São Paulo, 2009. 101

Tabela 17 Distribuição dos desfechos neonatais das gestantes hospitalizadas com Influenza A(H1N1)pdm09, associada à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo idade gestacional, Estado de São Paulo, 2009. 102

Tabela 18 Distribuição dos desfecho neonatal das gestantes hospitalizadas com Influenza A(H1N1)pdm09, associada à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo peso e Apgar, Estado de São Paulo, 2009. 103

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Hospedeiro e origem da linhagem para os segmentos de genes do vírus A/H1N1 2009: PB2 (polimerase básica 2); PB1 (polimerase básica 1); PA (polimerase ácida); HA (hemaglutinina); NP (nucleoproteína); NA (neuraminidase); M (gene da matriz); NS (gene não estrutural)	27
Figura 2	Distribuição das amostras positivas para influenza por subtipo no Hemisfério Norte, segundo semana epidemiológica, 2013 e 2014.	43
Figura 3	Distribuição dos casos de SRAG confirmados para Influenza A(H1N1)pdm092009, segundo semana epidemiológica de início dos sintomas. Brasil, SE 16/2009 a SE 52/2011.	47
Figura 4	Distribuição dos casos de SRAG hospitalizados segundo vírus identificado e semana epidemiológica do início dos sintomas. Brasil, 2013.	48
Figura 5	Distribuição dos casos de SRAG, segundo semana epidemiológica do início dos sintomas e classificação final, Estado de São Paulo, 2009.	51
Figura 6	Taxa de Incidência de Influenza A(H1N1)pdm09(por 100.000 habitantes), associados à SRAG, segundo faixas etárias, Estado de São Paulo, 2009.	52
Figura 7	Distribuição dos óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09, associados à SRAG, segundo semana epidemiológica de início dos sintomas, Estado de São Paulo, 2009.	53

Figura 8	Taxa de mortalidade de Influenza A(H1N1)pdm09 (por 100.000 habitantes) associado à SRAG, segundo faixas etárias (anos), Estado de São Paulo, 2009.	53
Figura 9	Distribuição dos casos de SRAG hospitalizados, segundo diagnóstico etiológico, Estado de São Paulo, 2013.	55
Figura 10	Fluxograma para seleção dos casos entre os pacientes notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação- SINAN, Regiões metropolitanas de São Paulo e de Campinas	62
Figura 11	Fluxograma para seleção dos controles entre os pacientes notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação- SINAN, Regiões Metropolitanas de São Paulo e de Campinas.	64
Figura 12	Distribuição dos casos e óbitos de Influenza A(H1N1)pdm09, associados a Síndrome Respiratória Aguda Grave-SRAG, segundo semana epidemiológica do início dos sintomas, Estado de São Paulo, 2009.	73
Figura 13	Fluxograma para seleção dos casos e controles entre as gestantes notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação-SINAN, Estado de São Paulo	90

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

A palavra influenza é de origem italiana, derivada do Latim *influentia*, utilizada, primeiramente, em 1733, por Gagliarde, significando influência das estrelas, conceito antigo sobre a causa de epidemia. Em 412 a.C., Hipócrates descreveu a primeira epidemia conhecida de influenza, tendo sido descritas numerosas epidemias na Idade Média^{100,114}.

O vírus da influenza pertence à família *Orthomyxoviridae*, com gênero Influenza dividido em três tipos A, B e C, conforme definido pela antigenicidade do nucleocapsídeo e a matriz protéica do núcleo viral. Entre os três gêneros, o vírus da Influenza A está associado com a doença mais grave e pandemias em humanos. Este vírus ainda é subtipado por duas proteínas de superfícies, Hemaglutinina (H), que adsorve a célula hospedeira para a entrada na célula, através do ácido siálico e Neuraminidase (N), que facilita a disseminação dos novos vírus recém criados (progeny) por clivagem dos receptores de ácido siálico.

Existem 18 subtipos de Hemaglutininas e 11 subtipos de Neuraminidasas, que compõem todos os possíveis subtipos do vírus da influenza a partir das várias combinações de H e N. As aves são os reservatórios dos subtipos antigênicos, com 16 hemaglutininas (H1-H16) e nove neuraminidasas (N1-N9). Novos vírus da influenza foram identificados em morcegos na Guatemala (H17N10) e no Peru (H18N11)^{23,119,120}. As cepas circulam também entre suínos, equinos e outros mamíferos. Entretanto, em raras ocasiões, vírus de uma espécie infecta outra. Os vírus da influenza B e C são específicos para seres humanos. Nestes normalmente são encontrados H1, H2, H3 e N1 e N2¹⁰⁰.

O vírus da influenza é conhecido por sua capacidade de sofrer variações genéticas. As mudanças ocorrem de duas maneiras: “drift” e “shift”. As mudanças antigênicas chamadas de “drifts” ocorrem, quando o RNA polimerase do vírus apresenta mutações frequentes (uma mutação por genoma por replicação). Há alterações nas superfícies antigênicas das proteínas de superfície do vírus que são os alvos dos anticorpos de inibição da hemaglutinação e da neutralização²³. Estas

mudanças levam a Organização Mundial da Saúde a selecionar anualmente as cepas que serão utilizadas nas vacinas sazonais do hemisfério norte e do hemisfério sul.

As alterações maiores (shift) são recombinações genéticas de diferentes vírus de origem animal ou humana, levando ao aparecimento de um novo subtipo viral, com grande potencial de causar pandemia. Devido ao seu genoma segmentado, o rearranjo dos segmentos de genes pode ocorrer se dois subtipos diferentes de vírus da influenza infectarem a mesma célula. Este rearranjo genético dos segmentos de genes de diferentes animais pode levar a uma grande alteração antigénica na superfície, resultando em um novo vírus, com a possibilidade de disseminação mundial, pois a população não tem anticorpos neutralizantes eficazes. Portanto a pandemia pode ocorrer se este novo vírus tiver preservado sua capacidade de replicação em células humanas e possibilitar a transmissibilidade entre humanos²³.

As pandemias são caracterizadas pelo “shift” no subtipo viral, aumento de mortalidade na população jovem, sucessivas ondas pandêmicas, maior transmissibilidade do que a influenza sazonal e impacto heterogêneo nas diversas regiões do Mundo⁷³.

No século XX, foram registradas três pandemias de Influenza, 1918, 1957 e 1968. A pandemia de 1918-1919, ocasionada pelo vírus H1N1, disseminou-se entre os países, com estimativa de 20 a 40 milhões de óbitos, em especial na população de adultos jovens. A letalidade foi 10 vezes maior do que nas outras pandemias, e a taxa efetiva de reprodução (R), média de casos secundários por caso, foi de dois a três, quando analisados os dados de 45 cidades nos Estados Unidos²³. Infecção bacteriana secundária contribuiu para a alta mortalidade durante a pandemia⁵⁹.

A primeira onda no outono de 1918 provocou expressiva mortalidade, porém foi precedida por uma onda menos grave no verão que ocasionou significativa morbidade, mas com baixa mortalidade nos Estados Unidos e na Europa. Estudos recentes sugerem que esta onda menos grave imunizou parcialmente a população, reduzindo o impacto na mortalidade da segunda onda⁷³.

A pandemia de 1957-58, também conhecida como asiática (H2N2), foi responsável por aproximadamente um milhão de óbitos em todo o mundo. Inicialmente, a doença foi registrada em Hong-Kong, com 250.000 pessoas afetadas em curto período de tempo em Cingapura, disseminando-se, posteriormente para outros países¹⁰⁰. Nos Estados Unidos, a pandemia de 1957 teve três ondas

epidêmicas, com excesso de mortalidade nos invernos de 1959 e de 1962⁷³. Alguns casos hospitalizados apresentaram pneumonia primária, sem a presença de infecção bacteriana secundária. Diferentemente da pandemia de 1918, muitos pacientes internados tinham doenças crônicas do coração e do pulmão. As gestantes no terceiro trimestre foram consideradas população vulnerável. Esta pandemia foi a primeira onde houve investigação laboratorial do vírus e a oportunidade de avaliar a resposta à vacinação em grande parte da população que não tinha tido contato com o novo vírus. O vírus H2N2 desapareceu da população humana 11 anos depois da sua emergência⁵⁹.

A pandemia de 1968, conhecida como Hong-Kong (H3N2), também foi responsável por aproximadamente um milhão de óbitos, assim como a pandemia de 1957, acometendo, primordialmente a população idosa¹⁰⁰. A pandemia atingiu de forma não homogênea as diferentes regiões do mundo, por exemplo, no Japão a epidemia foi dispersa e inconstante até o final de 1968. Importante ressaltar as altas taxas de morbimortalidade observadas nos EUA, após a introdução do vírus na costa ocidental⁵⁹. De 1968 a 1970, a Eurásia apresentou, inicialmente, uma leve sazonalidade, com maior efeito na morbidade e mortalidade na segunda onda observada nos primeiros meses de 1969⁷³.

Os genomas das três últimas pandemias (1918 H1N1, 1957 H2N2 e 1968 H3N2) originaram-se totalmente ou em parte de reservatórios animais. O vírus da Influenza A(H1N1) foi isolado inicialmente de suínos em 1930. Este se apresentou com similaridade antigênica com o vírus reconstituído da pandemia de 1918. De 1930 a 1990, esse vírus clássico de influenza circulou entre suínos, mantendo-se relativamente estável neste período. A partir de 1998, o vírus suíno clássico se recombinau com o vírus humano A (H3N2) e o vírus aviário de linhagem americana, resultando na emergência de tripla recombinação do vírus suíno H3N2 (rH3N2), que circulou entre suínos na América do Norte. Após a recombinação de rH3N2 com o vírus clássico H1N1, acredita-se que houve o aparecimento de duas gerações de recombinação tripla de vírus suíno A (H1N1 e H3N2). Posteriormente, o vírus triplo recombinado também foi identificado entre suínos asiáticos, antigenicamente distinto⁴³.

Em fevereiro de 1976, vírus suíno de influenza A/H1N1 foi isolado em recrutas do Fort Dix com Síndrome Gripal, New Jersey nos Estados Unidos. Estudo sorológico mostrou que houve transmissão para mais de 200 recrutas. A

identificação de novo vírus com transmissão inter-humana e alta proporção de população jovem suscetível levaram a Advisory Committee on Immunization Practices-ACIP dos Estados Unidos a recomendar programa de imunização para evitar possível pandemia. A ação de vacinação foi realizada com 45 milhões de doses administradas em 10 semanas, sendo interrompida após a identificação de casos de Síndrome de Guillain-Barré associados temporalmente à vacina^{105,106}.

Em 1997, o vírus aviário de influenza A/H5N1 infectou, pela primeira vez, humanos após surtos em aves domésticas em Hong Kong e China. Em 2003-2004, houve aumento da transmissão, com milhões de infecções em aves e 667 casos em humanos, com letalidade de 58,9%, dados acumulados até julho de 2014. A transmissão entre familiares foi relatada em situações especiais, mas sem transmissão inter-humana sustentada^{133,140}.

1.1.1 Plano de Preparação para Pandemia.

Em 1999, a Organização Mundial da Saúde elaborou guia de preparação para pandemia, revisado em 2005 e 2009. Os aprendizados importantes a partir do enfrentamento da influenza H5N1 de alta patogenicidade em humanos e aves contribuíram para a atualização do plano. Atualmente, há consenso para que as ações envolvam não apenas o setor de saúde, mas toda a sociedade.

A preparação dos países para uma pandemia deve levar em conta a rápida disseminação do vírus e a falta de tempo para programar medidas de mitigação, o aumento da demanda nos serviços de saúde, a escassez de recursos humanos em áreas essenciais, o atraso e a limitada disponibilidade de vacinas, antibióticos e outros suprimentos para o tratamento dos pacientes, assim como o impacto nas atividades sociais e econômicas dos países.

A OMS e as autoridades nacionais definiram os planos para enfrentamento da pandemia divididos em fases 1-3, 4, 5-6, período pós-pico e um período pós-pandêmico, segundo quadro 1. As ações básicas de preparação e resposta foram organizadas em cinco componentes: planejamento e coordenação, monitoramento e avaliação, redução da propagação da doença, manutenção da assistência à saúde e comunicação¹³³.

Quadro 1. Descrição das fases pandêmicas

Fase	Descrição
1	Níveis de atividade da influenza voltaram aos níveis observados para influenza sazonal na maioria dos países com vigilância adequada.
2	Registro de infecção humana de vírus de influenza que circula em animais domésticos ou selvagens, ameaça potencial de pandemia.
3	Vírus recombinante de influenza animal ou humano-animal ocasionou casos esporádicos em humanos ou em grupos pequenos, sem capacidade de sustentar surtos comunitários.
4	Transmissão inter-humana de vírus recombinante de influenza animal ou humano-animal, com capacidade de sustentar surtos comunitários.
5	O mesmo vírus identificado ocasionou surtos comunitários em dois ou mais países em uma região da OMS.
6	O mesmo vírus identificado ocasionou surtos comunitários em pelo menos outro país em outra região da OMS, além da região definida na fase 5.
Período pós pico	Nível de atividade da pandemia de influenza reduziu na maioria dos países com vigilância adequada a índices abaixo do pico.
Possível nova onda	Nível de atividade da pandemia de influenza subiu novamente na maioria dos países com vigilância adequada.
Período pós Pandêmico	Nível de atividade da influenza retornou aos níveis observados para influenza sazonal na maioria dos países com vigilância adequada.

Fonte: WHO Guidance - Pandemic influenza preparedness and response, 2009¹³³.

Desde 2003, com a reemergência do vírus da influenza aviária A/H5N1, os países vêm se preparando para o enfrentamento da pandemia. Em julho de 2006, a Organização Mundial da Saúde mudou da fase 2 para 3, alerta pandêmico, a partir do aumento de casos de influenza A/H5N1 em humanos em alguns países, com letalidade expressiva¹²⁷.

Em 2009, a OMS manteve a abordagem em 6 fases para o acompanhamento da pandemia de influenza e incorporou novas recomendações para preparação dos planos nacionais. Nas fases de 1 a 3, nas quais as infecções predominam em animais, os países devem investir em preparação, incluindo o desenvolvimento de capacidades e atividades de planejamento de resposta. Nas fases 4 a 6, em que já há transmissão sustentada entre humanos e disseminação comunitária, é importante

centrar os esforços na resposta e mitigação. Além disso, os períodos após as primeiras fases são elaborados para facilitar as atividades de recuperação pós-pandemia¹²⁶.

1.1.2 Pandemia de Influenza A(H1N1)pdm09

Em março e abril de 2009, foi identificado no México surto de doença respiratória aguda em adultos jovens numa comunidade pequena de Gloria em Veracruz. O surto nessa cidade se caracterizou por alta taxa de ataque (28,5%). Naquele mesmo período, 47 casos de pneumonia severa com 12 óbitos foram registrados na cidade do México, São Luis de Potosi e outras localidades. Posteriormente, em quatro amostras foi identificado o novo subtipo viral de influenza A (H1N1)^{15,116}.

Em abril de 2009, o CDC registrou dois casos de doença respiratória febril em crianças no sul da Califórnia, as quais não tiveram contato com porcos, e o diagnóstico laboratorial confirmou a infecção pelo vírus geneticamente semelhante à Influenza suína A(H1N1). O vírus contém um segmento de gene não identificado anteriormente em influenza humana e suína. Outros seis casos foram registrados nos Departamentos de Saúde Pública da Califórnia e Texas. Simultaneamente, amostras de pacientes do México confirmaram o mesmo subtipo viral^{12,16}.

Em 24 de abril, a OMS alertou os países membros da rede de resposta global, e enviou profissionais ao México para apoiar as autoridades locais, na ampliação da investigação epidemiológica e laboratorial, bem como no manejo clínico adequado¹²⁸. Um dia depois, a OMS declarou esse evento como uma emergência de saúde pública de interesse internacional, de acordo com o Regulamento Sanitário Internacional de 2005¹²⁹.

Considerando o surto de Influenza A(H1N1)pdm09 nos EUA, México e Canadá, em 27 de abril, a OMS anunciou a mudança da fase 3 para 4, aumentando o risco de pandemia. A decisão se baseou nos dados epidemiológicos, bem como na habilidade do vírus em causar surtos comunitários¹³¹.

Em 29 de abril, foi anunciada a rápida propagação da cepa do vírus da influenza A (H1N1), pela OMS, detectada semanas antes, elevando o nível de alerta

da fase 4 para 5¹³⁰. Essa fase se caracteriza pela propagação do vírus entre humanos em pelo menos dois países de uma mesma região da OMS, sinal de que a pandemia era iminente e o tempo, curto para finalizar a organização, comunicação e programação das medidas de mitigação¹²⁶.

O nível de alerta mundial da pandemia causada pelo novo vírus Influenza A(H1N1)pdm09– linhagem suína – foi elevado, em 11 de junho daquele ano, pela OMS, para a fase 6 (Pandemia). A ação ocorreu pela rápida propagação do vírus, e não pela gravidade da doença¹³².

1.2 VÍRUS DA INFLUENZA

O vírus da influenza é um RNA de cadeia única com um envelope lipídico e oito segmentos codificando 11 ou 12 proteínas. As partículas virais pleomorfas observadas em culturas de células ou de amostras clínicas podem variar desde formas esféricas a filamentosas, com um diâmetro de 120 nm²³.

O vírus pandêmico A(H1N1)pdm09 contém combinação de segmentos de genes nunca registrados anteriormente no mundo em suínos e humanos. Os segmentos do gene de NA e M são da linhagem suína Eurasiana. Estes segmentos originalmente derivaram de um vírus aviário que entrou na população de suínos da Eurásia, em 1979. Os segmentos de genes HA, NP, NS são de linhagem suína clássica. Acredita-se que tenham penetrado nesses animais por volta de 1918 e posteriormente circulou em vírus suínos clássicos e vírus suínos triplo-recombinante. Os segmentos de genes PB2 e PA são da linhagem triplo-recombinante suína, originalmente de origem aviária, introduzido em suínos na América do Norte por volta de 1998. O segmento de gene PB1 é da linhagem triplo-recombinante suína, introduzida em suínos a partir de humanos na época da tripla recombinação suína norte-americana, e anteriormente inoculada em aves, aproximadamente em 1968. A Figura 1 resume as origens de hospedeiro e de linhagem dos segmentos de genes do vírus da Influenza A(H1N1)pdm09⁴³.

Figura 1. Hospedeiro e origem da linhagem para os segmentos de genes do vírus A/H1N1 2009: PB2 (polimerase básica 2); PB1 (polimerase básica 1); PA (polimerase ácida); HA (hemaglutinina); NP (nucleoproteína); NA (neuraminidase); M (gene da matriz); NS (gene não estrutural)⁴¹.

Fonte: Science⁴³

Os 8 segmentos de genes do vírus da influenza A codificam 11 a 12 proteínas com várias funções no ciclo replicativo, servindo como alvo dos antivirais e do diagnóstico. Três segmentos de genes codificam as proteínas polimerases PB1, PB2, PA e duas proteínas menores, PB1-F2 e N40.

As proteínas da polimerase são alvos dos antivirais, ribavirina, viramide e T-705. PB2 é necessária para ligação e tampão da atividade da endonuclease, mas também pode inibir a indução de interferon tipo I. PB1-F2 é uma toxina mitocondrial que provoca a apoptose celular e inibe a indução de interferon tipo I. Nucleoproteína (NP) pode ser um alvo antiviral de nucleozin e seus análogos. H é alvo para anticorpos neutralizantes e sofre clivagem proteolítica em dois componentes, HA1 e HA2. HA1 tem função de ligação do vírus com o receptor de ácido siálico e HA2 é responsável pela fusão da membrana. H tem 4 grandes domínios antigênicos, com mutações frequentes em 5 regiões. N serve para a liberação do virion e é alvo do antiviral oseltamivir, zanamivir e peramivir. M1 é uma proteína estrutural que serve

para exportação nuclear do RNA viral (ARNv). M2 é alvo dos antivirais amantadina e rimantadina e induz anticorpos. A proteína não estrutural NS1 é um antagonista de interferon, que também pode estimular citocinas pró-inflamatórias em células infectadas. Estudos recentes sugerem que a porção conservada da proteína M2 e a região da haste de HA2 podem ser alvos antigénicos de anticorpos neutralizantes para a produção de uma vacina contra influenza A universal²³.

1.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A influenza é uma doença viral caracterizada por febre de início abrupto, tosse, coriza, dor de garganta, mialgia e cefaleia, sintomas que, geralmente, desaparecem em 3 a 5 dias. Entretanto, idosos e pacientes portadores de doenças crônicas podem apresentar complicações, como pneumonia, insuficiência cardíaca, respiratória e óbito^{100,114}.

O período de incubação varia de 1,4 a 4 dias, enquanto para a influenza sazonal é de 1 a 2,4 dias. A transmissão do vírus geralmente ocorre um dia antes do início dos sintomas até o seu desaparecimento, em média de 4 a 8,5 dias. Entretanto, em crianças e adultos jovens a transmissão pode alcançar dez dias ou mais. Os pacientes com condições imunossupressoras podem permanecer semanas eliminando o vírus. O pico da carga viral ocorre no dia de início dos sintomas, e, posteriormente, apresenta queda gradativa⁹⁴. Estudo demonstrou detecção do vírus nas fezes e na urina em aproximadamente 44% (4/9) e 7% (1/14), respectivamente¹¹⁸.

O vírus da influenza é transmitido de pessoa a pessoa, principalmente por meio de gotículas respiratórias, grandes partículas (por exemplo, quando uma pessoa infectada tosse ou espirra perto de uma pessoa suscetível). Esta transmissão requer contato próximo entre as pessoas, pois gotículas geralmente se dispersam em curtas distâncias (aproximadamente 1,8 metros) através do ar. A contribuição da transmissão por contato indireto ou por via aérea, através de pequenas partículas de aerossol, pode ocorrer. Entretanto, a contribuição destes modos de transmissão ainda não é clara. A geração de aerossóis a partir de paciente em ventilação não invasiva pode ser causa de transmissão nosocomial³⁵.

Em 2009, a taxa de transmissão secundária do vírus pandêmico em surtos foi variável de acordo com a população exposta, com índices entre 4% e 28%, mais alta em crianças do que em indivíduos mais velhos. A taxa de ataque secundário da influenza A(H1N1)pdm09 variou de 22% a 33%, comparado com 5% a 15% da influenza sazonal³.

Estudos mostram que os adultos jovens saudáveis e as crianças foram proporcionalmente mais afetadas que os outros grupos da população. Os indivíduos de 10 a 29 anos corresponderam a mais de 60% dos casos, enquanto os idosos com 65 anos ou mais representaram apenas 1%⁹⁷. Revisão sistemática realizada a partir da análise de 44 artigos mostrou que a idade mediana variou de 12 a 44 anos, com intervalo de 0 a 93 anos⁵⁸. As baixas taxas encontradas em indivíduos maiores de 60 anos são consistentes com a ausência de reação cruzada aos anticorpos do vírus A(H1N1)pdm09 entre adultos jovens e crianças. A distribuição por sexo foi encontrada de forma comparável entre os casos internados por A(H1N1)pdm09 e a influenza sazonal. Em relação ao gênero, não há evidência sugerindo diferenças significativas nos sintomas, na gravidade da doença e na taxa de hospitalização. Entre os casos hospitalizados com Influenza A(H1N1)pdm09, a distribuição por gênero foi comparável à influenza sazonal⁹⁷.

Estudos de soro-prevalência foram realizados para estimar a prevalência e a incidência de infecção pelo vírus da influenza A(H1N1)pdm09. Inquérito sorológico realizado na Inglaterra com coleta de 1403 amostras em 2008 e 1954 entre agosto e setembro de 2009, mostrou que um terço das crianças se infectaram pelo vírus pandêmico durante a primeira onda da pandemia. Entretanto, esta proporção foi dez vezes maior do que a estimada pela vigilância clínica da doença^{74,97}.

Na Escócia, estudo de soro-prevalência realizado com 1563 adultos, entre outubro de 2009 a abril de 2010 estimou em 44% (IC 95% 40%-47%) a positividade para o vírus da influenza A(H1N1)pdm09, sendo a proporção por infecção natural de 34% (IC 95% 27%-42%). A soro-prevalência variou de 49% na faixa de 16 a 25 anos a 19% nos maiores de 65 anos⁷¹.

Para explicar a reemergência do vírus da Influenza A(H1N1)pdm09 na sazonalidade de 2013-2014, estudo foi realizado para avaliar a proporção de soro-proteção antes da pandemia (2009) e depois (2010 a 2013), baseado em dados de vigilância e de laboratório no Canadá. Foram encontrados níveis baixos de anticorpos no período pré-pandêmico, 10% (IC 95% 8%-11%), exceto na população

idosa com 80 anos ou mais (80%). Em 2010, na fase pós-pandêmica, a soroproteção foi de 46% (IC 95% 43%-50%), com predomínio em indivíduos jovens, menores de 20 anos e idosos de 80 anos ou mais, com aproximadamente 70% para cada grupo. Na primavera de 2013, houve soroproteção semelhante à fase pós-pandêmica, 45% (IC 95% 42%-51%), com maior proteção entre jovens e idosos, mas houve proporção inferior a 20% em crianças menores de cinco anos. Neste ano, a taxa de incidência de influenza A(H1N1)pdm09 foi de 30/100.000, mais do que 5 vezes a taxa de 2010-2011, especialmente em menores de 5 anos, 76/100.000¹¹¹.

Na Argentina, país onde houve impacto importante na morbimortalidade durante a pandemia de influenza, estudo foi realizado para estimar a prevalência de infecção em Buenos Aires, seis meses após a epidemia e antes da introdução da vacina de Influenza A(H1N1)pdm09. Houve a coleta de 150 amostras de soro em crianças e 427 em adultos. A prevalência geral foi de 28,9% (IC 95% 25%-33%), com proporção de 58% nas crianças até 19 anos e 19,7% em adultos⁶².

1.3.1 Mortalidade por Influenza A(H1N1)pdm09

A letalidade estimada foi de 0,4% (0,3 -1,5%), a partir dos dados da fase inicial da pandemia no México. Outros métodos utilizados para estimar a letalidade em países desenvolvidos mostraram variação de 0,0004% a 0,06%. Esta diferença projetaria entre 12 a 1800 óbitos, numa população de 10 milhões de habitantes, com 30% de infecção sintomática¹²⁴.

Estudo que sumarizou as informações mundiais sobre a pandemia apresentou taxa de letalidade geral menor do que 0,5%, com estimativas que variaram de 0,0004% a 1,47%. A letalidade entre os casos sintomáticos foi estimada em 0,048% nos Estados Unidos e 0,026% no Reino Unido³.

Revisão de 12 estudos entre casos confirmados de influenza A(H1N1)pdm09 mostrou letalidade de 2,9%, com estimativa de 0,29% em pacientes com infecção sintomática a 0,02% para todas as infecções. Entretanto, estes dados devem ser avaliados com cautela, pois representam diferentes populações. Por exemplo, dados provenientes do sistema de vigilância refletem a letalidade entre casos sintomáticos

e mais graves⁹⁷. Diferentemente da influenza sazonal, a maioria dos casos graves se concentrou em crianças e adultos jovens, com aproximadamente 90% dos óbitos em menores de 65 anos. A letalidade entre os pacientes hospitalizados com idade de 50 anos ou mais foi superior, e entre as crianças inferior³.

Estudo realizado na Argentina, estimou a taxa de mortalidade por influenza A(H1N1)pdm09 de 1,5 por 100.000 pessoas-ano no grupo etário de 5 a 44 anos e de 5,6 em maiores de 65 anos².

Estimativas mundiais para todas as idades projetaram a mortalidade global por doenças respiratórias durante a pandemia em 189.000 (175.000-203.000) óbitos, com taxa de 2,77 (2,57-2,98) por 100.000 habitantes. A proporção de óbitos em indivíduos com menos de 65 anos foi de 62%, com variação entre as diferentes regiões do mundo de 41% a 75%¹⁰⁸.

1.3.2 Fatores de Risco para Óbitos e para Hospitalização

Aproximadamente 25% dos pacientes com influenza A(H1N1)pdm09 hospitalizados ou que evoluíram para óbito não apresentavam doenças pré-existentes ou outras condições de risco. Gravidez, em especial durante o 2º e 3º trimestres, parturientes até duas semanas pós-parto e paciente com imunossupressão ou doença neurológica constituíram grupo importante entre os pacientes hospitalizados com influenza A(H1N1)pdm09. As gestantes, apesar de representarem somente de 1% a 2% da população, entre os pacientes hospitalizados com influenza A(H1N1)pdm09, corresponderam de 7% a 10% e entre os óbitos de 6% a 10%. Outro fator de risco importante entre os casos graves e óbitos foi a obesidade, em especial a obesidade mórbida (IMC > 40), atingindo valores de 5 a 15 vezes superiores à população geral, associados ou não com diabetes e doenças cardiovasculares³.

Estudo de revisão e metanálise mostrou que a obesidade (IMC > 30) aumentou o risco de hospitalização (3,44 IC 95% 2,14-5,54) e de óbito (2,74 IC 95% 1,56-4,80). Outras doenças crônicas apresentaram associação com hospitalização e óbito, tais como: doenças pulmonares crônicas, doenças cardiovasculares crônicas,

imunossupressão, doenças neurocognitivas, diabetes, doença renal crônica e anemia/hemoglobinopatia⁷².

Nos Estados Unidos, de abril a julho de 2009, foram confirmados 377 óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09, com taxa de mortalidade de 0,12 por 100.000 habitantes, 75% na faixa etária de 18 a 65 anos e 9% em maiores de 65 anos. Condições preexistentes foram registradas em 78% dos óbitos, sendo mais frequentes as doenças pulmonares crônicas entre os adultos e as doenças neurológicas entre as crianças³⁷. Estudo no Canadá mostrou associação independente entre doença severa, a presença de condições preexistentes, idade superior a 20 anos e o atraso na internação⁹.

Na França, de julho a novembro de 2009, 244 pacientes com diagnóstico de Influenza A(H1N1)pdm09 pandêmica foram admitidos em unidades de terapia intensiva, comparados com 514 pacientes admitidos em enfermaria. Entre os casos graves, 48 (20%) eram crianças menores de 15 anos e 18 (7%) com idade de 65 anos ou mais, não havendo diferença entre sexo. Cento e oitenta e oito casos (80%) apresentavam fatores de risco, sendo os mais importantes: doenças pulmonares crônicas (31%), obesidade (21%), imunossupressão (19%), diabetes (11%), gestação (7%) e doenças cardíacas crônicas (7%). A análise de regressão logística múltipla, comparando casos graves (UTI) e não graves (enfermaria), mostrou significância para as seguintes variáveis: presença de pelo menos um fator de risco em crianças até 15 anos (OR 3,3 IC 95% 1,5-7,0), idade superior a 65 anos, quando comparada com 15-64 anos (OR 2,2 IC 95% 1,1-4,8) e obesidade nos adultos (OR 9,1 IC 95% 4,4-18,7). Entre as gestantes, ter condições médicas preexistentes foi significativamente associado com doença severa (OR 8,4 IC 95% 2,5-28,6)³⁹.

Estudos realizados na Espanha e nos Estados Unidos mostraram os seguintes fatores de risco ajustados para maior gravidade em pacientes hospitalizados com Influenza A(H1N1)pdm09 admitidos ou não em Unidades de Terapia Intensiva: idade igual ou superior a 18 anos, tratamento antiviral iniciado após 48 horas do início dos sintomas¹¹⁰, obesidade (IMC > 40) e doença hepática crônica⁴⁴.

Em 2009, a taxa de hospitalização variou de 2,9 por 100.000 habitantes no Japão a 24,5 na Argentina e no Brasil a taxa foi de 8,8. A presença de co-morbidade foi frequente entre os casos hospitalizados, variando de 27% nos EUA a 79% no Brasil¹³². As doenças pulmonares crônicas foram as principais doenças

preexistentes nos Estados Unidos, em adultos e crianças hospitalizadas, cuja proporção foi de 43% e 36%, respectivamente⁵⁴.

Estudo realizado no período de outubro de 2009 a dezembro de 2012, selecionou adultos com síndrome gripal, em duas coortes internacionais. Os pacientes ambulatoriais foram acompanhados por 14 dias e os pacientes internados por 60 dias para avaliar a progressão da doença. Destes, 590 pacientes ambulatoriais e 392 internados apresentaram exame de RT-PCR positivo para influenza A(H1N1)pdm09. A progressão para hospitalização ou óbito ocorreu em 29 pacientes ambulatoriais (um óbito), 5,1% (IC 95% 3,4%-7,2%) e em 80 pacientes internados (32 óbitos), 21,6% (IC95% 17,5%-26,2%). Análise agrupada mostrou os seguintes preditores para progressão da doença: idade, maior tempo de duração da doença no momento da admissão (≥ 6 dias) e imunossupressão⁶⁹.

1.3.3 Influenza em Gestantes

A gestação constitui fator importante para o desenvolvimento de complicações relacionadas à influenza, e desde 2012 a Organização Mundial da Saúde definiu este grupo como o de maior prioridade para vacinação¹³⁷.

As pandemias de influenza de 1918 e de 1957 já demonstraram aumento de mortalidade em gestantes^{46,48}. Gestantes do 3º trimestre tiveram 3-4 vezes risco de hospitalização por condição aguda cardiopulmonar, durante a sazonalidade de influenza⁹². A partir da pandemia de 2009, estudos demonstraram a vulnerabilidade das gestantes, com maior risco de complicação e de hospitalização⁹⁸.

As razões para o aumento do risco durante a gestação não são completamente explicadas, mas provavelmente ocorre a combinação de fatores imunológicos e fisiológicos. É descrito o aumento de suscetibilidade para alguns patógenos intracelulares e alterações fisiopatológicas, tais como, aumento do consumo de oxigênio e decréscimo da capacidade pulmonar⁵².

Estudo realizado na Califórnia, comparou gestantes hospitalizadas (94) com influenza A(H1N1)pdm09 e mulheres em idade reprodutiva (137) internadas com infecção. Houve predomínio das gestantes no 2º e 3º trimestre (95%). O tratamento

tardio (≥ 48 horas) se associou à admissão em UTI ou óbito, entre as gestantes, quando comparado ao tratamento precoce (< 48 horas)⁶⁸.

Revisão sistemática e meta-análise para avaliar risco para doença grave associado às pandemias de influenza, sendo 96% dos artigos relacionados à Influenza A(H1N1)pdm09, mostrou que a gestação não elevou risco de morte (0,99 IC 95% 0,67-1,46). Entretanto, as puérperas e as gestantes no 3º trimestre apresentaram maior risco de evolução para óbito e a gestante maior risco de hospitalização (3,50 IC 95% 1,65 to 7,40)⁷².

Revisão sistemática mostrou risco entre gestantes com influenza A(H1N1)pdm09 para hospitalização de 4,3 a 7,2, para admissão em UTI de 0,4 a 7,4, para óbito de 0,3 a 10,2 e para doença severa de 0,4 a 4,3. A proporção de partos prematuros variou de 13,5% a 100%⁸⁹.

1.4 ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Aproximadamente trinta por cento dos casos de influenza sazonal são assintomáticos. Embora estudos sorológicos e modelos matemáticos indiquem proporção importante de doença subclínica e leve entre os indivíduos com infecção pelo vírus da influenza A(H1N1)pdm09, a proporção de infecções assintomáticas não foi bem caracterizada. O espectro clínico da Influenza A(H1N1)pdm09 é variável, desde infecção afebril, doença moderada do trato respiratório superior até pneumonia grave ou fatal. Em geral, a maioria dos doentes apresenta forma clínica leve e auto-limitada. A doença se inicia com quadro abrupto de febre acompanhado de sintomas respiratórios, sintomatologia indistinguível de outras doenças respiratórias virais comuns e de influenza sazonal⁹⁷.

Doença moderada sem febre foi registrada de 8% a 32% dos casos, porém a maioria apresentou quadro típico de influenza, com febre e tosse, acompanhada de dor de garganta e rinorreia³. A maioria dos pacientes com doença leve ou moderada se recuperou sem tratamento específico. A gravidade dos sintomas foi maior nos primeiros quatro dias de doença, e os sintomas sistêmicos foram mais importantes nos dois dias iniciais de doença. A resolução da sintomatologia do trato respiratório inferior ocorreu gradualmente no período de duas semanas⁹⁷.

Revisão sistemática realizada nos Estados Unidos mostrou que tosse e febre foram os achados clínicos mais comuns, registrados em mais de 80% dos casos de Influenza A(H1N1)pdm09. Nesta revisão os seguintes sintomas apresentaram alta proporção, tosse (84,9%), febre (84,7%), cefaléia (66,5%), coriza (60,1%) e mialgia (58,1%). Entretanto, apenas 49% dos casos confirmados relataram dor de garganta⁵⁸.

Tosse produtiva com expectoração foi relatada em aproximadamente 20% a 84%. Os sintomas respiratórios agudos apresentaram maior duração do que outras sintomatologias. Dispnea ou taquipneia foram encontradas em 31,2% dos casos, sendo mais frequente entre os pacientes hospitalizados (51,6%) e admitidos na UTI (61,5%). Conjuntivite, epistaxe e otite média aguda também foram referidas⁹⁷.

Manifestações gastrointestinais, tais como diarreia, náusea e vômito, foram mais comuns do que na influenza sazonal, especialmente em adultos. A pneumonite viral difusa associada à hipoxemia grave, SARA, e por vezes choque e insuficiência renal foram as complicações mais comuns relacionadas a internação e cuidados intensivos. Estas representaram aproximadamente 49% a 72% das admissões em UTIs. A progressão rápida da doença foi comum e geralmente ocorreu a partir do 4º a 5º dia após o início da doença³.

Manifestações atípicas foram registradas em casos esporádicos das seguintes complicações neurológicas: convulsões, encefalite, encefalopatia, hemiplegia, tetraparesia, mielopatia aguda e ataxia. Outras complicações relatadas foram: miocardite, insuficiência cardíaca, linfocitose hemofagocítica, síndrome de Guillain-Barre, miosite e rabdomiólise⁹⁷.

1.4.1 Diagnóstico Laboratorial

Os testes laboratoriais para detecção do vírus de influenza em secreções respiratórias diferem na sensibilidade, especificidade, tempo de processamento e habilidade em distinguir os diferentes tipos e subtipos do vírus de influenza. O teste rápido para influenza tem baixa sensibilidade (10%-70%) e rapidez de processamento (30 minutos). Apesar da capacidade de detecção do novo vírus de Influenza A(H1N1)pdm09 em amostras respiratórias, há possibilidade de resultados

falsos negativos, em especial em amostra com baixa carga viral. Os testes de imunofluorescência (direto e indireto) detectam os antígenos em 1 a 4 horas, com sensibilidade de 47% a 93%. Esses testes não identificam os diferentes subtipos de influenza A. O isolamento viral em cultura de célula de tecido permite a identificação do vírus da influenza e os subtipos, porém demora de 2 a 10 dias para conclusão do teste. Os testes de amplificação do ácido nucléico, entre eles o RT-PCR, permitem a diferenciação dos subtipos de influenza A. O RT-PCR com alta sensibilidade (86% a 100%) e rápido processamento (4 a 6 horas) é o teste mais utilizado para diagnóstico de influenza A(H1N1)pdm09. As amostras clínicas mais apropriadas para o diagnóstico laboratorial são: swab de nasofaringe, aspirado ou lavado nasal, aspirado endotraqueal, lavado bronco alveolar e swab combinado de naso e orofaringe^{13,14}.

1.4.2 Tratamento

Há quatro drogas antivirais licenciadas nos Estados Unidos, amantadina, rimantidina, zanamivir e oseltamivir. Zanamivir e oseltamivir são inibidores da neuraminidase que atuam contra influenza A e B. Amantadina e rimantidina não são ativos para influenza B. Os relatos de resistência da amantadina contra o vírus da influenza A(H3N2) tornam este medicamento menos eficaz³⁵. A prescrição de antivirais para o tratamento de influenza ainda é baixa no Mundo, mas houve ampliação durante a pandemia. Estudo realizado no Distrito de Columbia (EUA), onde se entrevistou por telefone 75.088 adultos e 15.649 crianças, mostrou proporção de síndrome gripal referida de 8,9% e 33,9%, respectivamente. Entre os adultos que declararam diagnóstico de influenza, 34% receberam tratamento antiviral, com proporção de 46%, entre os adultos com diabetes⁵.

Em 2010, estudo transversal foi realizado por telefone (VIGITEL), com entrevistas de 47.876 em 26 capitais e Distrito Federal do Brasil. A prevalência de síndrome gripal nos 30 dias anteriores à entrevista foi de 31,2% (n=15.248; 95%IC 30,2-32,2), suspeita médica de influenza pandêmica A(H1N1) ocorreu em 2,6%

(95%IC 1,8-3,4), dos quais apenas 4,9% (95%IC 1,1- 8,7) dos pacientes receberam prescrição de oseltamivir⁹⁹.

▪ Inibidores da Neuraminidase

As drogas inibidores da neuraminidase, oseltamivir e zanamivir são ativas contra os vírus da influenza A e B, para prevenção e tratamento, com suscetibilidade importante para os vírus da influenza A(H1N1)pdm09 e influenza B³⁵.

No Japão, nove (18%) crianças apresentaram resistência à influenza sazonal de um total de 50 durante tratamento com oseltamivir⁶⁰. No mesmo país, outro estudo mostrou resistência ao oseltamivir, em crianças de 1 a 12 anos, para os vírus de influenza sazonal, A(H1N1) (27%), A(H2N2) (3%) e para influenza B (0)¹¹⁵.

Casos esporádicos de resistência ao oseltamivir têm sido observados em influenza A(H1N1)pdm09, por exemplo, pacientes com imunodepressão. Baixa suscetibilidade ao zanamivir foi observada em raras amostras clínicas provenientes de crianças com imunossupressão³⁵.

De 2007 a 2008, observou-se aumento de resistência ao oseltamivir associado à mutação, com substituição da histidina pela tirosina (H275Y) na neuraminidase, foi registrado em cepas do vírus da influenza A(H1N1) sazonal. Poucos casos foram identificados de resistência do vírus da influenza A(H1N1)pdm09 ao oseltamivir, associado com a mutação H275Y na neuraminidase, mas foram suscetíveis ao zanamivir³⁵.

Em 2013, a resistência do vírus pandêmico A(H1N1) ao oseltamivir era muito reduzida, cuja proporção variou de 0% na Região do Sudeste Asiático a 2,4% no Japão, sendo a maioria associada à substituição do aminoácido NA-H275Y. Em relação aos vírus da influenza A(H3N2) e B, proporção inferior a 1% dos vírus testados mostrou redução da inibição da neuraminidase-NAI. Número reduzido de vírus de influenza A(H3N2) estava associado às substituições dos aminoácidos NA-E119V ou NA-R292K¹³⁹.

No Brasil, de 2009 a 2012, foram identificados sete vírus de influenza A(H1N1)pdm09 com mutações associadas à resistência ao oseltamivir, dois S247N e 5 H275Y. A maioria desses vírus foi isolada na região sul do Brasil, sendo uma

dessas linhagens, a mutação (H275Y), identificada na região da tríplice fronteira entre Brasil, Argentina e Paraguai¹¹³.

▪ Amantadina e Rimantadina

Desde 2003-2004, a resistência da Amantadina aos vírus de influenza aumentou de 0,4% (1994-1995) para 12,3% (2003-2004), entre as amostras encaminhadas ao Centro Colaborador da OMS do CDC. A resistência a amantadina continua alta, entre os vírus isolados de influenza A(H3N2) e influenza A(H1N1)pdm09³⁵.

▪ Efetividade

Os ensaios clínicos randomizados controlados em pacientes com doença leve ambulatorial demonstrou que o zanamivir e oseltamivir reduziram a duração da doença em um dia, em relação aos casos não complicados de influenza A e B, quando administrados nas primeiras 48 horas da doença, em comparação com placebo³⁵.

Estudo de revisão sistemática, para avaliar a efetividade do tratamento para influenza em adultos saudáveis, mostrou redução de 0,57 dias (IC 95% -1,07 a -0,08) no tempo médio de sintomas, $p=0,02$, quando avaliado o uso de zanamivir com placebo. A avaliação do uso de oseltamivir neste grupo demonstrou redução de 0,55 (IC 95% -0,96 a -0,14), $p=0,008$. Para a população de risco, os resultados foram semelhantes, para zanamivir redução de 0,98 dias (IC 95% -1,84 a -0,11), $p=0,03$. Para o oseltamivir houve redução de 0,74 (IC 95% -1,51 a 0,02), com $p=0,06^8$.

Ensaio clínico randomizado, realizado com 408 crianças de 1 a 3 anos demonstrou redução do tempo médio de doença para 3,5 dias, entre crianças com influenza A, quando o oseltamivir foi administrado nas primeiras 24 horas de sintomatologia, comparado com placebo⁵⁰. Em crianças e adultos saudáveis com influenza não complicada, o benefício do tratamento com antiviral administrado a partir do 2º dia após o início dos sintomas foi mínimo ou inexistente. A quantidade de excreção viral de influenza foi reduzida entre os pacientes tratados, entretanto estudos sobre a redução da duração da excreção viral são inconsistentes³⁵.

Estudo combinando dados de 10 ensaios clínicos, entre pacientes de 13 a 97 anos, mostrou que o risco de complicações do trato respiratório inferior reduziu aproximadamente 55%, entre os participantes com influenza confirmada laboratorialmente que receberam oseltamivir, quando comparado àqueles que receberam placebo. Entre pacientes com risco de complicação, a redução foi de 34%, $p < 0,05$ para ambas as comparações⁵⁶. Estudo randomizado controlado em crianças de 1 a 3 anos encontrou redução de 85% de otite média, quando oseltamivir for administrado até 12 horas após o início dos sintomas⁵⁰.

Estudo de meta-análise incluiu dados de 29.234 pacientes, de 78 estudos de pacientes hospitalizados com Influenza A(H1N1)pdm09, no período de janeiro de 2009 a março de 2011. O tratamento com o inibidor da neuraminidase, independente do tempo de introdução, se associou à redução da mortalidade, OR ajustado de 0,81 (IC 95% 0,70 - 0,93), quando comparado com o não tratamento. O tratamento precoce, ≤ 48 horas do início dos sintomas, estava associado com a diminuição da mortalidade, OR ajustado de 0,48 (IC 95% 0,41 - 0,56), em comparação com o tratamento tardio (> 48 horas)⁹⁰.

▪ Indicações

As indicações para o uso dos antivirais estão baseadas nos seguintes critérios: julgamento clínico; condições de risco para complicações; gravidade da doença e o tempo de sintomatologia. O tratamento antiviral deve ser iniciado o mais precocemente possível, para os pacientes com suspeita ou confirmação de influenza que necessite de hospitalização ou doença em progressão, grave ou complicada, independente do estado de saúde prévio e situação vacinal. Para os pacientes ambulatoriais, o tratamento com antivirais está indicado para as pessoas com risco de complicações, listadas a seguir³⁵:

- Crianças < 2 anos;
- adultos com idade ≥ 65 anos;
- pessoas com doenças crônicas pulmonares (incluindo asma), doenças crônicas cardiovascular (excluindo hipertensão), doença renal crônica, hepática crônica, doença hematológica (incluindo anemia falciforme),

doenças metabólicas (incluindo diabetes mellitus), doenças neurológicas e do desenvolvimento (incluindo doenças cerebrais, medula, nervos periféricos, epilepsia, paralisia cerebral, AVC, retardo mental, atrasos de desenvolvimento, distrofia muscular e trauma medular);

- pessoas com imunossupressão (incluindo aquelas causadas por medicação e HIV);
- mulheres gestantes ou após duas semanas do parto;
- pessoas < 19 anos com uso prolongado de aspirina;
- populações indígenas;
- pessoas com obesidade mórbida (IMC ≥ 40) e
- residentes ou profissionais que trabalham em asilos ou outros locais para cuidados de pacientes crônicos.

1.5 VIGILÂNCIA DA INFLUENZA E SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO MUNDO

No mundo, o monitoramento epidemiológico do vírus da influenza teve início em 1952, a partir da implantação da rede de vigilância global de influenza, coordenada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Atualmente inclui aproximadamente 140 centros nacionais de Influenza-NICs, distribuídos em 110 países, apoiados por seis Centros Colaboradores da OMS: Inglaterra, Estados Unidos (2), China, Austrália e Japão¹³⁸.

Em 2011, a OMS discutiu a necessidade de incluir outras informações epidemiológicas, em complementação aos dados da vigilância virológica. A vigilância da Síndrome Respiratória Aguda Grave-SRAG e a vigilância da Síndrome Gripal-SG devem ser integradas com os programas de saúde pública para utilização racional dos recursos públicos. O objetivo da vigilância da influenza é minimizar o impacto da doença, disponibilizando informações às autoridades de saúde pública, a fim de permitir o planejamento das ações de controle apropriadas. O objetivo específico é prover dados epidemiológicos oportunos e de boa qualidade para as seguintes funções¹³⁸.

- Descrever a sazonalidade da influenza.
- Definir os sinais do início da sazonalidade da influenza
- Fornecer a composição da vacina candidata para produção.
- Descrever a característica antigênica e composição dos vírus circulantes.
- Identificar e monitorar os grupos com maior risco de doença grave e mortalidade.
- Estabelecer os níveis de base para atividade da influenza e doença associada à influenza, com objetivo de avaliar o impacto e gravidade de cada sazonalidade dos vírus circulantes e prever futuras pandemias.
- Gerar dados sobre a influenza que possam ser utilizados em estudos para estimar a carga da doença e ajudar na tomada de decisões e planejar as intervenções em saúde pública.
- Identificar localmente os tipos e subtipos de vírus circulantes e sua relação com o padrão global e regional.
- Auxiliar na compreensão da relação entre as cepas virais e a gravidade da doença.
- Monitorar a sensibilidade aos antivirais.
- Detectar eventos não usuais e não explicados, tais como epidemia fora do padrão sazonal, doença grave em profissionais de saúde ou “clusters” de falhas vacinais que podem indicar novo vírus de influenza.

Nos EUA, de abril a maio de 2009, 60% dos casos ocorreram em crianças e adolescentes, e apenas 5% no grupo com 51 anos ou mais²⁸. No México, neste ano, 87% dos óbitos e 71% dos casos concentravam-se na faixa de 5 a 59 anos, enquanto que nas infecções por influenza sazonal ocorridas de 2005 a 2008, foram em média de 17% e 32%, respectivamente²⁴.

No mundo, até 1º de agosto de 2010, foram confirmados laboratorialmente casos de influenza A(H1N1)pdm09 em mais de 214 países e territórios, incluindo pelo menos 18.449 óbitos. A OMS monitorava a progressão da pandemia a partir de diversas fontes de informação em conjunto com seus escritórios regionais. Naquele momento, globalmente, a transmissão da pandemia de influenza continuava mais ativa em partes da Ásia do Sul e em áreas limitadas do Sul tropical e da América Central. Na zona temperada do hemisfério sul, a atividade da influenza sazonal e

pandêmica permanecia baixa, com exceção da África do Sul, devido à circulação de vírus da influenza sazonal (H3N2 e tipo B). Os vírus da influenza sazonal, particularmente vírus H3N2, continuavam a circular em algumas regiões da América Central, África Oriental e Sudeste da Ásia¹³⁵.

Em 10 de agosto de 2010, a OMS anunciou o período pós-pandêmico, com expectativa de que o vírus de Influenza A(H1N1)pdm09 continuaria a circular de forma sazonal nos próximos anos. Embora o nível de preocupação tivesse diminuído, era importante manter a vigilância, especialmente no período imediato pós-pandemia, quando o comportamento do vírus de Influenza A(H1N1)pdm09 sazonal não pode ser previsto com confiança. Os profissionais de saúde devem lembrar que casos e surtos de infecção pelo vírus de Influenza A(H1N1)pdm09 continuarão a ocorrer e que em alguns locais tais surtos podem ter impacto na população¹³⁶.

Em novembro de 2014, a atividade de influenza no mundo estava baixa, com exceção de algumas ilhas no pacífico. Durante a semana epidemiológica 43 (19 de outubro a 01 de novembro de 2014), 44.937 amostras de secreções respiratórias foram coletadas provenientes de 51 países, 1.978 (4,4%) foram positivas para Influenza, sendo 1434 (72,5%) influenza A e 544 (27,5%) influenza B. Em relação ao subtipo de influenza A, 813 (93,1%) amostras foram positivas para influenza A(H3N2) e 60 (6,9%) para influenza A(H1N1)pdm09. Das amostras de influenza B, 87 (96,7%) corresponderam à linhagem B-Yamagata e três (3,3%) a B-Victoria. No inverno do Hemisfério Norte, foi observado crescimento importante de amostras positivas para Influenza A(H1N1)pdm09, conforme apresentado na Figura 2¹⁴¹.

Nos Estados Unidos, na sazonalidade de 2013-2014, com 36.619 amostras coletadas até fevereiro de 2014, 3.314 (9,0%) das amostras foram positivas para influenza, e destas 3.109 (93,8%) positivas para influenza A(H1N1)pdm09, 151 (4,5%) de influenza A (H3N2) e 54 (1,6%) de influenza B¹⁸.

Figura 2. Distribuição das amostras positivas para influenza por subtipo no Hemisfério Norte, segundo semana epidemiológica, 2013 e 2014

Fonte: WHO. Influenza Update nº 224¹⁴¹.

A sazonalidade da influenza na Europa em 2012-2013 foi moderada, predominando a influenza A (47%) e a influenza B (53%) das 15.397 amostras positivas do sistema sentinela. A proporção de casos hospitalizados confirmados de influenza A(H1N1)pdm09 foi significativamente maior em pacientes com menos de 65 anos (33% x 17%, $\chi^2=66,6$, $p<0,01$), reforçando a necessidade da vacinação de adultos com risco para complicações¹¹².

1.6 VIGILÂNCIA DA INFLUENZA E SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL

No Brasil, a vigilância epidemiológica da influenza atua por diferentes estratégias, entre as quais incluem a vigilância de síndrome gripal (SG) em unidades sentinelas, o monitoramento das internações hospitalares e da mortalidade por influenza e pneumonia, a investigação dos surtos de SG em ambientes fechados e, desde a pandemia de 2009, a vigilância dos casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) hospitalizados. O monitoramento das internações hospitalares da rede pública e conveniada do SUS e da mortalidade é realizado a partir da análise

do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

Em 1995, foi criado no Brasil o Grupo Regional de Observação da Gripe (GROG) com o objetivo de sistematizar as informações sobre a circulação de vírus respiratórios no país, em especial o vírus influenza³⁶.

Desde 2000, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde vem implantando, em conjunto com as secretarias estaduais e municipais de saúde, o Sistema Nacional de Vigilância da Influenza. O objetivo principal do sistema é monitorar os atendimentos por Síndrome Gripal e a circulação dos principais vírus responsáveis por infecções agudas. Em 2011, contava com 59 unidades distribuídas no país. Essa vigilância é realizada por meio de uma rede de unidades sentinelas que realizam coleta de cinco amostras de secreção respiratória por semana, em pacientes com síndrome gripal. Os exames para identificação viral são processados no laboratório de referência Nacional, Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro e nos laboratórios de referência regional, Instituto Evandro Chagas- Pará e Instituto Adolfo Lutz - São Paulo. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos Estados Unidos, Centro Colaborador da OMS nas Américas, realiza caracterização complementar dos vírus de influenza identificados nos laboratórios nacionais.

Com base nas análises obtidas nos centros colaboradores, a OMS determina, anualmente, a composição da vacina contra a influenza aos países membros da rede de vigilância. Atualmente, a vigilância da influenza no Brasil é composta pela vigilância sentinela de Síndrome Gripal (SG), de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e pela vigilância universal de SRAG. O Ministério da Saúde em conjunto com as secretarias estaduais e municipais ampliaram as unidades sentinelas para síndrome gripal e as unidades sentinelas de SRAG em UTIs. Em 2013, este sistema foi responsável pela coleta de 16.853 amostras, com 21,3% positivas para influenza ou outros vírus respiratórios, em 136 unidades sentinelas para síndrome gripal e 83 para SRAG, distribuídos no país^{76,87}.

A influenza humana por novo subtipo (pandêmico) foi introduzida na lista de doenças de notificação compulsória em 2006⁶. A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde vem desenvolvendo atividades para aprimorar o conhecimento epidemiológico da doença e aumentar a capacidade de detecção e resposta rápida da influenza.

Em relação à vigilância, prevenção e controle da influenza, destacam-se as seguintes ações: implantação da vacinação anual para o idoso desde 1999, com a manutenção de elevadas coberturas vacinais; implantação do Sistema de Vigilância Epidemiológica Sentinela da Influenza em 2000; monitoramento de vírus da influenza aviária em aves migratórias de 2003 a 2005; estudo sobre a sazonalidade da circulação dos vírus influenza; estudos ecológicos sobre interações por influenza e causas associadas; designação, em 2003, de um Comitê Técnico para elaboração do Plano de Preparação para a pandemia; contratação de uma consultoria para desenvolver um estudo de modelagem para os cenários pandêmicos; aquisição de um estoque estratégico de oseltamivir; e investimentos no Instituto Butantã/SP para a produção de vacinas contra as cepas sazonais e a cepa pandêmica.

O Plano Brasileiro de Preparação para uma Pandemia de Influenza foi elaborado em 2006, após a emergência em 2003 do vírus aviário H5N1 de alta patogenicidade na Ásia e a propagação de epizootias para vários países. Os objetivos principais do Plano são reduzir os efeitos da disseminação de uma cepa pandêmica do vírus influenza sobre a morbimortalidade da população brasileira e reduzir as repercussões de uma pandemia de influenza na economia e no funcionamento dos serviços essenciais do país. O Plano está dividido nas seguintes fases: ações de vigilância da influenza; diagnóstico laboratorial; ações de imunização; vigilância sanitária de portos, aeroportos e fronteiras; atenção à saúde; comunicação e aspectos jurídicos⁷⁵.

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação-SINAN foi desenvolvido no início da década de 1990, com objetivo de padronizar o processo de registro, de consolidação e de compartilhamento de dados de doenças e agravos de notificação compulsória (DNC) no Brasil. O sistema é a principal fonte de informação para vigilância de doenças e agravos nas três esferas de gestão do Sistema único de Saúde - SUS, permitindo monitorar as tendências, realizar estimativas de magnitude e de carga de doença, detectar agregados e alteração do padrão epidemiológico de DNC e de eventos de interesse para a saúde pública.

Em 2009, com a emergência do vírus da influenza A(H1N1)pdm09, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde normatizou a definição de caso, manejo clínico e laboratorial dos casos e as ações de vigilância epidemiológica e controle. No primeiro período da epidemia, fase de contenção, a definição de caso

incluía paciente com síndrome gripal (febre 38° C + tosse) e história de viagem nos últimos 10 dias para região com transmissão ou contato com paciente com infecção confirmada laboratorialmente.

A partir de 12 de julho de 2009, semana 28, após evidência de transmissão estabelecida no país, houve mudanças para fase de mitigação, com priorização da notificação, investigação, diagnóstico laboratorial e tratamento dos casos suspeitos de influenza associados à Síndrome Respiratória Aguda Grave-SRAG (febre > 38°C+tosse+dispneia) ou óbito. Para os pacientes com síndrome gripal e fatores de risco para complicações, também se disponibilizavam tratamentos antivirais.

Para o registro da influenza A(H1N1)pdm09 foi desenvolvido formulário online do SINAN, com informações demográficas, clínicas, presença de gestação e outros fatores de risco, incluindo comorbidades⁹⁵.

No Brasil, na fase de mitigação, de 19 de julho de 2009 a 2 de janeiro de 2010 (semanas 29 a 52), foram notificados 87.171 casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave - SRAG, dos quais 44.544 foram confirmados para influenza A (H1N1)pdm09, 68,8% na região Sul, 26,4% na região Sudeste e 4,9% nas demais regiões. Aquelas que apresentaram maior coeficiente foram a região Sul, com coeficiente de 229 por 100.000 habitantes, seguida da região Sudeste, com 21 por 100.000 habitantes. A análise da curva epidêmica mostra o pico de casos na semana 31 (2 a 8/8), com redução progressiva a partir da semana 33. O número de óbitos confirmados foi de 2.051, com taxa de 1,1 por 100.000 habitantes. A região Sul apresentou a maior taxa de mortalidade (3,0/100.000 habs.), seguida das regiões Sudeste (1,2) e Centro-Oeste (1,0)⁷⁷.

A vacina contra a influenza previne complicações associadas à doença. A Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde disponibiliza, desde 1999, a vacina sazonal durante as campanhas anuais. Em 1999, a faixa etária incluía a população com 65 anos de idade ou mais, e a partir de 2000 indivíduos de 60 anos ou mais.

Desde 2010, a vacinação foi ampliada para outros grupos prioritários com risco de complicações, visando reduzir a morbimortalidade associada à influenza. Naquele ano, os grupos preconizados para vacinação foram: idosos, gestantes, crianças de seis meses a dois anos, pacientes portadores de doenças crônicas, profissionais de saúde, adultos de 20 a 39 anos e população indígena aldeada. Os idosos receberam a vacina sazonal e a vacina contra influenza A(H1N1)pdm09 para

aqueles portadores de doenças crônicas. A partir de 2011, a cepa de influenza A(H1N1)pdm09 foi introduzida na vacina trivalente sazonal anual. Em 2011, os grupos foram mantidos, exceto os adultos de 20 a 39 anos e pacientes com doenças crônicas.

Foram administrados 89.580.203 doses em 2010 e 25.134.263 doses em 2011, com coberturas totais de 89,6% e 80%, respectivamente. No Brasil, em 2010 foram notificados 9.385 casos de SRAG com 973 (1,4%) confirmados para influenza A(H1N1)pdm09 e 113 óbitos. Em 2011, houve a notificação de 4.944 casos de SRAG, com 181 (18,6%) casos confirmados e 21 óbitos por influenza A(H1N1)pdm09. Os casos de SRAG confirmados por Influenza A(H1N1)pdm09 de 2009 a 2011 estão demonstrados na Figura 3^{79,80,83}.

Figura 3. Distribuição dos casos de SRAG confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09, segundo semana epidemiológica de início dos sintomas. Brasil, SE 16/2009 a SE 52/2011.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde - Informe Técnico de Influenza⁸⁵.

Em 2010, estudo foi realizado para estimar a prevalência e descrever a tendência de Síndrome Gripal-SG nas capitais brasileiras e no país, no período de janeiro a novembro, a partir do monitoramento periódico realizado pelo inquérito de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito

Telefônico (VIGITEL). Foram realizadas 47.876 entrevistas, a prevalência de SG nos últimos 30 dias antes da entrevista foi de 31,2% (IC 95% 30,2-32,2), variando de 36,8% (IC 95% 35,3-38,3) na região Norte a 29,7% (IC 95% 28,0-31,4) na região Sudeste⁹⁹.

Em 2012, foram notificados 20.539 casos de SRAG, com 2.614 (12,7%) confirmados para influenza A(H1N1)pdm09, com predomínio na região sul, 72,1%. Do total de óbitos investigados (1931), 22,7% (439) foram confirmados para influenza, e destes 79,9% (351/439) de influenza A(H1N1)pdm09. Neste ano, foram mantidos os mesmos grupos para vacinação, com 26.034.668 de doses administradas e cobertura total de 86,4%^{84,85}.

Em 2013, foram notificados 36.134 casos de SRAG, 5.935 (16,4%) confirmados para influenza. Deste total, houve predomínio para influenza A(H1N1)pdm09, 3.733 (62,9%), com concentração de casos na região sudeste, 66,1%, especialmente estado de São Paulo. Os casos começaram a aumentar na semana epidemiológica-SE 13 (24 a 30 de março) com pico na SE 23 (02 a 08 de junho), conforme apresentado na Figura 4⁸⁷.

Figura 4. Distribuição dos casos de SRAG hospitalizados segundo vírus identificado e semana epidemiológica do início dos sintomas. Brasil, 2013.

Fonte: SINAN Influenza Web. Dados atualizados em 01/01/2014.
Ministério da Saúde - Boletim Epidemiológico⁸⁷

Vale ressaltar que a campanha nacional de vacinação contra influenza começou no dia 15 de abril de 2013, quando já havia iniciado a transmissão em alguns estados. Naquele ano, foram incluídos na Campanha Nacional de Vacinação, além dos grupos anteriores, pacientes portadores de doenças crônicas e mulheres no período até 45 dias pós-parto, puerpério. Foram administradas 29.160.815 doses, com cobertura de 91,6%⁸⁶.

1.7 VIGILÂNCIA DA INFLUENZA E SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO ESTADO DE SÃO PAULO

Em 2002, a vigilância da influenza iniciou com a implantação de duas unidades sentinelas de síndrome gripal no Município de São Paulo e o monitoramento de surtos de síndrome gripal. O objetivo da vigilância sentinela é investigar laboratorialmente uma amostra de pacientes com síndrome gripal atendidos nestas unidades. As amostras de secreção respiratória são encaminhadas para o Instituto Adolfo Lutz para identificação e as positivas seguem para o Centers for Disease Control and Prevention-CDC nos Estados Unidos para caracterização viral.

Em 2005, houve a expansão para mais cinco unidades, Guarulhos, Santos, Ribeirão Preto, Campinas e São José do Rio Preto, além das duas na capital. Em 2010, houve novamente ampliação da rede após a pandemia, para mais três unidades, Sorocaba, Taubaté e Bauru, totalizando 10 unidades. A Portaria de 2.693/GM/MS, de novembro de 2011, estabeleceu mecanismo de repasse financeiro para implantação, implementação e fortalecimento da Vigilância Epidemiológica da Influenza. Após a publicação deste normativo, foram implantadas mais cinco unidades sentinelas de síndrome gripal-SG (Osasco, Mogi das Cruzes, Mauá, Guarulhos e Campinas), e quatro unidades em UTIs para investigação de Síndrome Respiratória Aguda Grave-SRAG no município de São Paulo (Conjunto Hospitalar do Mandaqui, Hospital Edmundo Vasconcelos, Hospital Municipal Dr. Moyses Deutsch M Boi Mirim e Hospital Santa Marcelina)⁷.

Nesse mesmo ano, o Centro de Vigilância Epidemiológica-CCD-SES-SP, em conjunto com outros departamentos da Secretaria de Estado da Saúde,

Universidades, ANVISA e Secretaria da Agricultura e Abastecimento elaboraram as diretrizes gerais do Plano de Preparação para Pandemia de Influenza do Estado de São Paulo. Foram incluídas no Plano as seguintes áreas temáticas: Vigilância da influenza; Influenza aviária; rede de assistência; diagnóstico; manejo clínico dos casos e uso de antivirais; medidas de precaução e isolamento; diagnóstico laboratorial; ações de vacinação; controle em portos e aeroportos e comunicação¹⁰².

Em 2009, seguindo as normas da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, a Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória do Centro de Vigilância Epidemiológica iniciou a implantação da vigilância da influenza A(H1N1)pdm09, com dois períodos, fase de contenção e fase de mitigação.

Os primeiros três casos confirmados de influenza A(H1N1)pdm09, no Estado de São Paulo apresentaram os primeiros sintomas em abril e maio de 2009, com história prévia de deslocamento para o México (01) e para os Estados Unidos (02)¹⁰³.

No Estado de São Paulo, foram confirmados 12.002 casos, dos quais 578 óbitos, com taxa de mortalidade de 1,4 por 100 mil habitantes¹⁰⁴. A epidemia atingiu inicialmente as regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, e em seguida expandiu-se para o interior do estado, com pico de transmissão na primeira semana de agosto³⁸.

Segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)⁷⁸, na fase de contenção, semanas epidemiológicas (SE) 16 a 28 (19/04 a 18/07/2009), foram notificados 3.534 casos suspeitos, grande parte relacionada à história de viagem, com 981 confirmações de influenza A(H1N1)pdm09 (28%), sendo 85% residentes na Grande São Paulo, em especial no Município de São Paulo (70%). Na fase de mitigação, SE 29 a 52 (19/07 a 02/01/2010), foram registrados 27.642 casos suspeitos, com 9.857 confirmações (36%), sendo 61% residentes na Grande São Paulo e 39% no interior do estado. Durante todo o período, foram notificados 17.431 casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), com 6.643 confirmações. Houve discreto predomínio para o sexo feminino, com 55% dos casos de SRAG confirmados.

A distribuição dos casos se concentrou nas SE 30 a 37 (01/08 a 18/09/2009), com confirmação de aproximadamente 1.000 casos para Influenza A (H1N1)pdm09 na semana 31, de 1º a 7 de agosto, conforme Figura 5.

Figura 5. Distribuição dos casos de SRAG, segundo semana epidemiológica do início dos sintomas e classificação final, Estado de São Paulo, 2009.

A incidência de Influenza A(H1N1)pdm09 em pacientes com SRAG, segundo faixa etária, mostra risco maior em crianças menores de dois anos, com taxa de 65,5/100.000 habitantes, seguida de 20 a 29 anos (22,8), conforme apresentado na Figura 6.

Figura 6. Taxa de Incidência de Influenza A(H1N1)pdm09(por 100.000 habitantes), associados à SRAG, segundo faixas etárias, Estado de São Paulo, 2009.

Fonte: Sinan Web - Banco 2009 - Acesso 27.06.2011

O número de óbitos confirmados foi de 586, com taxa de mortalidade de 1,4/100.000 habitantes. A maior ocorrência de óbitos foi no período de 11 de julho a 2 de outubro de 2009, SE 28 a 39, com redução progressiva nas semanas seguintes. A taxa de mortalidade específica por faixa etária mostrou predominância em crianças menores de dois anos, 2,4/100.000 habitantes, seguida de 50 a 59 anos (2,1), conforme figuras 7 e 8.

A análise de fatores de risco para óbitos identificou que 56% dos óbitos apresentavam comorbidades associadas, em especial, às doenças metabólicas, doenças imunossupressoras, pneumopatias e cardiopatias crônicas. As gestantes constituíram risco importante de agravamento pela Influenza A(H1N1)pdm09, correspondendo a 25,8% do total de casos confirmados de mulheres em idade fértil (10 a 49 anos), chegando à soma de 626 gestantes.

Figura 7. Distribuição dos óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09, associados à SRAG, segundo semana epidemiológica de início dos sintomas, Estado de São Paulo, 2009.

Fonte: Sinan Web - Banco 2009 - Acesso

Figura 8. Taxa de mortalidade de Influenza A(H1N1)pdm09 (por 100.000 habitantes) associado à SRAG, segundo faixas etárias (anos), Estado de São Paulo, 2009.

Fonte: Sinan Web - Banco 2009 - Acesso 27.06.2011

Em 2010, foram notificados 4.718 SRAG, sendo 89 casos confirmados para influenza A(H1N1)pdm09 e 15 óbitos. Durante a campanha de vacinação no estado foram administradas 21.093.280 doses nos grupos prioritários, segundo as normas do Programa Nacional e Estadual de Imunização - PNI. As coberturas variaram de 80,5% em gestantes a 100% em indígenas e em profissionais da saúde. Os idosos receberam a vacina sazonal trivalente, com cobertura de 74,9%, e a vacina contra influenza A(H1N1)pdm09, para os portadores de doenças crônicas^{19,81,82}.

Em 2011, foram notificados 697 casos de SRAG hospitalizados, sendo 19 (3%) confirmados para o vírus influenza A(H1N1)09pdm, 604 (88%) descartados e 69 (10%) em investigação. Foram confirmados oito óbitos por influenza, quatro por influenza sazonal e quatro por influenza A(H1N1)09pdm. Naquele ano, foram administradas 5.367.656 doses de vacinas durante a campanha, nos seguintes grupos: idosos com 60 anos ou mais de idade, profissionais de saúde, povos indígenas, gestantes e crianças entre seis meses e dois anos. A cobertura geral da campanha foi de aproximadamente 80%²⁰.

Até dezembro de 2012 (SE 52), foram notificados 4.378 casos de SRAG hospitalizados, sendo 676 (15,4%) casos confirmados para o vírus influenza, dos quais 371 (48,3%) influenza A(H1N1)pdm09, 290 (42,8%) influenza A sazonal e 15 (2,2%) influenza B. Foram registrados 102 (15,8%) óbitos, 28 (27,4%) foram confirmados para o vírus influenza A ou B sazonal e 74 (72,5%) influenza A (H1N1)pdm09. Durante a campanha de vacinação contra a influenza, em 2012, foram vacinadas 5.582.293 pessoas. A cobertura vacinal foi de 81,8%, variando de 77,5% em idosos a 100% em indígenas²¹.

Em 2013, foram notificados 14.333 casos de SRAG hospitalizados, com 2.763 (19,3%) confirmados para o vírus da influenza, sendo 1.973 (71,4%) influenza A (H1N1)pdm09, 154 (5,6%) influenza A sazonal, 588 (21,3%) influenza B e 47 (1,7%) influenza A não subtipado, segundo Figura 9. Foram registrados 1.797 óbitos por SRAG hospitalizados, destes 477 (26,5%) confirmados para o vírus influenza, sendo 405 (84,9%) Influenza A(H1N1)pdm09pdm09, 18 (3,8%) influenza A (H3) Sazonal; 43 (9,0%) influenza B e 11 (2,3%) influenza A não subtipado. Em 2013, durante a campanha de vacinação contra a influenza, foram administradas 9.118.606 doses, sendo 6.717.988 doses nos grupos prioritários, crianças de 6 meses a 2 anos, gestantes, profissionais de saúde, puérperas, idosos, indígenas e população privada

de liberdade. Nos pacientes portadores de comorbidades foram administradas 2.400.618 doses. A cobertura vacinal alcançada nos grupos prioritários foi de 93,2%²².

Figura 9. Distribuição dos casos de SRAG hospitalizados, segundo diagnóstico etiológico, Estado de São Paulo, 2013.

Fonte: SinanWeb. Dados sujeitos à alteração - Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória-CVE - Informe Influenza²²

2 JUSTIFICATIVA

A pandemia de influenza A(H1N1)pdm09 atingiu mais de 214 países ou territórios, com estimativa de mais de 18.449 óbitos em todo o mundo. O Estado de São Paulo apresentou importante morbimortalidade, com taxa de mortalidade de 1,4 por 100.000 habitantes, taxa superior à do país. O estudo de fatores associados para óbito é importante para avaliar as medidas de prevenção e de manejo clínico dos casos suspeitos de influenza.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar fatores de risco para óbito por Influenza A(H1N1)pdm09 em pacientes e gestantes hospitalizados com doença respiratória aguda grave (DRAG), nas regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas e no Estado de São Paulo (gestantes).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes e das gestantes hospitalizados com Influenza A(H1N1)pdm09 com doença respiratória aguda grave (DRAG).
- Investigar fatores de risco para óbito por Influenza A(H1N1)pdm09, segundo fatores sociodemográficos, características clínicas pré-existentes, história da doença atual, resultados laboratoriais e medidas terapêuticas em pacientes hospitalizados com doença respiratória aguda grave (DRAG)
- Investigar fatores de risco para óbito por Influenza A(H1N1)pdm09, segundo fatores sociodemográficos, características clínicas pré-existentes, história da doença atual, resultados laboratoriais e medidas terapêuticas em gestantes hospitalizadas com doença respiratória aguda grave (DRAG)
- Investigar fatores de risco para óbito por Influenza A(H1N1)pdm09, segundo características clínicas pré-existentes, história da doença atual e medidas terapêuticas, em mulheres em idade fértil e crianças (< 18 anos) hospitalizadas com doença respiratória aguda grave (DRAG).
- Descrever os desfechos gestacionais das gestantes hospitalizadas com Influenza A(H1N1)pdm09 com doença respiratória aguda grave (DRAG).

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Para alcançar os objetivos definidos na tese foram desenvolvidos dois estudos de caso-controle de base hospitalar.

4.2 - ESTUDO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM DOENÇA RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (DRAG)

4.2.1- Área de Estudo

Este estudo foi realizado nas regiões metropolitanas de São Paulo e de Campinas. Em 2010, as quais compreendem uma população de 22,2 milhões de habitantes, correspondendo a 53,8% da população do estado.

A região metropolitana de São Paulo com 19,5 milhões de habitantes, em 2010, corresponde a 47,2% da população do Estado de São Paulo. Em relação ao risco de vulnerabilidade social paulista, que analisa as condições de vida do município, 12,1% dos setores (1,7 milhão de pessoas) da região estão classificados como Grupo 1 (baixíssima vulnerabilidade). Por outro lado, 16,6% dos setores (3,9 milhões de habitantes) residem em áreas urbanas de alta e muito alta vulnerabilidade (Grupos 5 e 6)⁴¹. Em 2010, a taxa de analfabetismo da população de 15 anos ou mais foi de 3,6%. Proporção importante da população tem abastecimento público de água (98,29%) e esgotamento sanitário (87,98%). Em 2013, a mortalidade infantil foi de 11,63 por 1000 nascidos vivos⁴².

A região metropolitana de Campinas apresenta população de 2,7 milhões de habitantes, em 2010, representando 6,5 % do Estado de São Paulo. Em relação ao risco de vulnerabilidade social paulista, 11,3% dos setores censitários (200 mil pessoas) classificam-se no grupo de baixíssima vulnerabilidade (Grupo 1), segundo

melhor índice entre as regiões metropolitanas do Estado. Aproximadamente 300 mil habitantes residiam em setores censitários classificados como de alta e muito alta vulnerabilidade urbana⁴¹. Em 2010, a taxa de analfabetismo da população de 15 anos ou mais foi de 3,75%, com 98,04% da população com abastecimento de água e 86,99% de esgotamento sanitário. Em 2013, a mortalidade infantil foi de 9,43 por 1000 nascidos vivos⁴².

Estas regiões congregam 84 municípios, incluindo o Município de São Paulo, capital do estado e o Município de Campinas, sede da região, listados a seguir:

- Região Metropolitana de São Paulo

Municípios: Caieiras, Caieiras, Cajamar, Francisco Morato, Franco da Rocha, Mairiporã, Arujá, Biritiba Mirim, Ferraz de Vasconcelos, Guararema, Guarulhos, Itaquaquecetuba, Mogi das Cruzes, Poá, Salesópolis, Santa Isabel, Suzano, Barueri, Carapicuíba, Cotia, Embu, Embu Guaçu, Itapeceira da Serra, Itapevi, Jandira, Juquitiba, Osasco, Pirapora do Bom Jesus, Santana de Parnaíba, São Lourenço da Serra, Taboão da Serra, Vargem Grande Paulista, Diadema, Mauá, Ribeirão Pires, Rio Grande da Serra, Santo André, São Bernardo do Campo, São Caetano do Sul e São Paulo.

- Região Metropolitana de Campinas

Municípios: Águas de Lindoia, Americana, Amparo, Artur Nogueira, Atibaia, Bom Jesus dos Perdões, Bragança Paulista, Cabreúva, Campinas, Campo Limpo Paulista, Cosmópolis, Engenheiro Coelho, Holambra, Hortolândia, Indaiatuba, Itatiba, Itupeva, Jaguariúna, Jarinu, Joanópolis, Jundiaí, Lindoia, Louveira, Monte Alegre do Sul, Monte Mor, Morungaba, Nazaré Paulista, Nova Odessa, Paulínia, Pedra Bela, Pedreira, Pinhalzinho, Piracaia, Santa Bárbara D'Oeste, Santo Antônio de Posse, Serra Negra, Socorro, Sumaré, Tuiuti, Valinhos, Várzea Paulista e Vinhedo.

4.2.2 Período de Estudo

Pacientes que foram admitidos no período de 28 de junho a 29 de agosto de 2009, correspondendo as semanas epidemiológicas-SE 26 a SE 34. Esse período incluiu o primeiro óbito e concentrou 74,1% dos casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09, associados à Doença Respiratória Aguda Grave (DRAG), nas regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas.

4.2.3 População de Estudo

Pacientes residentes e admitidos em unidade hospitalar das regiões metropolitanas de São Paulo ou Campinas.

4.2.4 Definição de caso

Paciente com Doença Respiratória Aguda Grave-DRAG: febre, tosse, dispneia registradas no prontuário;

OU

Presença de ao menos uma das seguintes condições descritas em prontuário: pneumonia, insuficiência respiratória, taquipneia, alterações radiológicas (infiltrado intersticial localizado ou difuso, ou presença de área de condensação), oxigenoterapia e/ou ventilação mecânica (cateter nasal, máscara facial, ventilação não invasiva ou ventilação invasiva);

E

Diagnóstico laboratorial de Influenza A(H1N1)pdm09, em amostra de secreção respiratória, realizado pela técnica RT-PCR no Instituto Adolfo Lutz de acordo com protocolo estabelecido⁴⁰ ou em laboratórios habilitados;

E

Evolução para **óbito**.

4.2.5 Definição de Controle

Pacientes com Doença respiratória aguda grave (DRAG): febre, tosse e dispneia descritas em prontuário;

OU

Presença de ao menos uma das seguintes condições descritas em prontuário: pneumonia, insuficiência respiratória, taquipneia, alterações radiológicas (infiltrado intersticial localizado ou difuso, ou presença de área de condensação), oxigenoterapia e/ou ventilação mecânica (cateter nasal, máscara facial, ventilação não invasiva ou ventilação invasiva).

E

Data da admissão hospitalar nos períodos do estudo, pareado pela data de admissão hospitalar do caso.

E

Diagnóstico laboratorial de Influenza A(H1N1)pdm09, em amostra de secreção respiratória, realizado pela técnica RT-PCR no Instituto Adolfo Lutz de acordo com protocolo estabelecido⁴⁰ ou em laboratórios habilitados;

E

Evolução para **cura** (ou alta hospitalar).

4.2.6 Seleção de Casos

Foi selecionado o total de casos confirmados laboratorialmente (óbitos) no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN WEB), que estavam encerrados no início do estudo (20/01/2010), a partir das seguintes variáveis: RT-PCR (positivo para Influenza A(H1N1)pdm09); classificação final (confirmado); critério (laboratorial), evolução (óbito); hospitalização (sim); data de hospitalização (28/06 a 29/08/2009), município de residência e de hospitalização (regiões metropolitanas de São Paulo e de Campinas).

A investigação clínica, laboratorial e terapêutica foi realizada a partir da revisão do prontuário, com preenchimento da ficha de investigação hospitalar

(Anexo 2). A confirmação laboratorial foi revisada no sistema de informação do Instituto Adolfo Lutz- SIGH- IAL e nos outros laboratórios habilitados. Os coordenadores de campo avaliaram as informações, sendo descartado o caso que não cumpria a definição, e os confirmados foram liberados para entrevista domiciliar, conforme Figura 10.

Figura 10. Fluxograma para seleção dos **casos** entre os pacientes notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação- SINAN, Regiões Metropolitanas de São Paulo e de Campinas.

4.2.7 Seleção de Controles

Foram sorteados dois controles confirmados laboratorialmente (cura) no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN WEB), que estavam encerrados no início do estudo (20/01/2014), pareados pela data de internação do caso (SE), a partir das seguintes variáveis: RT-PCR (positivo para Influenza A(H1N1)pdm09); classificação final (confirmado); critério (laboratorial), evolução (cura); hospitalização (sim); data de hospitalização (28/06/2009 a 29/08/2009), município de residência e de hospitalização (regiões metropolitanas de São Paulo e de Campinas).

A investigação clínica, laboratorial e terapêutica de todos os controles foi realizada durante a revisão dos prontuários hospitalares, com preenchimento da ficha de investigação hospitalar (Anexo 2). A confirmação laboratorial foi revisada no sistema de informação do Instituto Adolfo Lutz- SIGH- IAL e nos outros laboratórios habilitados. Após investigação, os coordenadores de campo avaliaram as informações, e quando não se enquadrava na definição, novos controles foram sorteados no banco do SINAN-Web, e controles confirmados foram liberados para entrevista domiciliar, conforme Figura 11.

Figura 11. Fluxograma para seleção dos **controles** entre os pacientes notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação- SINAN, Regiões Metropolitanas de São Paulo e de Campinas.

4.2.8 Critérios de Exclusão

Casos ou controles confirmados por critério de vínculo-epidemiológico e que tenham sido hospitalizados ou residentes fora da região de estudo.

4.3 - ESTUDO DE GESTANTES HOSPITALIZADAS COM DOENÇA RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (DRAG)

Para o estudo em gestantes, pelo menor número de ocorrências, a região de estudo foi estendida para todo o Estado de São Paulo. O período de internações utilizado foi do início da SE 26 (28 de junho de 2009) ao final da SE 52 (2 de janeiro 2010). As mesmas definições de casos e controles foram utilizados para esse grupo de gestantes, além dos mesmos critérios de seleção.

Foram sorteados quatro controles confirmados laboratorialmente (cura) no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN WEB), que estavam encerrados no início do estudo (20/01/2014), pareados pela data de internação do caso (SE), a partir das seguintes variáveis: RT-PCR (positivo para Influenza A(H1N1)pdm09); classificação final (confirmado); critério (laboratorial), evolução (cura); hospitalização (sim); data de hospitalização (09/07/2009 a 01/12/2009), gestantes (Sim), município de residência e de hospitalização (Estado de São Paulo).

4.4 PAREAMENTO

Os controles foram pareados por semana epidemiológica (SE) de admissão hospitalar dos casos, ou se necessário na SE imediatamente posterior, com o objetivo de comparar os grupos no mesmo período, ajustando por possíveis alterações no protocolo vigente, e disponibilidade do tratamento antiviral que poder ter variado ao longo da epidemia.

4.5 FONTES DE DADOS

Foram utilizadas as seguintes fontes para a coleta de informações: Sistema de Informação de Influenza do SINAN WEB, Sistema de Informação e Gestão Hospitalar do IAL-SIGH, prontuários médicos e Informações obtidas com familiares

(casos e controles crianças) e pelo paciente (controles adultos) por meio de entrevista domiciliar.

4.5.1 Ficha de Investigação Hospitalar

Coleta das informações obtidas no prontuário dos casos e controles, contendo as seguintes variáveis: (Anexo 2);

- Tempo: data de início dos sintomas, data do primeiro atendimento, data de internação, data do óbito ou cura;
- Lugar: local de residência, hospital;
- Pessoa: idade, sexo;
- Características clínicas:
- História de doenças prévias: obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doenças do aparelho respiratório, doenças hepáticas, hemoglobinopatias, doenças autoimunes, doenças imunossupressoras (HIV/Aids, transplante, uso de corticosteróides) e outras doenças.
- Assistência à saúde atual: transferência de outros serviços, local de internação, data de internação, tempo de internação em PS, enfermaria e UTI, data de alta/óbito.
- Sintomatologia na admissão hospitalar: data dos primeiros sintomas, febre, temperatura, tosse, dispneia, coriza, cefaleia, mialgia, diarreia, vômitos, calafrio, dor de garganta, conjuntivite, convulsões, astenia, inapetência, irritabilidade e outros.
- Internação: uso de antibióticos, oxigenoterapia, ventilação mecânica não invasiva, ventilação mecânica invasiva, modo de ventilação; recebeu fisioterapia, anticoagulante, sondagem gastrointestinal, cateter venoso central, traqueostomia, diálise, hemoderivado, dreno do tórax.
- Tratamento antiviral (oseltamivir): data de início, dose, tempo de uso,
- Complicações: choque, sepse, distúrbio de coagulação, pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinais, hepáticas, renais, neurológicas, infecciosas, metabólicas e outras.

- Resultados de exames: hemograma, CPK, DHL, TGO, TGP, sódio, potássio, ureia, creatinina, fosfatase alcalina, gama GT, radiografia de tórax, laudo.
- Microbiologia: método laboratorial utilizado (cultura, PCR, látex, CIEF), isolamento a partir de amostra (sangue, líquido, aspirado traqueal, bronco-alveolar e líquido pleural), patógeno identificado.
- RT-PCR: resultado, data da coleta, tipo de amostra.
- Gestaço: antecedentes relacionados ao ciclo gravdico puerperal: DUM, pr-natal, complicaes/intercorrncias obsttricas, fatores de risco gestacional, antecedentes obsttricos, parto/abortamento durante a internaco, tipo de parto/abortamento, data do parto/abortamento, procedimentos realizados, dados do recm-nascido: condies do nascimento, idade gestacional, apgar, peso ao nascer, unidade de internaco, ocorrncia de bito em gestante: data do bito, dados do puerprio: intercorrncias.
- Antibiotcos utilizados
- Evoluo: data do bito ou data da cura

4.5.2 Questionrio Domiciliar Estruturado Fechado.

Foi utilizado questionrio estruturado para coletar as informaes obtidas nas entrevistas domiciliares. A entrevista dos casos foi realizada com familiar mais prximo do paciente: esposo (a), me, pai, filho (a), irmo (), excluindo menores, e com o prprio paciente, quando fosse controle adulto, contendo as seguintes variveis: (Anexo 3);

- Tempo: data de incio dos sintomas, data do primeiro atendimento, data de internaco, data do bito ou cura;
- Lugar: local de residncia, hospital;
- Pessoa: idade, sexo, raa/cor, escolaridade, renda familiar, histria de tabagismo, uso de bebida alcolica, ocupao, local de trabalho, vacina de influenza (data), vacina de pneumococo, plano de sade,
- Caractersticas clnicas:

- História de doenças prévias: obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doenças do aparelho respiratório, doenças hepáticas, hemoglobinopatias, doenças autoimunes, doenças imunossupressoras (HIV/Aids, transplante, uso de corticosteróides) e outras doenças.
- Assistência à saúde atual: atendimento prévio à internação, local de atendimento prévio, número de vezes que passou no serviço antes da internação.
- Gestaço: antecedentes relacionados ao ciclo gravdico puerperal: DUM, pr-natal, complicaes/intercorrncias obsttricas, fatores de risco gestacional, antecedentes obsttricos, parto/abortamento durante a internaco, tipo de parto/abortamento, data do parto/abortamento, procedimentos realizados, dados do recm-nascido: condies do nascimento, idade gestacional, apgar, peso ao nascer, unidade de internaco, ocorrncia de bito em gestante: data do bito, dados do puerprio: intercorrncias.

4.6 PESQUISA DE CAMPO

As investigaes dos pronturios hospitalares foram realizadas por enfermeiros ou mdicos e as entrevistas domiciliares por outros profissionais de sade com experincia em pesquisa de campo em sade pblica.

Foram realizados treinamentos para estes profissionais com informaes gerais do projeto, dados epidemiolgicos, clnicos e laboratoriais da influenza, alm da capacitao para o preenchimento dos formulrios.

Enviaram-se cartas para os controles e familiares dos casos previamente entrevista domiciliar, para informar sobre a pesquisa e solicitar a cooperao voluntria dos participantes.

Para a investigao hospitalar, encaminhou-se fcio com solicitao dos pronturios dos pacientes sorteados para o estudo, bem como informao ao responsvel do hospital sobre o tcnico responsvel pela coleta das informaes e agendamento da visita.

As investigações hospitalares foram avaliadas por duas coordenadoras de campo, médicas epidemiologistas, para analisar as definições de caso ou controle para inclusão no estudo, bem como a qualidade, consistência, e codificação das variáveis, para posterior digitação no banco de dados.

As informações das entrevistas domiciliares foram revisadas por duas supervisoras de campo, para avaliar a qualidade e a consistência das informações, bem como codificação das variáveis para posterior digitação.

4.7 CATEGORIZAÇÕES DE VARIÁVEIS E BANCO DE DADOS

As ocupações foram agrupadas considerando a pirâmide ocupacional de risco para a pandemia, muito alto e alto risco (profissionais e outros trabalhadores da saúde), médio risco (comércio, educação, alta densidade de trabalhadores no mesmo ambiente e outros com contato com a população) e baixo risco (trabalhadores com pouco contato com público, gerentes e administradores)⁹¹.

As condições preexistentes foram codificadas a partir da Classificação Internacional de Doenças (CID 10) e agrupadas em categorias de risco para o desenvolvimento de complicações relacionadas à influenza, segundo Centers for Disease Control and Prevention¹⁰.

As variáveis das fichas de investigação hospitalares e dos questionários domiciliares foram digitadas no banco de dados Sphinx, versão 5. Foi realizada análise de consistência do banco, com revisão dos formulários.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características clínicas, laboratoriais e demográficas são apresentadas como mediana e intervalo interquartil ou porcentagens, e as comparações foram feitas pelo teste de Mann-Whitney U ou qui-quadrado, conforme apropriado.

Na análise inicial foi investigada a associação de cada variável e o desfecho óbito, com cálculos dos odds ratio (OR) brutos e seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%).

Foi feita regressão logística múltipla para análise de fatores associados ao óbito em pacientes com DRAG e Influenza A(H1N1)pdm09. Foram selecionadas as variáveis com valor de $p < 0,20$ na análise univariada e as de ajuste, utilizando-se a estratégia “stepwise” e “forward”. O modelo com todos os pacientes avaliou as seguintes variáveis categóricas dicotômicas: plano de saúde, atendimento anterior, diabetes mellitus, obesidade, doença renal crônica, gestação, doença hepática crônica, imunossupressão, doença cardiovascular crônica, vacina contra influenza em 2009, doença neurológica crônica e atraso de desenvolvimento, tendo como referência a ausência da condição e o sexo (referência = masculino). Também se avaliou a faixa-etária [<18 anos (referência), 18 a 59, ≥ 60 anos], uso do antiviral [não (referência), ≤ 48 horas dos primeiros sintomas, > 48 e ≤ 72 horas, > 72 horas], pessoas com alto risco ou condições médicas para desenvolverem complicações relacionadas à influenza (gestação, asma, doenças neurológicas e do desenvolvimento, doenças cardíacas, doenças renais, doenças do fígado, doenças do sangue (hemoglobinopatias), doenças endócrinas, doenças imunossupressoras e obesidade), adaptado de Centers for Disease Control and Prevention¹⁰ [não (referência), 1 condição e 2 ou mais condições], tempo entre a admissão e o início dos sintomas em dias, como variável contínua. O modelo foi controlado por semana epidemiológica da internação (categorizados como Semana Epidemiológica-SE 26-28 (referência), SE 29-31 e SE 31-34), e renda.

Para os pacientes de idade igual ou superior a 18 anos, foi realizado um segundo modelo em que, além das variáveis do primeiro modelo, avaliou-se a escolaridade [sem escolaridade ou fundamental incompleto, fundamental completo, ensino médio, universitário completo (referência)] e risco ocupacional [muito alto e alto, médio e baixo (referência)]. Os pacientes com idade entre 18 a 22 anos com ensino superior incompleto foram incluídos na categoria de referência da educação. Para a modelagem, os pacientes sem ocupação foram incluídos na categoria de referência de risco ocupacional.

O teste de Wald foi utilizado para avaliar a significância estatísticas da associação entre as variáveis e o desfecho. O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para a avaliação do ajuste dos modelos.

Foi realizada análise exploratória em crianças menores de 18 anos e mulheres em idade fértil, com cálculos dos odds ratio (OR) brutos e seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%).

Em gestantes, foi investigada associação de cada variável e o desfecho óbito, com cálculos dos odds ratio (OR) brutos e seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%), assim como a análise dos desfechos gestacionais.

As análises foram realizadas no programa SPSS para Windows, versão 17.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

4.9 QUESTÕES ÉTICAS

Foram garantidos o sigilo, a confidencialidade dos dados e a utilização para fins científicos. O estudo foi iniciado durante a epidemia para auxiliar nas decisões de ações de vigilância e controle e a utilização dos dados foi aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP (Protocolo 2283, OF.COEP/312/11). A coleta de dados respeitou as recomendações do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa em Seres Humanos, incluindo a assinatura do termo de consentimento pelo paciente, familiar ou responsável (Anexo 4).

5 RESULTADOS

5.1 - PACIENTES HOSPITALIZADOS COM DOENÇA RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (DRAG)

Nas regiões metropolitanas de São Paulo e de Campinas, em 2009 foram confirmados 7400 pacientes com Influenza A(H1N1)pdm09, sendo 4066 associados à síndrome respiratória aguda grave (SRAG), resultando em 328 óbitos. O período do estudo concentrou a maioria das confirmações e óbitos da doença, sendo 74,1% do total de pacientes e 80,2% dos óbitos, conforme mostrado na figura 12. Em janeiro de 2010, constavam no SINAN 193 óbitos notificados no período do estudo e confirmados, e todos foram avaliados nesse estudo (casos), com 386 controles.

A investigação foi realizada nos 177 hospitais em que foram internados todos os casos e controles sorteados. Destes, 56,5% pertencem ao Sistema Único de Saúde-SUS (23,2% municipais, 21,5% estaduais e 11,8% organizações sem fins lucrativos), e 43,5% são privados. As entrevistas domiciliares foram efetuadas em 161 casos (83,4%), com 14 recusas (7,3%) e 18 (9,3%) endereços não localizados. Foram entrevistados 337 (85,1%) controles, com 6 (1,5%) recusas e 43 (11,1%) endereços não localizados.

Figura 12. Distribuição dos casos e óbitos de Influenza A(H1N1)pdm09, associados a Síndrome Respiratória Aguda Grave-SRAG, segundo semana epidemiológica do início dos sintomas, Estado de São Paulo, 2009.

A tabela 1 mostra as características socioeconômicas dos pacientes e variáveis relacionadas à doença, a partir das informações obtidas nas entrevistas domiciliares. Não houve diferença na distribuição de etnia nos grupos de casos e controles.

História de vacinação prévia contra a influenza sazonal em 2009 apresentou proteção para óbito, OR 0,51 (95% IC 0,26-0,95). Vale ressaltar que 7,5% dos casos não tinham essa informação, enquanto apenas 0,9% dos controles. Os profissionais de saúde, considerados de alto risco para o adoecimento por influenza, apresentaram proteção para o óbito, com OR 0,15 (0,03 - 0,70). A frequência de plano de saúde privado foi semelhante nos dois grupos. Os pacientes que procuraram atendimento prévio ao episódio que resultou na internação tiveram risco de óbito de 3,54 vezes (2,14-5,85) o risco dos pacientes sem atendimento prévio, predominando o atendimento no pronto-socorro (45,34%).

A tabela 2 apresenta a distribuição para os pacientes adultos (≥ 18 anos). Nestes pacientes, houve maior risco para óbito, dentre aqueles com ensino fundamental incompleto ou sem educação formal, com OR 2,33 (95% IC 1,13-4,89) e dentre aqueles com ensino fundamental completo, OR 3,06 (95% IC 1,41-6,82) quando comparados ao ensino universitário. A renda familiar e a história de tabagismo não apresentaram associação para óbito.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09 associado à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo características gerais e sociodemográficas, regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.

Características Gerais ¹	Casos ¹ N=159 n (%)	Controles ¹ N= 335 n (%)	OR _b ² (95% ICI)
Raça Cor ³			
Branca	113 (71,1)	219 (65,4)	1
Negra/ Parda / Outras	43 (27,0)	106 (31,6)	0,79 (0,51-1,20)
Plano de Saúde Privado	67 (42,1)	166 (49,6)	0,74 (0,50 - 1,07)
Atendimento Anterior	138 (86,8)	214 (63,9)	3,71 (2,25 - 6,30)
Vacina Influenza 2009 ⁴	13 (8,2)	53 (15,8)	0,51 (0,26 - 0,95)
Renda Familiar ⁵			
Até 02 SM	60 (37,7)	138 (41,2)	1,13 (0,58 - 2,26)
02 a 04 SM	54 (34,0)	87 (26,0)	1,61 (0,82 - 3,27)
04 a 08 SM	27 (17,1)	61 (18,8)	1,15 (0,54 - 2,48)
> 08 SM	15 (9,4)	39 (11,6)	1

Notas:

(1) Dados coletados em entrevistas domiciliares

(2) OR_b, Odds Ratio Bruto, não ajustado

(3) 2 controles ignorados

(4) 12 casos e 03 controles ignorados

(5) 3 casos e 10 controles ignorados, SM Salário Mínimo (R\$ 465,00)

Tabela 2. Distribuição dos pacientes adultos (≥ 18 anos), hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09 associado à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo características gerais e sociodemográficas, regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.

Características Gerais ¹	Casos N=131 n (%)	Controles N=192 n (%)	OR _b ² (95% IC)
Escolaridade ³			
Sem escolaridade/ Fundamental Incompleto	35 (26,7)	43 (22,3)	2,33 (1,13 - 4,89)
Fundamental Completo	28 (21,4)	26 (13,5)	3,06 (1,41 - 6,82)
Médio Completo	52 (39,7)	77 (40,1)	1,90 (0,98 - 3,79)
Universitário Completo	16 (12,2)	46 (24,0)	1
Fumo ⁴	24 (18,0)	41 (21,2)	0,82 (0,46 - 1,43)
Ocupação	86 (64,7)	136 (70,5)	0,77 (0,48 - 1,23)
Risco Ocupacional			
Muito Alto e Alto ⁵	2 (2,4)	21 (15,6)	0,15 (0,02 - 0,61)
Médio ⁶	52 (61,2)	65 (48,2)	1,26 (0,70- 2,27)
Baixo ⁷	31 (36,5)	49 (36,5)	1

Notas:

(1) Dados coletados em entrevistas domiciliares

(2) OR_b, Odds Ratio Bruto, não ajustado

(3) 1 caso ignorado, educação universitária completa incluiu 16 pacientes com idade de 18 a 22 anos com incompleto curso universitário (2 casos e 14 controles)

(4) Fumava na época que estava internada, 02 casos e 03 controles ignorados.

(5) Médicos, enfermeiros, dentistas, outros profissionais da saúde e profissionais de apoio nos serviços de saúde.

(6) Profissionais da área de educação, comércio, serviço e administrativos com contato próximo com população.

(7) Profissionais gerentes e outros profissionais universitários e técnicos sem contato próximo com a população

As tabelas 3 e 4 mostram a distribuição dos casos e controles segundo variáveis avaliadas na investigação hospitalar. A mediana de idade dos casos foi superior à dos controles, (32,9 x 20,88 anos), ($p < 0,001$), e a faixa etária de 18 a 59 apresentou OR para óbito de 4,03 (2,62 - 6,31) em comparação à de menores de 18 anos. Os idosos com mais de 60 anos também apresentaram risco significativo para o óbito.

Não houve diferença na distribuição de sexo nos dois grupos. Referente à condição prévia à internação, 73,6% dos casos e 38,1% dos controles relataram ter alguma condição de risco para desenvolver complicações relacionadas à influenza, OR 4,49 (IC95% 3,09-6,60). Quando avaliamos os indivíduos com mais de uma dessas condições, o risco para óbito aumentou, OR 10,29 (IC95% 6,04-17,85).

As seguintes condições de risco para complicações representaram fatores de risco para o óbito: obesidade, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares crônicas, doenças renais crônicas, doenças neurológicas e atraso do desenvolvimento, doenças hepáticas crônicas e doenças imunossupressoras, com OR que variou de 10,24 para pacientes com doença hepática crônica a 3,67 para os pacientes com imunossupressão.

Entre os pacientes com doenças relacionadas com imunossupressão, 18 apresentavam neoplasias (8 leucemias, 3 mamas, 2 linfomas, 4 outros e 1 ignorado), 8 Hiv/Aids, 6 transplantes de órgãos, 5 doenças autoimunes e 3 usos de medicações imunossupressoras. Em relação a 212 mulheres em idade fértil (10 a 49 anos), 33,5% eram gestantes e não houve associação para óbito.

O uso do antiviral durante a internação foi um fator de proteção para o óbito, OR 0,67 (IC95% 0,45-0,98). Quando avaliamos o tempo entre o início dos sintomas e a introdução do antiviral, a proteção foi de 79% para os indivíduos que receberam o tratamento nas primeiras 48 horas, OR 0,19 (IC95% 0,11-0,35), e de 65% entre 48 e 72 horas, OR 0,35 (IC95% 0,16-0,74). O tratamento iniciado após 72 horas não apresentou proteção significativa. A mediana de dias entre a data dos primeiros sintomas e da internação foi de 5 para os casos e de 2 para os controles ($p < 0,001$). A mediana entre a data da internação e óbito ou alta hospitalar foi de 7 dias para os casos e de 4 dias para os controles ($p < 0,001$).

Febre e tosse ocorreram em 87,8% dos casos e 79,3% dos controles. A dispneia foi registrada no prontuário em 87% dos casos e 62,7% dos controles. A definição de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave-SRAG

(febre+tosse+dispneia) com base na informação do prontuário foi cumprida em 68,9% dos casos e 56,5% dos controles. Vômitos e diarreia ocorreram em 8% dos casos e 18% dos controles. Tratamento com antibióticos foi utilizado em 95,8% dos casos e 73,1% dos controles. O número médio de antibióticos utilizados foi de 4,0 para os casos e de 1,8 para os controles. Entre os casos houve maior proporção de internação em unidade de terapia intensiva (83,4% x 16,8%), uso de ventilação mecânica (94,8% x 10,8%) e realização de diálise (25,0% x 2,3%). Os casos apresentaram maior proporção de complicações do que os controles, com predomínio de: síndrome da angústia respiratória (64,7% x 4,9%), choque (69,4% x 1,0%), sepse (63,2% x 2,3%) e renais (44,6% x 1,3%), respectivamente.

A associação com outro agente infeccioso foi demonstrada em 22,3% dos casos e 3,1% dos controles, tendo sido encontrados *Staphylococcus Aureus* (10), *Cândida Albicans* (10), *Pseudomonas Aeruginosa* (9), *Acinetobacter Baumanii* (5), *Enterobacter* (4), *Klebsiella Pneumoniae* (3), *Staphylococcus Epidermidis* (2), *Streptococcus Pneumoniae* (2) e outros (22 agentes). A radiologia de tórax apresentou alteração em 98,7% dos casos e 78,0% dos controles, com 25,8% dos casos com padrão de consolidado e 69,8% intersticial, alveolar ou misto.

Tabela 3. Distribuição dos pacientes hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09, associado à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo variáveis demográficas e clínicas, regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.

Características ¹	Caso N=193 n (%)	Controle N=386 n (%)	OR _b ² (95% CI)	P
Faixa Etária (anos)				
< 18	31 (16,1)	168 (43,5)	1	
18 – 59	152 (78,8)	204 (52,8)	4,03 (2,62 – 6,31)	
60 e mais	10 (5,2)	14 (3,6)	3,84 (1,52 – 9,50)	
Idade (anos), mediana (IQR) ³	32,97 (22,89-46,32)	20,88 (4,99-34,32)		< 0,001
Sexo, feminino	118 (61,1)	217 (56,2)	1,22 (0,86 – 1,75)	
Uso Antiviral ⁴	133 (68,9)	295 (76,4)	0,66 (0,45 – 0,98)	
Sem uso	59 (30,6)	87 (22,5)	1	
≤ 48 horas dos primeiros sintomas	18 (9,3)	137 (35,5)	0,19 (0,11- 0,35)	
>48 e ≤ 72 horas dos primeiros sintomas	10 (5,2)	42 (10,9)	0,35 (0,16- 0,74)	
> 72 horas dos primeiros sintomas	105 (54,4)	116 (30,1)	1,33 (0,87- 2,04)	
Tempo (dias), mediana (IQR) ³				
Primeiros sintomas até internação	5 (3-6)	2 (1-5)		< 0,001
Internação até Alta/Óbito	7 (2-15)	4 (2-7)		< 0,001
Primeiros Sintomas até início antiviral	6 (4-8)	3 (2-5)		< 0,001
Internação até início antiviral	1 (0-2)	0 (0-1)		< 0,001

Notas:

(1) Dados coletados em prontuários hospitalares

(2) OR_b, Odds Ratio Bruto, não ajustado

(3) IQR - intervalo interquartil, idade mínima e máxima, casos (0,13 - 84,7 anos), e controles (0,04 - 85,8 anos).

(4) 1 caso e 4 controles ignorados

Tabela 4. Distribuição dos pacientes hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09, associado à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo condições de risco para gravidade, regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.

Condições de Risco para Gravidade ¹	Casos N=193 n (%)	Controles N=386 n (%)	OR _b ² (95% CI)
Nenhuma	51 (26,4)	239 (61,9)	1
Pelo menos uma	142 (73,6)	147 (38,1)	4,49 (3,09 - 6,60)
Presença de uma	79 (40,9)	119 (30,3)	3,16 (2,09 - 4,80)
> de uma	63 (32,6)	28 (7,3)	10,29 (6,04 - 17,85)
Obesidade ³	58 (30,1)	20 (5,2)	7,83 (4,58 - 13,76)
Gestação ⁴	23 (28,8)	48 (36,4)	0,71 (0,38 - 1,29)
Asma	14 (7,3)	40 (10,4)	0,68 (0,35 - 1,26)
Doença Pulmonar Crônica ⁵	15 (7,8)	16 (4,1)	1,95 (0,93 - 4,07)
Diabetes Mellitus	35 (18,1)	12 (3,1)	6,88 (3,53 - 14,09)
Imunossupressão ⁶	25 (13,0)	15 (3,9)	3,67 (1,89 - 7,30)
Doença Cardiovascular Crônica ⁷	29 (15,0)	14 (3,6)	4,68 (2,43 - 9,34)
Doença Renal Crônica	9 (4,7)	5 (1,3)	3,71 (1,23 - 12,40)
Doença Hepática Crônica	5 (2,6)	1 (0,3)	10,24 (1,40 - 244,5)
Doença neurológica crônica/Atraso desenvolvimento ⁸	19 (9,8)	5 (1,3)	8,29 (3,17 - 25,25)
Doença Sangue (Hemoglobinopatia).	2 (1,0)	4 (1,0)	1,00 (0,13 - 5,69)

Notas:

(1) Dados coletados em prontuários hospitalares

(2) OR_b, Odds Ratio Bruto, não ajustado

(3) Referido no prontuário

(4) Denominador da proporção, mulher em idade fértil, 10 a 49 anos, casos (80) e controles (132).

(5) Doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, bronquiectasia e outras.

(6) Neoplasia maligna, doença autoimune, uso de imunossupressores (corticosteroides/outros), transplante de órgãos e HIV/Aids.

(7) Doença cardiovascular crônica, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica, doença congênita, doença isquêmica.

(8) Doenças Neurológicas, atraso do desenvolvimento, distrofia muscular e síndrome de down.

A tabela 5 mostra os achados laboratoriais do exame de entrada do paciente no hospital. Os casos tiveram valores de leucócitos e de plaquetas menores e os índices de CPK, DHL, TGO, TGP, ureia e creatinina maiores do que os controles, com significância estatística.

Tabela 5. Distribuição dos exames laboratoriais de pacientes hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09, associado à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.

Exames Laboratoriais ¹	n	Casos N=193 Mediana (IQR) ²	n	Controles N=386 Mediana (IQR) ²	p
Hemoglobina (g/dL)	182	12,75 (10,8-12,8)	305	12,6 (11,3-14)	0,262
Hematócrito (%)	181	38,6 (32,6-42)	293	37,9 (34-41,7)	0,974
Leucócitos (cel/mm ³)	182	6.350 (4.075-9.812,5)	301	7.550 (5.395-10,500)	0,002
Plaquetas (u/L)	179	166.000 (123.000-230.000)	292	228.500 (176.000-303.000)	< 0,001
Creatinofosfoquinase - CPK (U/L)	67	350 (111-845)	35	92 (54-217)	< 0,001
Desidrogenase Láctica-DHL	60	881,5 (483-1907)	53	422 (255-551,50)	< 0,001
Transaminase Glutâmico Oxalacética-TGO (U/L)	118	81 (38-133,5)	71	31 (22-53)	< 0,001
Transaminase Glutâmico Pirúvica-TGP (U/L)	117	43,1 (29,5-74)	70	27,5 (17-41,5)	< 0,001
Ureia (mg/dl)	175	32 (23-49)	165	25 (15,5-34)	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	175	0,89 (0,6-1,3)	170	0,7 (0,5-0,9)	0,001

Notas:

(1) Primeiro exame de internação

(2) Intervalo interquartil (IQR)

As tabelas 6 e 7 apresentam a análise univariada para crianças menores de 18 anos e mulheres em idade fértil (10 a 49 anos). Obesidade e a presença de alguma condição de risco prévia foram fatores de risco para ambos os grupos. Nas crianças, também foram fatores de risco para óbito a presença de imunossupressão, doença cardiovascular crônica e doença neurológica/atraso de desenvolvimento, e nas mulheres, ter diabetes mellitus. O tratamento com antiviral administrado até 72 horas do início dos sintomas foi proteção para as mulheres em idade fértil, mas não houve proteção nas crianças.

Tabela 6. Distribuição das mulheres em idade fértil (10 a 49 anos) hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09 associado à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo fatores associados para óbito, regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.

Características ¹	Casos N=80 n (%)	Controles N=132 n (%)	OR _b ² (95% IC)
Condições de Risco			
Nenhuma	20 (25,0)	61 (46,2)	1
Pelo menos uma	60 (75,0)	71 (53,8)	2,58 (1,40 - 4,75)
Uma	42 (52,5)	61 (46,2)	2,10 (1,11 - 3,98)
> de uma	18 (22,5)	10 (7,6)	5,49 (2,18 - 13,82)
Obesidade ³	22 (27,5)	5 (3,8)	9,63 (3,8 - 26,71)
Gestação	23 (28,8)	48 (36,4)	0,71 (0,39 - 1,29)
Asma	7 (8,8)	16 (12,2)	0,70 (0,27 - 1,77)
Doença Pulmonar Crônica	5 (6,3)	3 (2,3)	2,87 (0,67 - 12,34)
Diabetes Mellitus	7 (8,8)	2 (1,5)	6,23 (1,26 - 30,79)
Imunossupressão	6 (7,5)	5 (3,8)	2,06 (0,61 - 6,98)
Doença Cardiovascular Crônica	4 (5,0)	1 (0,8)	6,89 (0,76 - 62,82)
Doença Renal Crônica	4 (5,0)	1 (0,8)	6,89 (0,76 - 62,82)
Dça neurológica Crônica/Atraso Desenvol.	4(5,0)	1 (0,8)	6.89 (0.76 - 62.82)
Uso Antiviral⁴			
Sem uso	25 (31,2)	21 (15,9)	1
Uso em qualquer momento	55 (68,8)	110 (84,0)	0,66 (0,45 - 0,98)
≤ 48 horas dos PS ⁵	5 (6,3)	56 (42,7)	0,20 (0,12- 0,34)
>48 e ≤ 72 horas dos PS ⁵	7 (8,8)	15 (11,5)	0,35 (0,16- 0,75)
> 72 horas dos PS ⁵	43 (53,8)	39 (29,8)	1,33 (0,87- 2,04)

Notas:

(1) Dados coletados em prontuários hospitalares

(2) OR_b, Odds Ratio Bruto, não ajustado

(3) Referida no prontuário;

(4) 1 controle ignorado;

(5) PS - Primeiros Sintomas

Tabela 7. Distribuição das crianças (< 18 anos) hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09 associado com doença respiratória aguda grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo fatores associados para óbito, regiões metropolitanas de São Paulo e de Campinas, Estado de São Paulo, 2009.

Características ¹	Casos N=31 n (%)	Controles N=168 n (%)	OR _b ² (95% CI)
Condições de Risco			
Nenhuma	10 (32,3)	131(78,0)	1
Pelo meno uma	21 (67,7)	37 (22,0)	7,44 (3,22 - 17,17)
Uma	12 (42,9)	30 (17,9)	5,4 (2,07- 13,26)
> de uma	9 (29,0)	7 (4,2)	16,84 (5,18- 54,74)
Obesidade ³	3 (9,7)	3 (1,8)	5,89 (1,13 - 30,68)
Asma	3 (9,7)	14 (8,3)	1,18 (0,32 - 4,37)
Doença Pulmonar Crônica	1 (3,2)	14 (8,3)	0,7 (0,05 - 2,89)
Imunossupressão	6 (19,4)	4 (2,4)	9,84 (2,59 - 37,33)
Doença Cardiovascular Crônica	5 (16,1)	5 (3,0)	6,27 (1,70 - 23,16)
Doença neurológica crônica/ Atraso desenvolvimento	9 (29,0)	3 (1,8)	22,5 (5,66 - 89,46)
Uso Antiviral⁴			
Sem uso	9 (29,0)	42(25,0)	1
Uso em qualquer momento	22 (71,0)	125 (74,9)	0,82 (0,35 - 1,92)
≤ 48 horas dos PS ⁵	4 (12,9)	57 (34,1)	0,33 (0,09 - 1,14)
>48 e ≤ 72 horas dos PS ⁵	0 (0,0)	15 (11,5)	-
> 72 horas dos PS ⁵	18 (58,1)	58 (34,7)	1,45 (0,59 - 3,54)

Notas:

(1) Dados coletados em prontuários hospitalares

(2) OR_b, Odds Ratio Bruto, não ajustado

(3) Referido em prontuário

(4) um controle ignorado

(5) PS - Primeiros Sintomas

As tabelas 8 e 9 mostram as variáveis dos modelos finais de regressão logística múltipla, em todos os pacientes estudados e em adultos (idade ≥ 18 anos). Nos pacientes, os fatores de risco para o óbito foram: idade de 18 a 59 anos (referência até 18 anos); apresentar uma ou mais condições de risco para complicação; presença de obesidade; imunossupressão e ter tido atendimento anterior à internação. Embora a doença neurológica crônica/atraso do desenvolvimento tenha mostrado forte associação com o óbito, essas variáveis foram retiradas do modelo final porque apresentaram estimativas com grandes intervalos de confiança. O tratamento com antiviral foi fator de proteção para o óbito, quando administrado nas primeiras 48 horas e entre 48 a 72 horas do início dos sintomas.

Nos adultos com idade igual ou maior do que 18 anos, os fatores de risco para óbito no modelo final da regressão logística múltipla foram: apresentar mais de uma condição de risco para complicação; obesidade e atendimento anterior à internação. O fator de proteção foi a administração do antiviral nas primeiras 48 horas do início dos sintomas e ser profissional e trabalhador da saúde.

A análise de sensibilidade foi realizada para avaliar a gravidade dos pacientes admitidos durante o período de estudo. A proporção de internações em UTI e uso de ventilação mecânica foram estimadas para as semanas epidemiológicas-SE de internação, categorizada em três períodos, 26 a 28 SE, 29 a 31 SE e 32 a 34 SE. Os resultados mostraram maior proporção de internações em UTI (50,0% x 16,8% x 7,7%) e ventilação mecânica (45,4% x 10,8% x 2,6%) nas primeiras três semanas, entre os controles. Os casos apresentaram proporções elevadas em todos os períodos analisados para admissão na UTI, 89,7% x 84,0% x 76,9% e para uso de ventilação mecânica 89,7% x 97,6% x 89,7%, nos três períodos.

A oportunidade para tratamento antiviral apresentou menor proporção de tratamento no primeiro período do estudo, nos casos (37,9% x 74,4% x 74,3%) e nos controles (59,1% x 74,1% x 89,7%). A análise de sensibilidade para avaliar a oportunidade para o tratamento entre crianças e adultos, apresentaram proporções similares para os dois grupos, 73,9% e 74%, respectivamente.

Tabela 8. Fatores de risco para óbito em pacientes hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09, associado com doença respiratória aguda grave, **modelo final de regressão logística múltipla**, regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.

Características	OR ajustado ¹ (95% IC)
Faixa Etária (anos)	
< 18 anos	1
18 - 59 anos	2,31 (1,31 - 4,10)
60 anos e mais	1,44 (0,39 - 5,39)
Condições de Risco ²	
Nenhuma	1
Presença de uma	1,99 (1,11 - 3,57)
> de uma	6,05 (2,76 - 13,28)
Obesidade ³	2,73 (1,28 - 5,83)
Imunossupressão ³	3,43 (1,28 - 9,19)
Atendimento anterior ³	3,35 (1,75 - 6,40)
Uso antiviral	
Sem uso	1
≤ 48 horas dos primeiros sintomas	0,17 (0,08 - 0,37)
>48 ≤ 72 horas dos primeiros sintomas	0,30 (0,11 - 0,81)
> 72 horas dos primeiros sintomas	1,10 (0,62 - 1,95)

Notas:

(1) Variáveis significantes no final do modelo de regressão logística múltipla

(2) Condições de risco para complicações

(3) Referencia (ausência)

Teste de Hosmer Lemeshow 0,069

Tabela 9. Fatores de risco para óbito em adultos (≥ 18 anos) hospitalizados por Influenza A(H1N1)pdm09, associado com doença respiratória aguda grave, **modelo final de regressão logística múltipla**, regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas, Estado de São Paulo, 2009.

Características	OR ajustada ¹ (95% CI)
Condições de Risco²	
Nenhuma	1
Presença de uma	1,70 (0,86 - 3,37)
> de uma	4,78 (1,95 - 11,71)
Obesidade ³	3,06 (1,34 - 7,00)
Risco Ocupacional	
Alto Risco	0,14 (0,02 - 0,85)
Médio Risco	1,04 (0,61 - 2,93)
Baixo	1
Atendimento anterior ³	3,84 (1,70 - 8,70)
Uso antiviral	
Sem uso	1
≤ 48 horas dos primeiros sintomas	0,12 (0,04 - 0,34)
>48 e ≤ 72 horas dos primeiros sintomas	0,39 (0,13 - 1,07)
> 72 horas dos primeiros sintomas	1,06 (0,52 - 2,16)

Notas:

(1) Variáveis significantes no final do modelo de regressão logística múltipla

(2) Condições de risco para complicações

(3) Referencia (ausência)

Hosmer Lemeshow Test 0,854

5.2 - GESTANTES HOSPITALIZADAS COM DOENÇA RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (DRAG)

No Estado de São Paulo, em 2009, foram confirmadas 51 gestantes com Influenza A(H1N1)pdm09 que evoluíram para óbito no SINAN. Foram sorteados 204 controles dentre todas as gestantes notificadas, confirmadas com Influenza A(H1N1)pdm 2009 e hospitalizadas no SINAN, que foram avaliados nesse estudo. A investigação foi realizada nos 126 hospitais em que foram internados todos os casos e os controles sorteados.

Em relação aos 51 casos inicialmente identificados no SINAN, um prontuário não foi encontrado, houve uma duplicidade, três não havia história de gestação no prontuário e dois casos foram identificados como gestantes na investigação anterior, mas no SINAN constava história de gestação ignorada. Dos 204 controles sorteados, 19 foram excluídos (9,3%), em cinco não havia informação de gestação no prontuário e em 14 não tinha história de DRAG na investigação ou prontuários não encontrados, finalizando com 48 casos e 185 controles. As entrevistas domiciliares foram efetuadas em 41 casos (85,4%) e em 165 controles (89,2%), conforme apresentado na figura 13.

Figura 13. Fluxograma para seleção dos casos e controles entre as gestantes notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação- SINAN, Estado de São Paulo

As tabelas 10 e 11 mostram as características demográficas e socioeconômicas das gestantes, a partir das informações obtidas no prontuário médico e nas entrevistas domiciliares. Não houve diferença significativa na distribuição sociodemográfica entre casos e controles. A mediana de idade foi semelhante para os casos e controles, 24,71 e 24,58 anos, respectivamente, $p=0,836$. A renda familiar, escolaridade, história de tabagismo e bebida alcóolica não apresentaram associação para óbito. Risco ocupacional para infecção por influenza e existência de plano de saúde não representaram fator de risco para óbito.

Tabela 10. Distribuição das gestantes hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09 associada à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo características gerais e sociodemográficas, Estado de São Paulo, 2009.

Características	N	Casos n (%)	N	Controles n (%)	OR _b ¹	p
Faixa Etária (anos) ²	48		185			
15 - 19		7 (14,6)		30 (16,2)	1	
20 - 29		31 (64,6)		112 (60,5)	1,18 (0,48 - 2,96)	
30 - 39		10 (20,8)		40 (21,6)	1,07 (0,37 - 3,14)	
40 - 49		0 (0,0)		3 (1,6)	-	
Idade, mediana (IQR) ^{3,4}		24,71 (21,04-29,35)		24,58 (21,63 - 29,74)		0,836
Raça Cor ³	41		165			
Branca		23 (56,1)		91 (55,7)	1	
Negra/ Parda		17 (41,5)		74 (44,3)	1,10 (0,55 - 2,21)	
Amarela		1 (2,4)		0 (0,0)	-	
Plano de Saúde Privado ³	41	15 (36,6)	165	63 (38,2)	0,93 (0,46 - 1,90)	
Fumo ^{3,5¶}	41	9 (22,0)	165	32 (19,4)	1.17 (0.51 - 2.69)	

Notas:

1) OR_b, Odds Ratio Bruto, não ajustado

(2) Dados coletados em registros hospitalares

(3) Dados coletados em entrevistas domiciliares

(4) IQR - Intervalo interquartil

(5) Fumava na época que estava internada

Tabela 11. Distribuição das gestantes hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09 associada à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo características gerais e sociodemográficas, Estado de São Paulo, 2009.

Características ¹	Casos N=41 n (%)	Controles N=165 n (%)	OR _b ²
Renda Familiar ³			
Até 02 SM	20 (50,0)	87 (53,4)	1,23 (0,33 - 4,61)
02 a 04 SM	14 (35,0)	40 (24,5)	1,87 (0,47 - 7,38)
04 a 08 SM	3 (7,5)	20 (12,3)	0,80 (0,14 - 4,51)
> 08 SM	3 (7,5)	16 (9,8)	1
Escolaridade			
Sem escolaridade/ Fund. Incompleto	7 (17,1)	27 (16,1)	1,36 (0,51 – 3,62)
Fundamental Completo	18 (43,9)	49 (29,7)	1,92 (0,91 – 4,07)
Médio Completo/Universitário	17 (39,0)	89 (53,9)	1
Ocupação¶	21 (51,2)	87 (52,7)	0,94 (0,47-1,88)
Risco Ocupacional			
Muito Alto e Alto ⁴	0 (0,0)	7 (8,1)	-
Médio ⁵ ¶	19 (90,5)	69 (79,3)	1,51 (0,31-7,42)
Baixo ⁶	2 (9,5)	11 (12,6)	1

Notas:

(1) Dados coletados em entrevistas domiciliares

(2) OR_b, Odds Ratio Bruto, não ajustado

(3) 1 caso e 2 controles ignorados, SM Salário Mínimo (R\$ 465,00) em 2009.

(4) Médicos, enfermeiros, dentistas, outros profissionais da saúde e profissionais de apoio nos serviços de saúde.

(5) Profissionais da área de educação, comércio, serviço e administrativos com contato próximo com população.

(6) Profissionais gerentes e outros profissionais universitários e técnicos sem contato próximo com a população

As tabelas 12 e 13 mostram a distribuição dos casos e controles segundo variáveis clínicas e de atendimento. 92,7% dos casos procuraram por atendimento médico anterior à data da internação e 61,2% dos controles, com OR de 8,03 (IC 95% 2,38 - 27,09). Quando avaliamos as condições prévias à internação, 25,0% dos casos e 19,5% dos controles tinham alguma outra condição de risco para desenvolver complicações relacionadas à influenza, OR 1,31 (IC 95% 0,62-2,75). Entre casos e controles, houve predomínio de asma entre estas condições, com proporções semelhantes, 8,3% e 8,9% respectivamente. Obesidade, doença pulmonar crônica e imunodepressão também foram registradas entre casos e controles.

O uso do antiviral durante a internação foi um fator de proteção importante para óbito, OR 0,31 (IC95% 0,13-0,74). Quando avaliamos o tempo entre o início dos sintomas e a introdução do antiviral, a proteção foi de 86% para os indivíduos que receberam o tratamento nas primeiras 48 horas, OR 0,14 (IC95% 0,05-0,37). Resultado semelhante foi obtido para tratamento iniciado entre 48 e 72 horas, OR 0,13 (IC95% 0,02-0,68). O antiviral iniciado após 72 horas não apresentou proteção significativa. A mediana de dias entre a data dos primeiros sintomas e da internação foi de quatro para os casos e de dois para os controles ($p=0,003$). Entre os casos, a mediana entre a internação e o óbito foi de 11,5 dias e entre os controles, a mediana de dias até a alta foi de quatro, $p<0,001$.

Em relação à sintomatologia, febre e tosse tiveram proporções importantes entre os casos e controles, variando de 87,5% a 97,3%. Em 89,8% dos casos e 80% dos controles apresentou dispneia, ($p = 0,123$). O tratamento com antibióticos foi utilizado em 100% dos casos e 64,9% dos controles. O número médio de antibióticos utilizados foi de 3,9 para casos e de 1,1 para os controles. Entre os casos houve maior proporção de internação em unidade de terapia intensiva (95,8% x 16,2%) e utilização de ventilação mecânica (100% x 13%).

Os casos apresentaram maior proporção de complicações que os controles (100% x 10,3%), com predomínio para: síndrome da angústia respiratória (72,9% x 4,9%), choque (75,0% x 0,5%), sepse (64,6% x 3,2%), infecciosas (35,4% x 3,8%) e alterações renais (35,4% x 2,7%), respectivamente.

Associação com outro agente infeccioso foi demonstrada em 20,4% dos casos e 1,61% dos controles, tendo sido encontrados os seguintes patógenos: *Acinetobacter Baumannii* (4), *Klebsiella Pneumoniae* (3), *Staphylococcus Aureus* (3),

Pseudomonas Aeruginosa (2), *Enterococcus spp* (2), *Cândida spp* (2), *Cândida Albicans* (1), *Klebsiela spp* (1) e *Streptococcus Pneumoniae* (1).

Resultado da radiologia de tórax foi encontrado em 93,8% dos casos e em 80% dos controles. Entre os casos, 91,6% apresentaram alteração, com padrão de consolidação em 50%. Entre os controles, 59,5% apresentavam alteração radiológica, com padrão de consolidação em 14,4%.

Tabela 12. Distribuição das gestantes hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09, associada à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo condições de risco e aspectos clínicos, Estado de São Paulo, 2009.

Características	N	Casos n (%)	N	Controles n (%)	OR _b ¹ (95% CI)
Atendimento Anterior ²	41	38 (92,7)	165	101 (61,2)	8,03 (2,38 - 27,09)
Vacina Influenza 2009 ^{3,4}	37	0 (0,0)	165	15 (9,3)	-
Condições de Risco	48		181		
Nenhuma		36 (75,0)		149 (80,5)	1
Uma		12 (25,0)		36 (19,5)	1,31 (0,62 - 2,75)
Asma		4 (8,3)		16 (8,9)	
Obesidade ⁵		4 (8,3)		6 (3,2)	
Doença Pulmonar Crônica ⁶		2 (4,2)		1 (0,5)	
Diabetes Mellitus		0 (0,0)		2 (1,1)	
Imunossupressão ⁷		2 (4,2)		2 (1,1)	
Doença Renal Crônica		0 (0,0)		3 (1,6)	
Doença Hepática Crônica		0 (0,0)		2 (1,1)	
Doença Sangue		0 (0,0)		2 (1,1)	
Uso Antiviral	48		185		
Não		11 (22,9)		16 (8,6)	1
Sim		37 (77,1)		169 (91,4)	0,31 (0,13-0,74)
≤ 48 horas dos PS ⁸		10 (27,0)		107 (63,4)	0,14 (0,05- 0,37)
>48 e ≤ 72 horas dos PS ⁸		2 (5,4)		22 (13,0)	0,13 (0,02- 0,68)
> 72 horas dos PS ⁸		25 (67,6)		40 (23,7)	0,90 (0,36- 2,27)

Notas:

(1) OR_b, Odds Ratio Bruto - Odds ratio não ajustado

(2) Dados coletados em registros hospitalares

(3) Dados coletados em entrevista domiciliar

(4) 4 Casos ignorados e 3 Controles ignorados

(5) Referido no prontuário

(6) Pneumopatia crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, bronquiectasia.

(7) Neoplasia maligna, doença autoimune, uso de imunossupressores, transplante de órgãos e HIV/Aids.

(8) PS - Primeiros sintomas.

Tabela 13. Distribuição das gestantes hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09, associada à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo aspectos clínicos, Estado de São Paulo, 2009.

Características	Casos N=48 n (%)	Controles N=185 n (%)	p
Sintomatologia			
Febre	44 (91,7)	176 (95,1)	0,350
Tosse	42 (87,5)	180 (97,3)	0,004
Dispneia	43 (89,6)	148 (80,0)	0,123
Mialgia	19 (39,6)	114 (61,6)	0,001
Cefaleia	13 (27,1)	68 (36,7)	0,210
Tempo/Dias, mediana (IQR) ¹			
Primeiros sintomas/Internação	4 (1-6)	2 (1-3)	0,003
Internação até Alta/Óbito	11,5 (5-15)	4 (3-7)	< 0,001
Primeiros Sintomas/antiviral ²	5 (2-7,5)	2 (1-3)	< 0,001
Internação/antiviral ²	1 (0-3)	0 (0-1)	< 0,001
Outras intervenções			
Unidade de Terapia Intensiva	46 (95,8)	30 (16,2)	< 0,001
Uso de ventilador	48 (100,0)	24 (13,0)	< 0,001
Uso de antibiótico	48 (100,0)	120 (64,9)	< 0,001

Notas:

(1) IQR - Intervalo interquartil

(2) 37 casos e 169 controles com tratamento antiviral

A tabela 14 mostra os achados laboratoriais do exame de entrada das gestantes no hospital. Os casos apresentaram valores medianos inferiores de plaquetas, hemoglobina e hematócrito, e medianas superiores nos níveis de CPK, DHL, TGO, ureia e creatinina, com significância estatística.

Tabela 14. Distribuição dos exames laboratoriais das gestantes hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09 associada à Doença Respiratória Aguda Grave, que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), Estado de São Paulo, 2009.

Exames Laboratoriais ¹	n	Casos N=48 Mediana (IQR) ²	n	Controles N=185 Mediana (IQR) ²	<i>p</i>
Hemoglobina (g/dL)	46	10,6 (9,9-11,5)	164	11,4 (10,5-12,2)	0,001
Hematócrito (%)	46	32,7 (29,4-34,7)	163	34,1 (31,4-36,0)	0,005
Leucócitos (cel/mm ³)	46	8500 (6125-11075)	154	8200 (6575-10377,5)	0,947
Plaquetas (u/L)	47	160000 (139000-204000)	159	200000 (161000-239000)	<0,001
Creatinofosfoquinase - CPK (U/L)	12	205 (94,5-623,75)	12	53,5 (39,5-79,75)	0,006
Desidrogenase Láctica-DHL	16	606,5 (411,5-875,5)	29	279 (173-610,5)	0,009
Transaminase Glutâmico Oxalacética-TGO (U/L)	33	67 (46-102,40)	38	26,5 (21,75-53,50)	<0,001
Transaminase Glutâmico Pirúvica-TGP (U/L)	32	35 (25,25-42,33)	38	24,50 (16,75-40,25)	0,056
Ureia (mg/dl)	43	17 (15-24)	84	14 (11-19,75)	0,017
Creatinina (mg/dl)	43	0,70 (0,50-0,90)	92	0,60 (0,46-0,70)	0,003

Notas:

(1) Primeiro exame de internação

(2) IQR - Intervalo interquartil

A tabela 15 mostra a distribuição de casos e controles em relação ao trimestre de gestação. Entre os casos houve predomínio do 3º trimestre (68,7%), seguidos do 2º trimestre (27,1%), do 1º trimestre (4,2%). Entre os controles, 49,7% se encontravam no 3º trimestre, 36,8% no 2º trimestre e 13,5% no 1º trimestre. Houve maior risco de óbitos, entre as gestantes do 3º trimestre, OR 4,45 (1,15-29,25), quando comparado às gestantes do primeiro trimestre.

Tabela 15. Distribuição das gestantes hospitalizadas por Influenza A(H1N1)pdm09, associada à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo trimestre de gestação, Estado de São Paulo, 2009.

Trimestre	Casos N=48 n (%)	Controles N=185 n (%)	OR _b (IC 95%)
Primeiro	2 (4,2)	25 (13,5)	1
Segundo	13 (27,1)	68 (36,8)	2,37 (0,56 - 6,49)
Terceiro	33 (68,7)	92 (49,7)	4,45 (1,15 - 29,25)

Nota:

(1) OR_b, Odds Ratio Bruto – não ajustado

As tabelas 16 a 18 apresentam a distribuição do desfecho gestacional e neonatal nos casos e controles. Entre os casos, 45,8% das gestantes tiveram recém-nascido vivo de parto cesáreo e 54,2% de natimorto/ abortamento. Entre os controles 13,5% (25) evoluíram para o parto durante a internação, sendo 1 parto gemelar. Em relação ao total de desfecho gestacional (26), 19,2% nasceram vivos após parto cesárea, 73,1% nasceram vivos de parto vaginal e 7,7% natimortos ou abortamentos. A distribuição dos desfechos gestacionais mostra concentração de abortamentos e partos prematuros, entre os casos, quando comparado aos controles que tiveram o parto durante a internação, 79,2% e 46,0%, respectivamente, $p=0,001$, conforme apresentado na tabela 16.

Quando analisamos os desfechos neonatais, entre os casos, houve alto percentual de perdas fetais tardias (≥ 28 semanas de gestação), 34,6% do total das perdas. Em relação aos recém-nascidos vivos, entre os casos, a idade gestacional no momento do parto predominou entre a 32ª e 36ª semana de gestação (50%), e

entre os controles que evoluíram para o parto durante a internação, 54,2% concentrou a partir da 37ª semana, $p=0,092$, conforme tabela 17.

Analisando o peso dos RNs, houve maior proporção de baixo peso (< 2.500 gramas) entre os casos (72,7%), e entre os controles predominou os RNs com mais de 2.500 gramas, 68,0%, $p= 0,016$. A mediana de idade gestacional, peso ao nascer e índice de apgar no 1º minuto foram significativamente inferiores entre os casos do que entre os controles, que evoluíram para o parto durante a internação.

A análise dos desfechos gestacionais de 142 controles que tiveram partos após alta hospitalar mostrou que todos os recém-nascidos nasceram vivos, 86,2% após 37ª semana de gestação, 89,5% com peso maior do que 2.500 gramas. A mediana de peso, idade gestacional, índices de apgar no 1º e 5º minutos apresentaram valores significativamente inferiores, quando comparado aos controles, conforme tabela 18.

Tabela 16. Distribuição dos desfechos gestacionais das gestantes hospitalizadas com Influenza A(H1N1)pdm09, associada à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), Estado de São Paulo, 2009.

Desfecho Gestacional (Semanas)	Casos			Controles						
	n (%)			Parto durante a n (%)			P^3	Parto após a alta n %		
	PF ^{1,5}	NV ²	Total	PF ¹	NV ^{2,6}	Total		PF ¹	NV ²	Total
Abortamento (≤ 22 semanas)	7 (26,9)		7 (14,6)	1 (50,0)		1 (3,8)	0,001			0
Parto Prematuro (23 a 36)	14 (53,8)	17 (77,3)	31 (64,6)		11 (45,8)	11 (42,4)			19 (13,4)	19(13,4)
Parto a Termo (≥ 37 semanas)	1 (3,9)	5 (22,7)	6 (12,5)		13 (54,1)	13 (50,0)		119 (83,8)		119 (83,8)
Ignorado	4 (15,4)		4 (8,3)	1 (50,0)		1 (3,8)		4 (2,8)		4 (2,8)
Total	26 (100,0)	22 (100,0)	48 (100,0)	2 (100,0)	24(100,0)	26 (100,0)		0	142 (100,0)	142(100,0)

Notas:

(1) PF - Perda Fetal

(2) NV - Nascido Vivo

(3) Comparação dos controles que tiveram o parto durante a internação X casos (Total)

(4) Agrupado para o cálculo do qui-quadrado

(5) 7 mortes intra-útero com 23 a 36 semanas de gestação e 1 no 2^a trimestre com idade gestacional ignorada, que não tiveram parto antes do óbito materno

(6) 1 parto gemelar

Tabela 17. Distribuição dos desfechos neonatais das gestantes hospitalizadas com Influenza A(H1N1)pdm09, associada à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo idade gestacional, Estado de São Paulo, 2009.

Desfecho Neonatal				
Perdas fetais				
	Casos	Controles		
Idade Gestacional	N=26 n(%)	Parto durante a Internação N=2 n(%)		Parto após a alta N=0 n(%)
< 20 semanas	5 (19,2)	1(50,0)		
20 a 27 semanas	8 (30,8)			
≥ 28 semanas	9 (34,6)			
Ignorado	4 (15,4)	1(50,0)		
RN Vivo				
	Casos	Parto durante a Internação		Parto após a alta ⁴
Idade Gestacional	N=22 n(%)	N=24 ¹ n(%)	P ²	N=138 n(%)
< 28 semanas	1 (4,6)	1 (4,1)		2 (1,4)
28 - 31 semanas	5 (22,7)	3 (12,5)		2 (1,4)
32 - 36 semanas	11 (50,0)	7 (29,2)		15 (10,9)
≥ 37 semanas	5 (22,7)	13 (54,2)	0,092	1196,3)

Notas:

(1) 1 Parto gemelar

(2) Comparação dos controles cujos RNs nasceram vivos durante a internação X Casos

(3) Agrupado para o cálculo do qui-quadrado; (4) 4 controles com IG (Idade Gestacional) ignoradas

Tabela 18. Distribuição dos desfecho neonatal das gestantes hospitalizadas com Influenza A(H1N1)pdm09, associada à Doença Respiratória Aguda Grave que evoluíram para óbito (caso) ou cura (controle), segundo peso e Apgar, Estado de São Paulo, 2009.

Peso ao nascer (gramas)	N	Casos ¹ N=22 n (%)	N	Controles ² N=24 Parto durante a Internação n (%)	P ⁴	N	Controles ³ N=142 Parto após alta n (%)
< 1500	22	2 (9,1)	24	2 (8,0)		142	5 (3,5)
1500 – 2499		14 (63,6)		6 (24,0)			10 (7,0)
>= 2500		6 (27,3)		17 (68,0)	0,016		127 (89,5)
Peso ano nascer Mediana (IQR)		2.082 (1.704 – 2.605)		3.000 (2.471 - 3.840)	0,001		3.005 (2.734 - 3.451)
APGR 1º Minuto ⁵ Mediana (IQR)	18	3,5 (1,75 - 8)	22	9 (8 - 9)	<0,001	84	9 (8 - 9)
APGAR 5º Minuto ⁶ Mediana (IQR)	17	8 (4 - 9)	22	9 (8 - 10)	0,07	89	9 (9 - 10)

Notas:

(1) 2 casos com RNs evoluíram para óbito após o parto

(2) 1 parto gemelar, 1 controle com RN evoluiu para óbito após 12 dias do parto (0,885 gramas),

(3) Informações obtidas na entrevista domiciliar, 18 controles com desfecho gestacional e neonatal ignorados, não evoluiu para o parto na internação e sem entrevista domiciliar

(4) Comparação entre os controles cujos RNs nasceram durante a internação x casos

(5) 3 casos com RN com Apgar1 ignorados, 2 controles com RN com Apgar1 ignorados (parto durante a internação) e 58 controles com RN com Apgar1 ignorados (parto após a alta).

(6) 4 casos com RN com Apgar 5 ignorados, 2 controles RN com Apgar 5 ignorados e 53 RN com Apgar5 ignorados (parto após a alta).

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, foram avaliados os fatores associados para o óbito em pacientes e em gestantes com infecção por influenza A(H1N1)pdm09, hospitalizados com doença respiratória aguda grave. Para o grupo de pacientes, houve aumento no risco de óbito em pacientes com idade de 18 a 59 anos, obesidade, imunossupressão, doenças neurológicas e do desenvolvimento. Além disso, a presença de pelo menos um fator de risco para o agravamento da doença, também se associou à ocorrência de óbito. O uso do antiviral foi fator de proteção para óbito, quando administrado nas primeiras 72 horas do início dos sintomas, para os pacientes e gestantes. A procura por atendimento médico para o quadro respiratório anterior à hospitalização representou fator de risco para óbito, em ambos os grupos.

A gestação não representou um fator de risco para o óbito no estudo na população geral. Revisão sistemática e meta-análise para avaliar risco para doença grave associado às pandemias de influenza, sendo 96% dos artigos relacionados à Influenza A(H1N1)pdm09, mostrou que a gestação não apresentou risco elevado de óbito (0,99 IC 95% 0,67-1,46), entretanto, demonstrou risco maior de hospitalização⁷². Foi relatada associação entre a gestação e a utilização de ventilação mecânica durante a internação por Influenza A(H1N1)pdm09¹²³, e maior taxa de admissão quando comparada à da população geral⁵³. Por outro lado, a frequência de gestantes entre as mulheres em idade fértil internadas com manifestação grave da infecção por Influenza A(H1N1)pdm09 foi alta, o que sugere que a gestação pode estar associada ao desenvolvimento de síndrome respiratória aguda grave. Em 2009, no Estado de São Paulo, 27,4% do total dos casos confirmados por Influenza A(H1N1)pdm09 em mulheres em idade fértil (10 a 49 anos) hospitalizadas, notificadas no banco de dados do SINAN, eram gestantes. No Brasil, apenas 4,27% das mulheres em idade fértil tiveram filhos nascidos vivos no ano de referência do Censo de 2010⁸⁸. Nos Estados Unidos, de abril a agosto de 2009, 5% dos óbitos associados à influenza A(H1N1)pdm09 eram gestantes, enquanto elas representam apenas 1% da população do país¹⁰⁹.

Nos pacientes, os óbitos ocorreram principalmente em indivíduos adultos de 18 a 59 anos, com uma pequena proporção de casos e controles entre os idosos.

Foi sugerida uma possível imunidade preexistente para o novo vírus Influenza A(H1N1)pdm09 neste grupo etário, possivelmente por exposições prévias, por meio de outras infecções ou vacinação, a um vírus Influenza A (H1N1) genética e antigenicamente mais relacionado com o novo vírus do que as cepas contemporâneas de influenza A(H1N1) sazonais¹¹. Neste grupo, o perfil socioeconômico foi semelhante entre casos e controles avaliados.

As crianças (< 18 anos) com doenças pré-existent apresentaram maior risco para óbito, entre os casos, 67,7% tinham doenças prévias. Estudo nos Estados Unidos comparou os óbitos associados à influenza A(H1N1)pdm09 em crianças, com os óbitos por influenza sazonal. A proporção de condições de risco para complicação por influenza foi de 68%, para os óbitos por influenza pandêmica²⁶.

Houve maior proteção para o óbito em pacientes com ocupação de alto risco para a exposição à infecção, como profissionais de saúde. A maior oportunidade de acesso ao tratamento entre estes trabalhadores pode explicar esse achado, uma vez que o tempo entre a data de início dos sintomas e a admissão foi inferior neste grupo. Não houve relato de óbitos entre as gestantes profissionais de saúde. A baixa proporção de óbitos entre os pacientes classificados com maior risco de exposição, como os profissionais da saúde, foi observada também em outros estudos^{37,61}.

Em gestantes, os fatores sociodemográficos não apresentaram risco para óbito, com mediana de idade semelhante entre casos e controles. Estudos mostraram resultados semelhantes, em relação à distribuição etária e raça^{17,33,144}. Estudo realizado na China mostrou idade mediana de 23,9 anos para as gestantes que morreram e de 24,8 anos para aquelas que sobreviveram, $p 0,10$ ¹⁴⁴.

Alguns dos fatores associados ao óbito identificado no estudo na população geral, também foram descritos por outros autores, como a presença de comorbidades^{65,95}, idade ≥ 18 anos¹¹⁰, obesidade^{93,101,142}, doenças neurológicas e do desenvolvimento^{51,65,91} e imunossupressão^{39,63,91,101}. Por outro lado, outros fatores associados à gravidade da infecção relatados, como o diabetes^{63,142}, outras doenças pulmonares crônicas, exceto asma e doença pulmonar obstrutiva crônica⁹³, doença pulmonar crônica, incluindo asma⁶⁵, doença cardíaca crônica^{39,63,91}, não foram observados nesse estudo. A população avaliada, que se restringiu a pacientes hospitalizados com manifestação grave da doença pode explicar, pelo menos em parte, essas diferenças.

Em relação às gestantes, 25% dos casos referiram história de doenças prévias, enquanto entre os controles 19,5%, respectivamente. As doenças referidas foram: asma, obesidade doenças pulmonares crônicas e imunossupressão, mas sem diferença estatística. Estudos em gestantes com doença grave e moderada mostraram riscos semelhantes para doença grave e óbito entre gestantes com e sem condições de risco^{27,33,144}. Entretanto, outro trabalho apresentou proporção superior de condições prévias entre gestantes que evoluíram para óbito, comparada com aquelas que sobreviveram ($p=0,04$) (MMWR). Estudo realizado na China mostrou os seguintes fatores associados a óbito: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ na admissão e IMC alto (≥ 30), após a regressão múltipla¹⁴⁴. Estudos apresentaram maior risco para hospitalização ou UTI entre gestantes com condição de risco^{32,66}. Estudo de caso controle entre gestantes hospitalizadas com Influenza A(H1N1)pdm09 e gestantes sem infecção mostrou maior risco de hospitalização para obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$), OR 3,03 (IC 95% 1,13-8,11)¹²¹.

O delineamento de caso-controle, incluindo todos os óbitos notificados e confirmados da região no período do estudo e o sorteio de dois controles para cada caso, com a coleta de dados hospitalares e domiciliares, permitiu ampliar a análise dos fatores associados para o óbito, com as variáveis socioeconômicas, o acesso aos serviços de saúde, além dos dados da internação hospitalar. A inclusão da entrevista domiciliar possibilitou a complementação dos dados, assim como a melhora na qualidade da informação.

É importante ressaltar a diversidade de estudos que foram realizados, com diferentes metodologias e objetivos, o que dificulta a comparação dos resultados. Poucos estudos avaliaram fatores de risco para óbito em pacientes com doença respiratória aguda grave^{101,142}. Alguns trabalhos analisaram fatores de risco para a gravidade e óbitos, comparando pacientes internados em UTI e em enfermaria^{39,44,45,51,93,110}. Estudo realizado na Austrália analisou fatores de risco para a hospitalização por influenza, comparando com controles da comunidade sem infecção¹²³. Outros estudos analisaram os dados de vigilância epidemiológica, com o cálculo de taxas de mortalidade e comparações entre os óbitos, as hospitalizações, o tratamento e outros fatores^{24,25,28,30,45,53,54,61,63,65,67,95,96}.

Em relação às gestantes, alguns trabalhos avaliaram fatores de risco para óbitos em pacientes com influenza A(H1N1)pdm09, associados à doença

respiratória aguda grave^{17,33,144}. Outros trabalhos analisaram fatores de risco para gravidade e óbitos, comparando gestantes com influenza A(H1N1)pdm09 admitidas em UTI, com hospitalizadas ou casos ambulatoriais^{32,55,66,109}. Vários estudos analisaram os riscos de adoecimento relacionados à influenza A(H1N1)pdm09 em gestantes, comparado com mulheres em idade fértil^{27,29,49,53,64,68,70,117,121}, ou comparando risco de hospitalização com a população em geral⁹⁷. Outros estudos avaliaram risco de infecção em gestantes com Influenza A(H1N1)pdm09, comparando com influenza sazonal^{47,107} ou com a sazonalidade de 2010/2011¹.

Apesar da maioria dos pacientes que evoluiu para óbito ter recebido tratamento com antiviral, apenas 9,3% foram tratados nas primeiras 48 horas. O tratamento precoce foi fator de proteção para o óbito, especialmente quando administrado nas primeiras 48 horas do início dos sintomas. Outros estudos também apresentaram associação favorável para o uso do antiviral^{4,25,30,39,51,63,67,110}. Nas gestantes, apesar de 77,9% dos casos terem recebido tratamento com antiviral, apenas 27% foi medicada nas primeiras 48 horas após iniciada a sintomatologia. Estudos também mostraram maior risco de morte ou de agravamento para as gestantes que iniciaram tratamento tardio^{17,27,32,33,64,109,122}.

A história de atendimento anterior à internação foi fator de risco para óbito por Influenza A(H1N1)pdm09 nos dois grupos, podendo refletir dificuldade de acesso ao serviço de saúde. A maior procura por atendimento anterior à internação foi em pronto-socorro, o que pode ter contribuído para a maior demora no diagnóstico e no início do tratamento. Estudo realizado no México mostrou resultado semelhante, com OR de 2,8 (95% IC 2,25-3,41) para óbito em pacientes com demora na internação²⁵.

A eficácia e a efetividade da vacina de influenza dependem da idade e da imunocompetência do indivíduo vacinado, da correlação da vacina com os vírus circulantes e do tipo de desfecho avaliado. A vacina contra a influenza sazonal previne 70-90% das infecções confirmadas laboratorialmente em adultos saudáveis (< 65 anos), quando a vacina é antigenicamente similar aos vírus que circulam na comunidade³⁴. Em gestante, ensaio clínico demonstrou redução de 36% (95% IC 5-57) nas doenças respiratórias¹⁴³. Entretanto, nesse estudo, todos os pacientes - casos e controles - tiveram infecção comprovada laboratorialmente para a Influenza A(H1N1)pdm09pdm2009, que não era semelhante aos vírus existentes na vacina

trivalente de Influenza para 2009 no hemisfério sul [A/Brisbane/59/2007(H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2) e B/Florida/4/2006]¹²⁵.

É importante ressaltar a baixa proporção de vacinação contra influenza entre as gestantes, zero entre os casos e 9,3% entre os controles. O programa de imunização nacional incluiu a vacinação das gestantes contra influenza em 2010, atingindo neste ano alta cobertura no país (77,1%) e no Estado de São Paulo (80,4%)⁸¹.

Em relação à infecção secundária, houve maior proporção de casos com identificação de outros agentes infecciosos (principalmente estafilococos áureos, *Candida albicans* e *Pseudomonas*) do que entre os controles, e, conseqüentemente, maior utilização de antibióticos. Em crianças também foi relatada a presença de infecção secundária confirmada (7%), sendo mais frequentes os estafilococos coagulase-negativa e estreptococo *pneumoniae*⁶⁵. Também foram observadas infecções secundárias mais frequentes entre os pacientes hospitalizados (4%), com predominância de estreptococo *pneumoniae*, estafilococos aureus, bastonete gram-negativo e estreptococos A na Califórnia – EUA⁶⁷. Nas gestantes, houve maior proporção de casos com identificação de outros agentes infecciosos, 20,4% dos casos e 1,6% dos controles. Estudo mostrou que 33% das gestantes que evoluíram para óbito apresentaram infecção secundária, e apenas 5% das gestantes que sobreviveram³³.

Os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram alterações laboratoriais importantes quando comparados aos controles, com níveis inferiores para os leucócitos, plaquetas e aumento de CPK, DHL, ureia e creatinina. Nas gestantes, os casos apresentaram valores medianos inferiores de plaquetas, hemoglobina e hematócrito, e medianas superiores nos níveis de CPK, DHL, TGO, ureia e creatinina. Estudos revelaram tendência semelhante para os resultados laboratoriais de leucócitos⁵¹, CPK^{96,30,61}, DHL⁹⁶, plaquetas⁴⁵ e creatinina^{30,61,63}.

Estudo comparando gestantes e mulheres em idade fértil com Influenza A(H1N1)pdm09 mostrou valores superiores de creatinina e ureia entre as gestantes ($p < 0.001$)⁷⁰.

Em relação ao trimestre da gravidez, houve maior risco de morte no terceiro trimestre, quando comparado ao primeiro trimestre. Revisão sistemática e meta-análise sobre população de risco para doença grave ou complicações associadas à

influenza mostrou que as gestantes no 3º trimestre apresentaram maior risco de morte, quando comparado ao primeiro ou segundo trimestres⁷². Estudo de caso e controle multicêntrico realizado em 28 hospitais na Espanha com gestantes hospitalizadas com Influenza A(H1N1)pdm09 (casos), e gestantes hospitalizadas sem influenza (controle) não apresentou risco significativo para o 3º trimestre OR 1,92 (IC 95% 0,54-6,63), em relação ao primeiro trimestre¹²¹. Estudo mostrou maior proporção de gestantes no 3ª trimestre (48,8%) com Influenza A(H1N1)pdm09 do que nas gestantes com influenza sazonal (17,4%), $p=0,01$ ⁴⁷.

Em relação ao desfecho gestacional, entre os casos houve proporção importante de perdas fetais e partos prematuros, diferentemente dos controles que evoluíram para o parto durante a internação, $p= 0,001$.

Os recém-nascidos vivos das gestantes, que evoluíram para óbito, apresentaram maiores proporções de baixo peso ao nascer (< 2500 gramas), $p=0,016$, bem como níveis inferiores na escala de Apgar no 1º minuto, $p<0,001$, quando comparados aos controles que evoluíram para o parto durante a internação. Estudo comparando gestantes com Influenza A(H1N1)pdm09 com doença severa apresentou maior proporção de desfecho neonatal grave (UTI ou óbito) ou parto prematuro^{27,144}. Estudo que comparou gestantes com Influenza A(H1N1)pdm09 e mulheres em idade fértil sem infecção mostrou maior risco de baixo peso, prematuridade e morte infantil³¹. Estudo que descreveu as características das gestantes com Influenza A(H1N1)pdm09 que tiveram recém-nascidos vivos durante a hospitalização mostrou maior proporção de prematuridade, baixo peso ao nascer, RN admitidos na UTI e índice de apgar inferior a seis no 5º minuto^{17,117}. Estudo mostrou maior risco de recém-nascidos pequenos para idade gestacional nas gestantes com influenza sazonal e de icterícia perinatal nas gestantes com influenza A(H1N1)pdm09⁴⁷.

Alguns fatores de risco conhecidos para o agravamento da doença não se associaram ao óbito por Influenza A(H1N1)pdm09 em pacientes com doença respiratória aguda grave, como a presença de doenças pulmonares crônicas, asma e gravidez. É possível que vacinações prévias contra a Influenza tenham contribuído para a ausência de aumento no risco de óbito entre os pacientes com doenças pulmonares crônicas, já que este grupo tem indicação para receber o imunobiológico no SUS. Em outro estudo, que avaliou a taxa de mortalidade geral padronizada de

Influenza A(H1N1), a mortalidade em pacientes com doenças respiratórias crônicas pré-existentes foi menor do que naqueles com outras doenças crônicas⁹¹. Não é possível afastar, em especial para os portadores de doenças pulmonares crônicas, que tenha havido problemas no registro, no prontuário, sobre as informações a respeito de doenças prévias na vigência de doença pulmonar aguda.

Este trabalho apresentou algumas limitações. É provável que tenha havido subnotificação de SRAG pelos profissionais de saúde, pois, anteriormente à pandemia, este agravo não era de notificação compulsória no país. Entretanto, durante a pandemia houve maior sensibilidade entre os profissionais para a notificação. A disponibilidade de amostras a partir de necropsias dos casos (óbitos) pode ter resultado em maior acesso ao diagnóstico laboratorial para a infecção. Outra possibilidade de viés de informação foi a coleta de dados domiciliares, pois as informações para os casos foram coletadas por meio de entrevista com seu familiar, e para os controles, quando adultos com o próprio paciente. No estudo em pacientes, a proporção de recusas nas entrevistas domiciliares entre os casos (7,3%) foi maior do que entre os controles (1,6%), $p < 0,001$. Outro problema possível foi o viés de memória decorrente do tempo entre a internação e a entrevista. Entretanto, as informações analisadas a partir das entrevistas domiciliares foram as sociodemográficas, menos vulneráveis, portanto, a vieses de informação e de memória. Os dados relativos às doenças preexistentes foram obtidos dos prontuários médicos nos hospitais, onde o preenchimento foi realizado no momento da internação, em contato com o doente. A qualidade do preenchimento dos prontuários pode diferir entre os diferentes hospitais, contudo, as informações sobre a presença de doenças crônicas, manejo clínico do doente, resultados laboratoriais, exames radiológicos e tratamento estavam disponíveis no prontuário. As dificuldades na coleta de dados foram minimizadas pelo uso de um questionário padronizado.

As condições de risco para a gravidade da doença, particularmente obesidade, imunossupressão, gestantes no 3º trimestre e doenças neurológicas/do desenvolvimento constituíram fatores de risco importantes para o óbito, reforçando a necessidade de se alcançar boas coberturas vacinais durante a campanha de vacinação contra a Influenza para todos os pacientes portadores de doenças crônicas e pertencentes aos grupos mais vulneráveis. Outro resultado relevante é o

uso do antiviral nas primeiras 72 horas do início dos sintomas como fator de proteção, reforçando também a necessidade do alerta à população para a procura de atendimento médico precoce ao apresentar síndrome gripal, especialmente os grupos de maior risco e aqueles com sinais de agravamento da doença. A capacitação dos profissionais de saúde, em especial de médicos, é necessária para o manejo clínico adequado dos pacientes com síndrome gripal e condições de risco, bem como pacientes com sinais de agravamentos, permitindo assim a utilização precoce do antiviral.

7 CONCLUSÕES

Os fatores de risco para óbito por Influenza A(H1N1)pdm09, associados à doença aguda grave (DRAG) em pacientes foram: presença de pelo menos um fator de risco, idade de 18 a 59 anos, obesidade, imunossupressão e procura por atendimento anterior à internação. Além destes, as doenças neurológicas e do desenvolvimento, doenças hepáticas e renais crônicas também apresentaram risco para óbito. O tratamento com antiviral nas primeiras 72 horas após o início dos sintomas foi fator de proteção.

Para os pacientes adultos (≥ 18 anos), os fatores de risco para óbito por Influenza A(H1N1)pdm09, associados à doença aguda grave (DRAG) foram a presença de mais de um fator de risco, obesidade e procura por atendimento anterior à internação. O tratamento com antiviral nas primeiras 72 horas após o início dos sintomas e ser profissional de saúde foram fatores de proteção.

Nas mulheres em idade fértil (10 a 49 anos), os fatores de risco para óbito por Influenza A(H1N1)pdm09, associados à doença aguda grave (DRAG) foram a presença de condição prévia, obesidade e diabetes mellitus. O tratamento com antiviral nas primeiras 72 horas após o início dos sintomas foi fator de proteção.

Nas crianças (< 18 anos), os fatores de risco para óbito por Influenza A(H1N1)pdm09, associados à doença aguda grave (DRAG), foram a presença de condição prévia, obesidade, doença cardiovascular crônica, imunossupressão e doença neurológica e do desenvolvimento. O tratamento com antiviral não foi fator de proteção.

Nas gestantes, os fatores de risco para óbito por Influenza A(H1N1)pdm09, associados à doença aguda grave (DRAG), foram a procura por atendimento anterior à internação e estar no terceiro trimestre de gestação. O tratamento com antiviral nas primeiras 72 horas após o início dos sintomas foi fator de proteção.

Em relação ao desfecho gestacional das gestantes com Influenza A(H1N1)pdm09, associados à doença aguda grave (DRAG), entre os casos houve maiores proporções de perdas fetais e partos prematuros. Quando avaliados os recém-nascidos vivos, entre os casos houve maior proporção de baixo peso ao nascer e índices inferiores de apgar no 1º, quando comparado aos controles que

evoluíram para o parto durante a internação de influenza e àquelas que desenvolveram o trabalho de parto após a alta hospitalar.

Os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram níveis inferiores para os leucócitos, plaquetas e aumento de CPK, DHL, ureia e creatinina. Em relação às gestantes, os casos apresentaram valores inferiores de plaquetas, hemoglobina e hematócrito, e superiores nos níveis de CPK, DHL, TGO, ureia e creatinina, com significância estatística.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

- 1 Ailes EC, Newsome K, Williams JL, McIntyre AF, Jamieson DJ, Finelli L, et al. CDC pregnancy Flu line: monitoring severe illness among pregnant women. *Matern Child Health J.* 2014; 18(7):1578-82.
- 2 Azziz-Baumgartner E, Cabrera AM, Chang L, Calli R, Kuszniarz G, Baez C, et al. Mortality, severe acute respiratory infection, and influenza-like illness associated with influenza A(H1N1)pdm09 in Argentina, 2009. *PLoS ONE.* 2012; 7(10): e47540.
- 3 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 Med.* 2010; 362(18):1708-19.
- 4 Bellei NCJ, Cabeça TK, Carraro E, Goto JM, Cuba GT, Hidalgo SR, Burattini MN. Pandemic H1N1 illness prognosis: evidence from clinical and epidemiological data from the first pandemic wave in São Paulo, Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2013; 68(6):840-5.
- 5 Biggerstaff M, Jhung MA, Reed C, Fry AM, Balluz L, Finelli L. Influenza-like illness, the time to seek healthcare, and influenza antiviral receipt during the 2010-2011 influenza season-United States. *J Infect Dis.* 2014;210(4):535-44.
- 6 Brasil. Ministério da Saúde - Portaria nº 5, de 21 de Fevereiro de 2006. Inclui doenças na relação nacional de notificação compulsória, define doenças de notificação imediata, relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional ou Regional e normas para notificação de casos. *Diário Oficial da União.* 22 de fevereiro de 2006; Seção 1: 38.
- 7 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2683, de 14 de Novembro de 2011. Estabelece mecanismo de repasse financeiro para implantação, implementação e fortalecimento da Vigilância Epidemiológica da Influenza.

Diário Oficial da União. 26 de abril de 2012.

- 8 Burch J, Corbett M, Stock C, Nicholson K, Elliot AJ, Duffy S, et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009; 9:537-545.
- 9 Campbell A, Rodin R, Kropp R, Mao Y, Hong Z, Vachon J, et al. Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ*. 2010;182(4):349-55.
- 10 Centers for Disease Control and Prevention - People at High Risk of Developing Flu-Related Complications. [acesso em 20 maio 2011]. Disponível em: http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm
- 11 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A(H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. 2009; *MMWR Morb Morbidity Wkly Rep* 2009;58(19):521-4.
- 12 Centers for Disease Control and Prevention Update: swine Influenza A(H1N1) infections - California and Texas, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:435-7.
- 13 Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of Novel Influenza A(H1N1) vírus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:826-829.
- 14 Centers for Disease Control and Prevention. Interim recommendations for clinical Use of influenza diagnostic tests during the 2009-10 influenza season. United States; 2009 [acesso em 20 maio 2010]. Disponível em: http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm
- 15 Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infections - Mexico, March-April 2009. *MMWR*

- Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(17):467-70.
- 16 Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children – Southern California, March-April, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58:400-2.
 - 17 Centers for Disease Control and Prevention-CDC. Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A(H1N1) - United States, April 2009-August 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(35):1193-96
 - 18 Centers for Disease Control and Prevention. Update: influenza activity - United States, September 29, 2013–February 8, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63(7):148-154
 - 19 Centro de Vigilância Epidemiológica, Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, CCD, SES, SP. Informe Técnico - Influenza Atividade viral na fase pós-pandêmica. São Paulo (SP); 2011 [acesso 15 de novembro 2014]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/pdf/IF11_INFLU090511.pdf
 - 20 Centro de Vigilância Epidemiológica, Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, CCD, SES, SP. Informe Técnico Influenza 2012, São Paulo (SP); 2012 [acesso 15 de novembro 2014]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/pdf/IF12_influ0902.pdf
 - 21 Centro de Vigilância Epidemiológica, Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, CCD, SES, SP. Informe Técnico Influenza 2013, São Paulo (SP); 2012 - [acesso 19 de novembro 2014]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/pdf/IF13_influ_11marco.pdf
 - 22 Centro de Vigilância Epidemiológica, Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, CCD, SES, SP. Informe Técnico Influenza 2014, São Paulo (SP); 2014 [acesso 20 de novembro 2014]. Disponível em:

http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/pdf/IF14_INFLUJAN.pdf

- 23 Cheng VCC, To KKW, Tse Hm Hung IFNH, Yuen KY. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: What have we learned? *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(2):223-263
- 24 Chowell G, Bertozzi SM, Colchero AM, Lopez-Gatell H, Aranda CA, Hernandez M, Miller MA. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2009;361:674-9.
- 25 Chowell G, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Eschevarría-Zuno S, González-Leon M, et al. Impact of antiviral treatment and hospital admission delay on risk of death associated with 2009 A/H1N1 pandemic influenza in Mexico. *BMC Infect Dis.* 2012;12:1-11.
- 26 Cox CM, Blanton L, Dhara R, Brammer L, Finelli L. 2009 Pandemic influenza A (H1N1) deaths among children – United States, 2009-2010. *Clin Infect Dis.* 2011;52(S1):S69-S74.
- 27 Crenga AA, Johnson TF, Graitcer SB, Hartman LK, et al. Severity of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) virus infection in Pregnant women, *Obstetrics & Gynecology.* 2010;115(4):717-726.
- 28 Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, et al; Novel Swine-Origin Influenza A(H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009;360(25):2605-15.
- 29 Dolan GP, Myles PR, Brett SJ, Enstone JE, Read RC, Openshaw PJM et al. The comparative clinical course of pregnant and non-pregnant women hospitalized with influenza A(H1N1)pdm09 infection. *Plos One.* 2012; 7(8):1-6.

- 30 Dominguez-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.
- 31 Doyle TJ, Goodin K, Hamilton JJ. Maternal and neonatal outcomes among pregnant women with 2009 pandemic influenza A(H1N1) illness in Florida, 2009-2010: A population-based cohort study. *Plos one*. 2013; 8(10):1-12.
- 32 Dubar G, Azria E, Tesnière A, Dupont H, Le Ray C, Baugnon T, et al. French experience of 2009 A:H1N1v influenza in pregnant women. *Plos One*. 2010; 5(10):1-9.
- 33 Ellington SR, Hartman LK, Acosta M, Martinez-Romo M, Robinson L, Jamieson DJ, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) in 71 critically ill pregnant women in California. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204 (6 Suppl 1):S21-30.
- 34 Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al, and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with Vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59:1-62.
- 35 Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60(1):1-24.
- 36 Forleo, EN, Halker E, Santos, VJ, Paiva TM, Toniolo JN. Influenza. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003; 36(2):267-274.

- 37 Fowlkes AL, Arguin P, Biggerstaff MS, Gindler J, Blau D, Jain S, et al. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) deaths in the United States, April-July 2009. *Clin Infect Dis*. 2011;52(S1):S60-S68.
- 38 Fred, J, Figueira GN, Albernaz RM, Pellini ACG, Ribeiro AF, Carvalhanas TRM P, et al. Vigilância da influenza A/H1N1, novo subtipo viral, no Estado de São Paulo, 2009. *BEPA*. 2009;6(65):4-15
- 39 Fuhrman C, Bonmarin I, Paty AC, Duport N, Chiron E, Lucas E, et al. Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in France, 1 july-15 November 2009. *Euro Surveill*. 2010;15(2):17-21.
- 40 Fukasawa LO, Silva DB, Santos FCP, Oba IT, Araujo AC, Gonçalves MG, Higa F, Salgado MM, Sacchi CT e Grupo de trabalho da Influenza. Implantação e otimização da PCR em tempo real para o diagnóstico de influenza A(H1N1) no Instituto Adolfo Lutz e perspectiva para 2010. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2010; 69(1):131-5.
- 41 Fundação Seade. Índice Paulista de Vulnerabilidade Social 2010. São Paulo; 2010. [acesso em 12 dezembro de 2014]. Disponível em: http://www.iprsipvs.seade.gov.br/view/pdf/ipvs/principais_resultados.pdf.
- 42 Fundação Seade. Perfil Regional. São Paulo; 2014. [acesso em 12 dezembro de 2014]. Disponível em: http://produtos.seade.gov.br/produtos/perfil_regional/index.php.
- 43 Garten, RJ, Davis TC, Russel CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009;325:197-201.
- 44 Godoy P, Rodés A, Álvarez J, Camps N, Barrabeig I, Sala MR, Minguell S,

- Lafuente S, et al. Características de los casos graves hospitalizados por gripe pandémica (H1N1) 2009 en Cataluña. *Rev Esp Salud Pública*. 2011; 85:81-7.
- 45 Gonzalez-Vélez AE, Diaz-Agero Pérez C, Robusteillo-Rodela A, Cornejo-Gutierrez AM, Pita-López MJ, Oliva-Iñiguez L et al. Factores asociados a ingreso en unidad de cuidados intensivos en pacientes hospitalizados por influenza pandémica A/H1N1 2009. *Med Intensiva*. 2011;35(8):463-9.
 - 46 Greenberg, Jacobziner H, Pakter J, Weisl BA. Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza, New York City 1957. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 76(4):897-902.
 - 47 Hansen C, Desai S, Bredfeldt C, Cheetham C, Gallagher M, Li DK et al. A large population-based study of 2009 pandemic influenza A virus subtype H1N1 infection diagnosis during pregnancy and outcomes for mothers and neonates. *J Infect Dis*. 2012; 206:1260-1268.
 - 48 Harris JW. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA*. 1919; 14:978- 80.
 - 49 Harris-Rolland E, Vachon J, Kropp R, Froot J, Morris K, Pelletier L et al Hospitalization of pregnant women with pandemic A(H1N1) 2009 influenza in Canada. *Epidemiol Infect*. 2012;140:1316-27.
 - 50 Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Vahlberg T, Ziegler T, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010;51(8):887-94.
 - 51 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;361:1935-44.

- 52 Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(11):1638-43
- 53 Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374 (9688):451-8.
- 54 Jhung MA, Swerdlow D, Olsen SJ, Jernigan D, Biggerstaff M, Kamimoto L, Kniss K, et al. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States. *Clin Infect Dis.* 2011;52 (S1):S13-S26.
- 55 Jiménez MF, El Beitune P, Salcedo MP, Von Ameln AV, Mastalir FP, Braun LD. Outcomes for pregnant women infected with the influenza A (H1N1) virus during the 2009 pandemic in Porto Alegre, Brazil. *Int J Gynecol Obstet.* 2010;111(3):217-9.
- 56 Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1667-72.
- 57 Kelly H, Mercer GN, Cheng AC. Quantifying the risk of pandemic influenza in pregnancy and indigenous people in Australia in 2009. *Euro Surveill.* 2009; 14(50):734-6.
- 58 Khandaker G, Dierig A, Rashid H, King C, Heron L, Booy R. Systematic review of clinical and epidemiological features of the pandemic influenza A (H1N1) 2009. *Influenza Other Respir Viruses.* 2011;5:148-156.
- 59 Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th Century. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:9-14.
- 60 Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet.* 2004;364(9436):759-65.

- 61 Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302(17):1872-79.
- 62 Labato MI, Contrini MM, Lazzarini D, Campos AM, Gauna ML, Claros R, et al. Pandemic influenza A/HN1 2009 antibodies in the metropolitan area of Buenos Aires in Argentina. *Int J Infect Dis*. 2014;19:20-25.
- 63 Lee EH, Wu C, Lee EU, Stoute A, Hanson H, Cook HA, et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York City. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(11):1498-1504.
- 64 Lenzi L, Pontarolo R. Evaluation of pregnancy as a risk factor in the outcomes of influenza A (H1N1)/2009 in women of childbearing age. *Cad Saude Publica*. 2012;28(2):395-9.
- 65 Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med*. 2010;362:45-55.
- 66 Lim ML, Chong CY, Tee WSN, Lim WY, Chee JJ. Influenza A/H1N1 (2009) infection in pregnancy - an Asian prospective. *BJOG* 2010; 117 (5):551-6.
- 67 Louie J, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009;302(17):1896-1902.
- 68 Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*. 2010;362(1):27-35.

- 69 Lynfield R, Davey R, Dwyer DE, Losso MH, Wentworth D, Cozzi-Lepri A, et al. Outcomes of influenza A(H1N1)pdm09 virus infection: Results from two international cohort studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e101785
- 70 Maraví-Poma E, Martin-Loeches I, Regidor E, Laplaza C, Cambra K, Aldunate S et al. Severe 2009/H1N1v influenza in pregnant women in Spain. *Crit Care Med* 2011; 39(5):945-951.
- 71 McLeish NJ, Simmonds P, Robertson C, Handel I, McGilchrist M, Singh BJ et al. Sero-prevalence and incidence of A/H1N1 2009 influenza infection in Scotland in winter 2009-2010. *PloS One*. 2011; 6:e20358.
- 72 Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5061.
- 73 Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The signature features of influenza pandemics -Implications for Policy. *N Engl J Med*. 2009; 360(25):2595-98
- 74 Miller, E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study . *Lancet*. 2010; 375 (9720):1100-08.
- 75 Ministério da Saúde. Plano Brasileiro de Preparação para uma Pandemia de Influenza. Brasília (DF); 2006
- 76 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológico. Brasília(DF); 2009.

- 77 Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Eletrônico Epidemiológico. Caderno Especial Influenza. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 – Análise da situação epidemiológica e da resposta ao ano de 2009. Ano 10, nº 2 Março 2010, [acesso em 20 maio 2010]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_eletronico_influenza_25_03.pdf.
- 78 Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS-DATASUS. Informações de Saúde (TABNET), doenças de notificação compulsória. , influenza pandêmica –SINAN,[acesso em 15 agosto 2012]. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/influenza/bases/influbrnet.def>.
- 79 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Imunizações. Estratégia de vacinação contra influenza pandêmica (H1N1). Brasília (DF); 2010. [acesso 18 de novembro 2014]. Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/consulta_h1n1_10_selecao.asp?naofechar=N&enviar=ok&grupo=todos&faixa=todos&sel=vacinometro.
- 80 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Imunizações. Estratégia de vacinação contra influenza pandêmica (H1N1). Brasília (DF); 2010 [acesso 18 de novembro 2014]. Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/consulta_h1n1_10_selecao.asp?naofechar=N&enviar=ok&grupo=todos&faixa=todos&sel=doses05
- 81 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Imunizações. Estratégia de vacinação contra influenza pandêmica. Brasília; 2010 [acesso 20 de novembro 2014]. Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/consulta_h1n1_10_selecao.asp?naofechar=N&enviar=ok&grupo=todos&faixa=todos&sel=coberturas.

- 82 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Imunizações. Campanha nacional de vacinação contra gripe 2010, Brasil. Brasília (DF); 2010 [acesso 20 de novembro 2014]. Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/consulta_gripe_10.asp.
- 83 Ministério da Saúde. Informe técnico de influenza - Edição nº 1 Janeiro de 2012. Brasília (DF); 2012 [acesso 18 de novembro 2014]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/22/informe-influenza-2009-2010-2011-220514.pdf>.
- 84 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Imunizações. Campanha nacional de vacinação contra gripe 2012, Brasil. Brasília; 2012 [acesso 20 de novembro 2014]. Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/consulta_influenza_12_selecao.asp?naofechar=N&enviar=ok&grupo=todos&faixa=todos&sel=coberturas.
- 85 Ministério da Saúde. Boletim Informativo. Influenza (gripe) -Semana Epidemiológica (SE) 52 (atualizado em 08/01/2013). Brasília (DF) [acesso 18 de novembro 2014]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/22/boletim-influenza-se52de2012-220514.pdf>.
- 86 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Imunizações. Campanha Nacional de Vacinação Contra Gripe 2013, Brasil. Brasília; 2013 [acesso 20 de novembro 2014]. Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/consulta_Influenza_13_selecao.asp?naofechar=N&enviar=ok&grupo=todos&faixa=todos&sel=coberturas.
- 87 Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento até a Semana 52 de 2013. Brasília (DF); 2013 [acesso em 15 de agosto de 2014]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/22/boletim-influenza-se52de2013-220514.pdf>.
- 88 Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de

Geografia e Estatística, Censo Demográfico 2010. Nupcialidade, fecundidade e migração resultado da amostra; [acesso em 3 fevereiro 2013]. Disponível em:

ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/Censo_Demografico_2010/Nupcialidade_Fecundidade_Migracao/tab1_2.pdf.

- 89 Mosby LG, Rasmusse AS, Jamieson DJ. 2009 Pandemic influenza in pregnant: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:10-8.
- 90 Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014; 2(5):395-404.
- 91 Mytton OT, Rutter PD, Mak M, Stanton EAI, Sachedina N e Donaldson LJ. Mortality due to pandemic (H1N1) 2009 influenza in England: a comparison of the first and second waves. *Epidemiol Infect*. 2012;140(9):1533-40.
- 92 Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1998;148:1094-102.
- 93 Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJ, Hashim A, Gadd EM, Lim WS, Semple MG et al. Risk factors for hospitalization and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009). *Thorax* 2010, 65:645-51.
- 94 Occupational Safety and Health Act. Guidance on Preparing Workplaces for an Influenza Pandemic. OSHA 3327-05R. [acesso em 15 maio 2011]. Disponível em: <http://www.osha.gov/Publications/OSHA3327pandemic.pdf>.

- 95 Oliveira WK, Carmo EH, Penna GO, Kuchenbecker RS, Santos HB, Araújo WN, et al. 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:pii:19362.
- 96 Perez- Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinõnes-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361:680-9.
- 97 Punpanich, W, Chotpitayasunondh, T. A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *Int J Infect Dis.* 2012; 16:e714-e723.
- 98 Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 H1N1 Influenza and Pregnancy - 5 Years Later. *N Engl J Med.* 2014; 371:1374-5.
- 99 Reis PO, Isrer BPM, Souza LRO, Yokota RTC, Almeida WAF, Bernal RTI, et. al. Monitoramento da síndrome gripal em adultos nas capitais do Brasil e no Distrito Federal por meio de inquérito telefônico. *Rev Bras Epidemiol.* 2011; 14(3):115-24.
- 100 Ribeiro, AF. Influenza - Trajetória no Século XX, BEPA. 2007; 4(41):12-20.
- 101 Santa-Olalla Peralta P, Cortes-García M; Sánchez AL, Prado JA, Pachon del Amo I, Moros MJS. Casos de infección por gripe 'pandémica (H1N1) 2009 hospitalizados en cuidados intensivos en España. Factores asociados a riesgo de muerte, abril 2009-enero 2010. *Rev Esp Salud Pública.* 2010; 84:547-67.
- 102 Secretaria de Estado da Saúde, Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Epidemiológica. Plano de Preparação para Pandemia de Influenza do Estado de São Paulo. São Paulo (SP); 2005.
- 103 Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle

- de Doenças. Informe Técnico: Atualização Influenza A/H1N1 Boletim Epidemiológico Paulista - BEPA 2009; 6(69):19-28.
- 104 Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica. Influenza A/H1N1 - Casos e óbitos [acesso em 26 maio 2012]. http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp_cobse.htm.
 - 105 Sencer DJ, Millar JD. Reflections on the 1976 swine flu vaccination program. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(1):29-33
 - 106 Sencer DJ. Perspective: Swine-origin influenza: 1976 and 2009. *CID.* 2011; 52 Sup1:s4-s7
 - 107 Silva, AA, Ranieri TMS, Torres FD, Vianna FSL, Paniz GR, Sanseverino PB et al. Impact on pregnancies in south Brazil from the influenza A(H1N1) pandemic: Cohort Study. *Plos One* 2014 February 9(2):1-6.
 - 108 Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS Med.* 2013;0(11):e1001558.
 - 109 Siston AM, Rasmuesen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM et al. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 2010; 303(15):1517-1525.
 - 110 Skarbinski J, Jain S, Bramley A, Lee EJ, Huang J, Kirschke D, Stone A, Wedlake T, et al. Hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus Infection in the United States - September-October 2009. *Clin Infect Dis.* 2011;52(S1):S50-S59.
 - 111 Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, Janjua NZ, Li G, Petric M, et al.

- Pre- and Postpandemic estimates of 2009 pandemic influenza A(H1N1) seroprotection to inform surveillance-based incidence, by age, during the 2013-2014 epidemic in Canada. *J Infect Dis.* 2015;211(1):109-14.
- 112 Snacken R, Broberg E, Beaute J, Lozano JE, Zucs P, Amato-Gauci AJ. Influenza season 2012-2013 in Europe: moderate intensity, mixed (sub)types, *Epidemiol Infect.* 2014; 142:1809-1812.
 - 113 Souza TML, Resende PC, Fintelman-Rodrigues N, Gregianini TS, Ikuta N, et al. Detection of oseltamivir-resistant pandemic influenza A(H1N1)pdm2009 in Brazil: Can community transmission be ruled out? *PLoS ONE.*2013; 8(11):e80081.
 - 114 Steinhoff, MC. Epidemiology and prevention of influenza. In: Nelson, KE, Williams FM, edited. *Infectious Disease Epidemiology Theory and Practice.* 2^a ed. Boston, Toronto, London and Singapore: Jones and Bartlett Publishers; 2007, p. 577-594.
 - 115 Stephenson I, Democratis J, Lackenby A, McNally T, Smith J, Pareek M, et al. Neuraminidase inhibitor resistance after oseltamivir treatment of acute influenza A and B in children. *Clin Infect Dis.* 2009;48(4):389-96.
 - 116 Subsecretaría de Prevención e Promoción de la Salud. Mexico Ministry of Health. [acesso em 10 maio 2011]. Disponível em: <http://www.spps.gob.mx/avisos/89-ah1n1-lecciones-aprendidas.html>.
 - 117 The 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.
 - 118 To KK, Chan KH, Li IW, Tsang TY, Tse H, Chan JF, et al. Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009 influenza A virus. *J Med Virol.*

2010;82(1):1-7.

- 119 Tong, S, Li, Y, Rivaller, P, Conrardy C, Castillo DA, Chen, LM, et al. A distinct lineage of Influenza A virus from bats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(11):4269 -74
- 120 Tong, S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog*. 2013;9(10):e1003657.
- 121 Morales-Suárez-Varela M, Gonzáles-Candelas F, Astray J, Alonso J, Castro A, Cantón R ,et al. Pandemic influenza A(H1N1) in non-vaccinated, pregnant women in Spain (2009-2010). *Matern Child Health J*.2014;18(6): 1454-61.
- 122 Varner MW, Rice MM, Anderson B, Tolosa JE, Sheffield J, Spong CY et al. Influenza-like illness in hospitalized pregnant and postpartum women during the 2009-2010 H1N1 pandemic. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):593-600.
- 123 Ward KA, Spokes PJ, McAnulty J.M. Case- control study of risk factors for hospitalization caused by pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1409-16.
- 124 Wilson N, Baker MG. The emerging influenza pandemic: estimating the case fatality ratio. *Euro Surveill*. 2009; 14 (26):1-4.
- 125 World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2009 southern hemisphere influenza season. *Weekly epidemiological record* 10 October 2008. No 41, 2008, 83:365-372
- 126 World Health Organization. Current WHO phase of pandemic alert for Pandemic (H1N1) 2009. Geneva; 2009 [acesso em 25 março 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/phase/en/index.html>

- 127 World Health Organization. Current WHO global phase of pandemic alert: Avian Influenza A(H5N1) Geneva; 2009 [acesso em 25 março 2011]. Disponível em:
<http://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/h5n1phase/en/>
- 128 World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico. Geneva; 2009 [acesso em 20 maio 2010]. Disponível em:
http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.htm
- 129 World Health Organization. Swine flu illness in the United States and Mexico - update 2. Geneva.2009
[acesso em 20 maio 2010]. Disponível em:
http://www.who.int/csr/don/2009_04_26/en/index.html.
- 130 World Health Organization. Swine influenza. Geneva; 2009 [acesso em 20 maio 2010]. Disponível em
http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090427/en/index.htm.
- 131 World Health Organization. Influenza A(H1N1). Geneva; 2009 [acesso em 20 maio 2010]. Disponível em:
http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090429/en.
- 132 World Health Organization, Pandemic (H1N1) 2009- World now at the start of 2009 influenza pandemic. [acesso em 20 maio 2010].Disponível em:
http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html.
- 133 World Health Organization. Pandemic influenza preparedness and response: a WHO guidance document. França; 2009.
- 132 World Health Organization. Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. Weekly Epidemiol Rec.2009; 46 (84): 481-4.
- 135 World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009- update 112. Geneva; 2010 [acesso em 25 março 2011]. Disponível em:

http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/index.html

- 136 World Health Organization. WHO recommendations for the post-pandemic period. Geneva; 2010 [acesso em 25 março 2011]. Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20100810/en/index.html
- 137 World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. Weekly Epidemiol Rec. 2012; 47(87):461–476.
- 138 World Health Organization. Global Epidemiological Surveillance Standards for influenza. Geneva; 2013.
- 139 World Health Organization. Meeting of the WHO expert working group on surveillance of influenza antiviral susceptibility. Wkly Epidemiol Rec. 2013; 88(44-45):477-482.
- 140 World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2014. Geneva; 2014 [acesso em 18 setembro 2014]. Disponível em: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20140727CumulativeNumberH5N1cases.pdf.
- 141 World Health Organization. Influenza update nº 224. Geneva; 2014 [acesso em 19 de novembro de 2014]. Disponível em: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2014_11_17_surveillance_update_224.pdf.
- 142 Yokota RTC, Skalinski LM, Igansi CN, de Souza LRO de, Iser BPM, Reis PO, et al. Risk factors for death from pandemic (H1N1) 2009, Southern Brazil. Emerging Infectious Disease. 2011;17:1467-71.
- 143 Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N

Engl J Med. 2008;359(15):1555-64.

- 144 Zhang PJ, Li XI, Cao B, Yang SG, Liang LR, Gu L, et al. Clinical features and risk factors for severe and critical pregnant women with 2009 pandemic H1N1 influenza infection in China. BMC Infectious Diseases. 2012; 12(29):1-9

ANEXO 1

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo

OF.COEP/312/11

05 de setembro de 2011.

Prezadas pesquisadora e orientadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, em sua **7.ª/11 Sessão Ordinária**, realizada em **02/09/2011**, analisou de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, o protocolo de pesquisa n.º 2283, intitulado "**FATORES PROGNOSTICOS PARA ÓBITO POR INFLUENZA A (H1N1) NOVO SUBTIPO VIRAL, ESTADO DE SÃO PAULO, 2009**", do grupo III, sob responsabilidade da pesquisadora **Ana Freitas Ribeiro** e orientação da Professora **Dirce Maria Trevisan Zanetta**, considerando-o **APROVADO**.

Cabe lembrar que, de acordo com a Res. CNS 196/96, são deveres do(a) pesquisador(a): **1)** Comunicar de imediato qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste Comitê de Ética em Pesquisa para dar continuidade à pesquisa; **2)** Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo COEP, no caso eventual auditoria; **3)** Comunicar formalmente a este Comitê quando houver o encerramento da pesquisa; **4)** Elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **5)** Justificar perante o COEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Prof. Tit. Claudio Leone

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - FSP/USP

Ilm.ª Sr.ª

Prof.ª Tit. **Dirce Maria Trevisan Zanetta**
Departamento de Epidemiologia
Faculdade de Saúde Pública/USP

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância "Prof. Alexandre Vranjac"

ANEXO 2

AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA ÓBITO POR INFLUENZA A (H1N1) NOVO SUBTIPO
VIRAL, GRANDE SÃO PAULO E MUNICÍPIOS DO GVE CAMPINAS, 2009.

PARTE II - HOSPITAL

Número de
Identificação:

Classificação:	1 – Caso	2- Controle	
Identificação de pareamento (a ser preenchido pelo monitor):			
Evolução:	1 – Óbito	2- Cura	

Entrevistador:	_____	_____
Data:	_____/_____/2010	

Nome do Paciente:	
Endereço de Residência (logradouro, nº, bairro e município):	
Telefone contato:	() _____ () _____ () _____

Data de nascimento:	____/____/____	Data do óbito / cura:	____/____/____
---------------------	----------------	-----------------------	----------------

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(A) História de Doenças Prévias:

(1) <u>Obesidade:</u>	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(2) Peso:	_____ Kg. e _____ gr			
(3) Altura:	_____ m e _____ cm			
(4) IMC:	_____			
(5) <u>Doenças Cardiovasculares:</u>	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(6) Hipertensão arterial sistêmica (HAS):	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(7) Uso regular de medicação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(8) Doença coronariana:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(9) Uso regular de medicação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(10) Doença cerebrovascular:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(11) Uso regular de medicação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(12) Insuficiência cardíaca congestiva:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(13) Uso regular de medicação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(14) <u>Diabetes mellitus:</u>	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(15) Uso regular de medicação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(16) <u>Doença da Tireóide:</u>	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(17) Uso regular de medicação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(18) <u>Doenças do trato respiratório:</u>	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(19) Asma:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(20) Uso regular de medicação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(21) DPOC (Bronquite ou Enfisema Pulmonar):	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(22) Uso regular de medicação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(23) Tuberculose:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(24) Uso regular de medicação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(25) Fibrose cística:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(26) Uso regular de medicação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(27) <u>Doenças Hepáticas:</u>	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(28) Agudas:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(29) Caso sim, especifique				
(30) Crônicas:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(31) Caso sim, especifique				
(32) Uso regular de medicação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(33) <u>Hemoglobinopatia (Doença no Sangue):</u>	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(34) Caso sim, especifique:				
(35) Uso regular de medicação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(36) Doenças auto-imunes (DAI):	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(37) Lupus eritematoso sistêmico (LES):	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(38) Tratamento:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(39) Artrite reumatóide:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(40) Tratamento:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(41) Outras DAI:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(42) Caso sim, especifique:				
(43) Tratamento:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(44) Outras doenças (de qualquer órgão ou sistema):	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(45) Caso sim, especifique:				
(46) Uso regular de medicação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	

(B) Imunodepressão:

(47) HIV:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(48) Aids:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(49) Data do último CD4:	____/____/____			
(50) Valor do último CD4:				
(51) Uso regular de antirretrovirais (ARV):	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(52) Transplante de órgãos:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(53) Caso sim especifique:				
(54) Data do transplante:	____/____/____

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(55) Neoplasias:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(56) Caso sim, qual(is):				
(57) Em tratamento com quimioterapia:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(58) Em tratamento com radioterapia:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(59) Medicação imunossupressora:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(60) Uso contínuo de corticóides:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(61) Há quanto tempo?	_____ meses			
(62) Caso sim, especifique:				
(63) Dose diária	_____ mg			

C) Assistência Atual à Saúde:

(64) Veio transferido de outro serviço para internação	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(65) Local do atendimento atual:				
(66) Município:				
(67) Data da admissão no serviço atual:	____/____/____			
(68) Número do prontuário:				

(69) Tempo de internação total - PS.	_____ dias	
(70) Data Admissão:	____/____/____	
(71) Horário:	_____	

(72) Tempo de internação total - Enfermaria.	_____ dias	
(73) Data Admissão:	____/____/____	
(74) Horário:	_____	

(75) Tempo de internação total - UTI.	_____ dias	
(76) Data Admissão:	____/____/____	
(77) Horário:	_____

**Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”**

(78) Data de início dos sintomas:	____/____/____			
(79) Febre:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(80) Temperatura máxima:	_____ °C			
(81) Com esta temperatura paciente estava em uso de antitérmico?	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(82) Tosse:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(83) Cefaléia:				
(84) Calafrio:				
(85-A) Dispneia:				
(85-B) Data de início da dispneia:	____/____/____			
(86) Dor de garganta:				
(87) Artralgia:				
(88) Mialgia:				
(89) Conjuntivite:				
(90) Coriza:				
(91) Diarréia:				
(92) Vômitos:				
(93) Convulsões:				
(94) Astenia:				
(95) Inapetência:				
(96) Irritabilidade:				
(97) Outros:				
(98) Especifique outros sintomas:				
(99) Hipóteses diagnósticas na admissão:

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

E) Preditores de Gravidade em Adultos (na admissão)

QUANDO ≤ 13 ANOS. PULAR PARA ITEM (F)

(100) Quando informações não presentes na admissão, anotar informação obtida até 24 horas desta e, nesta condição, colocar data:		____/____/____.		
(101) Pressão Arterial Sistólica:	_____			
(102) Pressão Arterial Diastólica:	_____			
(103) Frequência Cardíaca:	_____			
(104) Frequência Respiratória:	_____			
(105) Temperatura axilar:	_____ °C			
(106) Com esta temperatura paciente estava em uso de antitérmico?	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(107) Confusão mental:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(108) Desidratação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(109) Toxemia:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(110) Cianose:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(111) Estado geral comprometido:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(112) Escala de Sedação Ramsay	1 – Sim	2- Não		
(113) Valor segundo a escala de Ramsay:	_____			
(114) Data:	____/____/____.			
(115) Escala de Mortalidade APACHE II	1 – Sim	2- Não		
(116) Valor segundo a escala de Apache II:	_____			
(117) Data:	____/____/____.

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

F) Preditores de Gravidade em Crianças ($\leq$) 13 Anos (na admissão)

QUANDO ADULTO. PULAR PARA ITEM (G)

(118) Quando informações não presentes na admissão, anotar informação obtida até 24 horas desta e nesta condição colocar data:		____/____/____.		
(119) Pressão Arterial Sistólica:	_____			
(120) Pressão Arterial Diastólica:	_____			
(121) Frequência Cardíaca:	_____			
(122) Frequência Respiratória:	_____			
(123) Temperatura axilar:	_____ °C			
(124) Com esta temperatura paciente estava em uso de antitérmico?	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(125) Batimento de asa de nariz:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(126) Tiragem intercostal:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(127) Desidratação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(128) Toxemia:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(129) Cianose:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(130) Inapetência:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(131) Vômitos:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(132) Dificuldade para ingestão de líquidos:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(133) Estado geral comprometido:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(134) Escala de Sedação Ramsay	1 – Sim	2- Não		
(135) Valor segundo a escala de Ramsay:	_____			
(136) Data:	____/____/____.			
(137) Escala de Mortalidade APACHE II	1 – Sim	2- Não		
(138) Valor segundo a escala de Apache II:	_____			
(139) Data:	____/____/____.

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

G) Internação: (informações referentes à internação atual)

(140) Utilizou algum antibiótico?	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(141) Número de antibióticos utilizados: (Para informar sobre os antibióticos utilize o anexo 2)				
(142) Oxigenoterapia:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(143) Ventilação mecânica não invasiva (VNI):	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(144) Ventilação mecânica invasiva (IOT):	1 – Sim	2- Não (Pular para 152)	3- Ignorado (Pular para 152)	
(145) Necessidade de Ventilação Mecânica nas primeiras 24h da admissão:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(146) Data de início:	____/____/____			
(147) Duração:	_____ dias			

Modo de Ventilação:

(148) Ventilação Mandatória Intermitente Sincronizada (SIMV):	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(149) Ventilação Assistida Controlada (*PVC ou **VCV):				
(150) Ventilação com Aumento da Frequência Oscilatória:				
(151) Outras. Especifique:				
(*PVC = controlada a Pressão ** VCV ventilação controlada a volume)				

(152) Recebeu fisioterapia respiratória?	1 – Sim	2- Não (Pular para 156)	3- Ignorado (Pular para 156)	
(153) Quantas vezes/dia?	_____			
(154) Data de início:	____/____/____.			
(155) Durante quantos dias?	_____

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(156) Anticoagulante:	1 – Sim	2- Não (Pular para 159)	3- Ignorado (Pular para 159)	
(157) Data de início:	____/____/____.			
(158) Durante quantos dias?	_____			

(159) Sondagem gastro/enteral:	1 – Sim	2- Não (Pular para 162)	3- Ignorado (Pular para 162)	
(160) Data de início:	____/____/____.			
(161) Durante quantos dias?	_____			

(162) Cateter venoso central:	1 – Sim	2- Não (Pular para 165)	3- Ignorado (Pular para 165)	
(163) Data de início:	____/____/____.			
(164) Durante quantos dias?	_____			

(165) Traqueostomia:	1 – Sim	2- Não (Pular para 168)	3- Ignorado (Pular para 168)	
(166) Data de início:	____/____/____.			
(167) Durante quantos dias?	_____			

(168) Realizada diálise:	1 – Sim	2- Não (Pular para 171)	3- Ignorado (Pular para 171)	
(169) Data de início:	____/____/____.			
(170) Durante quantos dias?	_____			

(171) Recebeu hemoderivados:	1 – Sim	2- Não (Pular para 174)	3- Ignorado (Pular para 174)	
(172) Data de início:	____/____/____.			
(173) Durante quantos dias?	_____			

(174) Dreno de tórax:	1 – Sim	2- Não (Pular para 177)	3- Ignorado (Pular para 177)	
(175) Data de início:	____/____/____.			
(176) Durante quantos dias?	_____

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(177) Internou em Unidade de Terapia Intensiva?	1 – Sim	2- Não (Pular para 217)	
(178) Data internação na UTI:	____/____/____.		

H) Preditores de Gravidade em Adultos (admissão na UTI)

QUANDO ≤ 13 ANOS, PULAR PARA ITEM (I)

(179) Pressão Arterial Sistólica:	_____			
(180) Pressão Arterial Diastólica:	_____			
(181) Frequência Cardíaca:	_____			
(182) Frequência Respiratória:	_____			
(183) Temperatura axilar:	_____ °C			
(184) Com esta temperatura paciente estava em uso de antitérmico?	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(185) Confusão mental:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(186) Desidratação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(187) Toxemia:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(188) Cianose:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(189) Estado geral comprometido:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	

(190) Escala de Sedação Ramsay	1 – Sim	2- Não	
(191) Valor segundo a escala de Ramsay:	_____		
(192) Data:	____/____/____.		

(193) Escala de Mortalidade APACHE II	1 – Sim	2- Não	
(194) Valor segundo a escala de Apache II:	_____		
(195) Data:	____/____/____.

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

I) Preditores de Gravidade em Crianças ($\leq$) 13 Anos (admissão na UTI)

QUANDO ADULTO. PULAR PARA ITEM (J)

(196) Pressão Arterial Sistólica:	<input type="text"/>			
(197) Pressão Arterial Diastólica:	<input type="text"/>			
(198) Frequência Cardíaca:	<input type="text"/>			
(199) Frequência Respiratória:	<input type="text"/>			
(200) Temperatura axilar:	<input type="text"/> °C			
(201) Com esta temperatura paciente estava em uso de antitérmico?	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(202) Batimento de asa de nariz:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(203) Tiragem intercostal:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(204) Desidratação:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(205) Toxemia:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(206) Cianose:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(207) Inapetência:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(208) Vômitos:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(209) Dificuldade para ingestão de líquidos:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	
(210) Estado geral comprometido:	1 – Sim	2- Não	3- Ignorado	

(211) Escala de Sedação Ramsay	1 – Sim	2- Não	
(212) Valor segundo a escala de Ramsay:	<input type="text"/>		
(213) Data:	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> .		

(214) Escala de Mortalidade APACHE II	1 – Sim	2- Não	
(215) Valor segundo a escala de Apache II:	<input type="text"/>		
(216) Data:	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> .

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

J) Uso de Oseltamivir:

(217) Oseltamivir:	1 – Sim	2- Não (Pular para 229)	3- Ignorado (Pular para 229)	
--------------------	---------	----------------------------	---------------------------------	--

(218) Data de início:	____/____/____.			
(219) Dose:	_____ (mg) 12/12h			
(220) Nº total de dias de uso:	_____ dias			
(221) O esquema de tratamento com Oseltamivir foi alterado em algum momento?	1 – Sim	2- Não (Pular para 227)	3- Ignorado (Pular para 227)	

(222) Data da mudança:	____/____/____.			
(223) Nova dose:	_____ (mg)			
(224) Número de vezes ao dia:	_____			
(225) Motivo da mudança:	1 – Obesidade (Pular para 227)			
	2 - Uso de sonda gastro/enteral (Pular para 227)			
	3 - Insuficiência Renal (Pular para 227)			
	4 – SARA (Pular para 227)			
	5 - Recém nascido (Pular para 227)			
	6 - Outros			
(226) Quais outros motivos?				

(227) Há registro de ocorrência ou suspeita de reação/evento adverso ao Oseltamivir?	1 – Sim	2- Não (Pular para 229)	3- Ignorado (Pular para 229)	
(228) Quais reações?

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

K) Complicações:

(229) Houve complicações (descritas no prontuário) durante o período de internação?	1 – Sim	2- Não (Pular para 256)	
---	---------	----------------------------	--

Evento

(230-A) CHOQUE	1 – Sim	2- Não	
(230-B) Data de Início	____/____/____.		

(231-A) SEPSE	1 – Sim	2- Não	
(231-B) Data de Início	____/____/____.		

(232-A) DISTURBIO DE COAGULAÇÃO	1 – Sim	2- Não	
(232-B) Data de Início	____/____/____.		

(233- A) PULMONARES	1 – Sim	2- Não	
(233- B) Data de Início	____/____/____.		

(234-A) Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARA)	1 – Sim	2- Não	
(234-B) Data de Início	____/____/____.		

(235-A) Derrame Pleural	1 – Sim	2- Não	
(235-B) Data de Início	____/____/____.		

(236-A) Tromboembolismo Pulmonar	1 – Sim	2- Não	
(236-B) Data de Início	____/____/____.		

(237-A) Hemorragia pulmonar	1 – Sim	2- Não	
(237-B) Data de Início	____/____/____.		

(238-A) Outros pulmonares	1 – Sim	2- Não	
(238-B) Data de Início	____/____/____.

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(239-A) CARDIOVASCULARES	1 – Sim	2- Não	
(239-B) Data de Início	____/____/____.		
(240-A) Insuficiência Cardíaca	1 – Sim	2- Não	
(240-B) Data de Início	____/____/____.		
(241-A) Infarto Agudo do Miocárdio	1 – Sim	2- Não	
(241-B) Data de Início	____/____/____.		
(242-A) Bloqueio Átrio Ventricular (1º, 2º ou 3º).	1 – Sim	2- Não	
(242-B) Data de Início	____/____/____.		
(243-A) Taqui supra ou Taqui Ventricular (Arritmia)	1 – Sim	2- Não	
(243-B) Data de Início	____/____/____.		
(244-A) Endocardite	1 – Sim	2- Não	
(244-B) Data de Início	____/____/____.		
(245-A) Miocardite	1 – Sim	2- Não	
(245-B) Data de Início	____/____/____.		
(246-A) Pericardite	1 – Sim	2- Não	
(246-B) Data de Início	____/____/____.		
(247-A) Tamponamento Pericárdico	1 – Sim	2- Não	
(247-B) Data de Início	____/____/____.		
(248-A) Parada Cardiorrespiratória	1 – Sim	2- Não	
(248-B) Data de Início	____/____/____.

QVE

(249-A) GASTROINTESTINAIS	1 – Sim	2- Não	
(249-B) Data de Início	____/____/____.		

(250-A) HEPÁTICAS	1 – Sim	2- Não	
(250-B) Data de Início	____/____/____.		

(251-A) RENAIS	1 – Sim	2- Não	
(251-B) Data de Início	____/____/____.		

(252-A) NEUROLÓGICAS	1 – Sim	2- Não	
(252-B) Data de Início	____/____/____.		

(253-A) INFECCIOSAS	1 – Sim	2- Não	
(253-B) Data de Início	____/____/____.		

(254-A) METABÓLICAS	1 – Sim	2- Não	
(254-B) Data de Início	____/____/____.		

<p>(255-A) OUTRAS. Especifique:</p> <p><i>(Anotar somente se outras complicações estiverem registradas em prontuário - não se deve interpretar sobre as complicações).</i></p>	<p>1 – Sim</p>	<p>2- Não</p>
<p>(255-B) Data de Início</p>	<p>____/____/_____.</p>

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

L) Resultados de Exames

EXAMES	PRIMEIRO RESULTADO DATA __/__/__	PRIMEIRO RESULTADO (Valores)	RESULTADO MAIS ALTERADO DATA __/__/__	RESULTADO MAIS ALTERADO (Valores)
(256) Hemoglobina (g/dL)	__/__/__		__/__/__	
(257) Hematócrito(%)	__/__/__		__/__/__	
(258) Leucócitos (mm ³)	__/__/__		__/__/__	
(259) Bastões (%)				
(260) Segmentados (%)				
(261) Linfócitos (%)				
(262) Plaquetas (mm ³)	__/__/__		__/__/__	
(263) Glicemia (mg/dL)	__/__/__		__/__/__	
(264) Proteína C reativa (criança)	__/__/__		__/__/__	
(265) CPK	__/__/__		__/__/__	
(266) DHL	__/__/__		__/__/__	
(267) Bilirrubina Indireta	__/__/__		__/__/__	
(268) Bilirrubina Direta	__/__/__		__/__/__	
(269) TGO	__/__/__		__/__/__	
(270) TGP	__/__/__		__/__/__	
(271) Sódio	__/__/__		__/__/__	
(272) Potássio	__/__/__		__/__/__	
(273) Uréia	__/__/__		__/__/__	
(274) Creatinina	__/__/__		__/__/__	
(275) Fosfatase alcalina	__/__/__		__/__/__	
(276) Gama GT	__/__/__		__/__/__	
(277) Albumina	__/__/__		__/__/__	
(278) Globulina	__/__/__		__/__/__	
(279) Tempo Protrombina(INR)	__/__/__		__/__/__	
(280) Tempo de Tromboplastina ativada	__/__/__		__/__/__

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(281) Realizou radiografia de Tórax	1 – Sim	2- Não (Pular para 286)	
(282) Laudo no prontuário:	1 – Sim	2- Não	
(283) Apenas descrição sem laudo:	1 – Sim	2- Não	
(284) Número de RX de tórax realizados:	_____		
(285-A) Primeiro Resultado:	_____/_____/_____.		
(285-B) Resultado	1 – Alveolar		
	2 – Intersticial		
	3 - Alveolar + Intersticial		
	4 - Consolidado		
	5 – Derrame pleural		
	6 – Outros: _____		
	7 - Ignorado		
(285-C) Resultado mais alterado	_____/_____/_____.		
(285-D) Resultado	1 – Alveolar		
	2 – Intersticial		
	3 - Alveolar + Intersticial		
	4 - Consolidado		
	5 – Derrame pleural		
	6 – Outros: _____		
	7 - Ignorado

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”
M) Microbiologia (preencher apenas com resultados positivos)

Método laboratorial utilizado	O isolamento foi obtido a partir da amostras de	Patógeno identificado	Data da coleta (mais importante primeiro resultado)
☐ PCR ☐ Latex ☐ Contra Imunoelektroforese ☐ Outros Qual _____	(286) Sangue ☐ sim ☐ não ☐ ignorado (287) Líquor ☐ sim ☐ não ☐ ignorado (288) Aspirado traqueal ☐ sim ☐ não ☐ ignorado (289) Lavado brônquio-alveolar ☐ sim ☐ não ☐ ignorado (290) Líquido pleural ☐ sim ☐ não ☐ ignorado (291) Outros _____	☐ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ☐ <i>Streptococcus do grupo A</i> ☐ <i>Haemophilus influenzae</i> ☐ <i>Staphylococcus aureus</i> ☐ <i>Neisseria meningitidis</i> (especificar sorogrupo, se conhecido): _____ ☐ Outros QUAL? _____	____/____/____
☐ Cultura ☐ PCR ☐ Latex ☐ Contra Imunoelektroforese ☐ Outros Qual _____	(292) Sangue ☐ sim ☐ não ☐ ignorado (293) Líquor ☐ sim ☐ não ☐ ignorado (294) Aspirado traqueal ☐ sim ☐ não ☐ ignorado (295) Lavado brônquio-alveolar ☐ sim ☐ não ☐ ignorado (296) Líquido pleural ☐ sim ☐ não ☐ ignorado (297) Outros _____	☐ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ☐ <i>Streptococcus do grupo A</i> ☐ <i>Haemophilus influenzae</i> ☐ <i>Staphylococcus aureus</i> ☐ <i>Neisseria meningitidis</i> (especificar sorogrupo, se conhecido): _____ ☐ Outros QUAL? _____	____/____/____

(298) Número de exames realizados:	_____	
(299) Número de exames negativos:	_____	
(300) Número de exames positivos:	_____

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

N) Exame laboratorial de Influenza

(301) rRT-PCR (PCR em tempo real) para Influenza A (H1N1) – <i>Laudos anexados ao prontuário</i>	1 – positivo	2 - negativo (Pular para 304)	3 - não encontrado (Pular para 304)	
(302) Data da coleta:	____/____/____.			
(303) Tipo de amostra:	Secreção de nasofaringe			
	Lavado bronco alveolar			
	Fezes			
	Tecido pós morte			
	Soro			
	Outro. Qual: _____			

(304) Óbito	1 – Sim	2- Não <i>Se paciente for gestante, preencher Anexo 1. Se não for gestante, encerrar.</i>	
(305) Nº da DO	_____		

(306) Causas de óbito registradas na Declaração de Óbito (DO)		CID
Parte I	a)	
	b)	
	c)	
	d)	
Parte II

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(307) Foi realizada Necropsia?	1 – Sim	2- Não (Pular para 314)	3- Ignorado (Pular para 314)	
--------------------------------	---------	----------------------------	---------------------------------	--

(308) Causa morte referida:		
-----------------------------	--	--

(309) Descrição do laudo de necropsia:		
--	--	--

(310) Exame macroscópico:		
---------------------------	--	--

(311) Exame microscópico:		
---------------------------	--	--

(312) rRT-PCR para FLU A (H1N1) a partir de órgãos e tecidos:	1 – Sim	2- Não (Pular para 314)	3- Ignorado (Pular para 314)	
---	---------	----------------------------	---------------------------------	--

(313) Especifique tecido(s)		
-----------------------------	--	--

(314) Data do óbito:	____/____/____.	
----------------------	-----------------	--

* Caso Paciente seja Gestante, preencher o ANEXO Gestante

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância "Prof. Alexandre Vranjac"

ANEXO 3

AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA ÓBITO POR INFLUENZA A (H1N1) NOVO
SUBTIPO VIRAL, GRANDE SÃO PAULO E MUNICÍPIOS DO GVE CAMPINAS, 2009.

PARTE I – DOMICÍLIO

(1) Identificação

(2) Entrevistador:

(3) Data:

(4) Data da alta (controle):

Data do óbito (caso):

(A) IDENTIFICAÇÃO DO INFORMANTE

(5) Quem respondeu o questionário:

1 – próprio

(Pular para 11)

2- outro

(6) Nome informante:

(7) Parentesco:

(8) Idade do informante:

_____ anos

(9) Sexo do informante:

1 – masculino

2- feminino

(10) Nível de escolaridade do informante:

1 – Sem escolaridade

2 – Ensino fundamental incompleto

3 – Ensino fundamental completo

4 – Ensino médio incompleto

5 – Ensino médio completo

6 – Ensino universitário incompleto

7 – Ensino universitário completo

9 – NS/NR

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(B) IDENTIFICAÇÃO DO INDIVÍDUO:

(11) Nome:		
(12) Data de nascimento:	____/____/____	
(13) Idade:	_____ anos	
(14) Sexo:	1 – masculino	2- feminino
(15) Qual é a sua raça/cor?	1 – branca	
	2 – negro	
	3 – parda	
	4 – amarela	
	5 – Indígena	
	9 - Recusou-se a responder (NS?/NR)	
(16) Nível de escolaridade:	1 – Sem escolaridade	
	2 – Ensino fundamental incompleto	
	3 – Ensino fundamental completo	
	4 – Ensino médio incompleto	
	5 – Ensino médio completo	
	6 – Ensino universitário incompleto	
	7 – Ensino universitário completo	
	8 – Não se aplica / crianças até 7 anos de idade	
	9 – Recusou-se a responder (NS?/NR)	
(17) Escolaridade - anos completos:	_____	

(18) Na data da internação residia no endereço identificado na etiqueta?	1 – Sim (Pular para 24)	2- Não
--	-------------------------	--------

(19) Município de residência:			
(20) Logradouro:		(21) Nº:	
(22) Complemento:		(23) Bairro:	

(24) Telefones:	() _____
(25) E-mail:	_____

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(26) Exercia alguma ocupação na época em que foi internado (a)?	1 – Sim	2- Não (Pular para 29)	9- NS/NR	
(27) Qual o nome da empresa?				
(28) Qual ocupação exercia?				
(29) Tinha plano de Saúde Privado quando foi internado (a)?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(30) Qual era a renda familiar mensal na época em que foi internado (a)?	1- Até R\$ 1.000,00			
	2- Entre R\$ 1.000,00 até R\$ 2.000,00			
	3- Entre R\$ 2.000,00 a R\$ 4.000,00			
	4- Acima de R\$ 4.000,00			
	9- NS/NR			

(C) ASSISTÊNCIA À SAÚDE PRÉ INTERNAÇÃO:

(31) Quantos dias antes da internação começou a sentir falta de ar?	_____ dias			
(32) Procurou atendimento médico antes da internação?	1 – Sim	2- Não (Pular para 35)	9- NS/NR (Pular para 35)	
(33) Data da procura pelo primeiro atendimento antes da internação:	____/____/____			

(34) Qual o serviço procurado e quantas vezes procurou cada tipo de serviço? <i>(pode haver mais de uma resposta)</i>	
1 – Consultório médico	_____ vezes
2 – UBS (Unidade Básica de Saúde) ou PSF (Programa de Saúde da Família)	_____ vezes
3 – Pronto Atendimento ou AMA	_____ vezes
4 – Ambulatório Público ou Privado	_____ vezes
5 – Pronto Socorro / Emergência	_____ vezes
6 – Outros. Especificar: _____	_____ vezes
9 – NS/NR	_____ vezes

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(D) HISTÓRICO VACINAL CONTRA INFLUENZA (GRIPE) E PNEUMONIA
(CONFERIR CARTÃO DE VACINA)

(35) Recebeu vacina contra gripe no ano de 2009:	1 – Sim	2- Não (Pular para 38)	9- NS/NR	
(36) Quantas doses de vacina para gripe tomou desde 1999?	_____ doses Se 00 – pular para 38			
(37) Em que ano tomou a última dose?	_____			

(38) Já recebeu vacina contra pneumococo:	1 – Sim	2- Não (Pular para 41)	9- NS/NR (Pular para 41)	
(39) Quantas doses?	_____ doses (máximo 2 doses)			
(40) Em que ano tomou a última dose?	_____			

(E) AGORA VAMOS FALAR SOBRE HÁBITOS E ESTILO DE VIDA:

(41) Qual o peso?	_____ Kg. e _____ gr.			
(42) Qual a sua altura?	_____ m. e _____ cm.			

(43) Já fumou ao menos um cigarro por dia, todos os dias durante ao menos um mês?				
1 – Sim	2- Não (Pular para 49)	9- NS/NR (Pular para 49)		

(44) Com que idade começou a fumar?	_____ anos			
(45) Fumava na época em que foi internado (a)?	1 – Sim	2- Não (Pular para 47)	9- NS/NR (Pular para 47)	
(46) Quantos cigarros fumava, por dia na época em que foi internado (a)?	_____ cigarros (Pular para 49)			

(47) Há quanto tempo tinha parado de fumar quando foi internado (a)?	_____ anos (se tinha parado de fumar há menos de 1 ano – anotar 00 anos)			
(48) Quantos cigarros fumava, por dia na época em que parou de fumar?	_____ cigarros

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(49) Com que frequência fazia uso de bebidas alcoólicas na época em que foi internado?	1 – Nunca - <i>(pule para a questão 54)</i>	
	2 – Menos de 2 vezes por mês	
	3 – De 2 a 4 vezes por mês	
	4 – De 2 a 3 vezes por semana	
	5 – 4 ou mais vezes por semana	
	9- NS/NR - <i>(pule para a questão 54)</i>	
(50) Quantas doses de bebidas alcoólicas consumia num dia típico em que bebia - na época em que foi internado (a)? <i>(Consultar quadro de doses)</i>	1 – 0 ou 1	
	2 – 2 ou 3	
	3 – 4 ou 5	
	4 – 6 ou 7	
	5 – 8 ou mais	
	9- NS/NR	
(51) Com que frequência bebia cinco ou mais doses de uma vez? (para mulher considerar 4 ou mais)	1 – Nunca	
	2 – Menos do que uma vez ao mês	
	3 – Mensalmente	
	4 – Semanalmente	
	5 – Todos ou quase todos os dias	
	9- NS/NR	
(52) Algum parente, amigo ou médico já se preocupou com este fato de beber ou sugeriu que parasse de beber?	1 – Não	
	2 – Sim, mas não nos 12 meses anteriores à internação	
	3 – Sim, nos últimos 12 meses anteriores à internação	
	9- NS/NR

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(53) Qual bebida alcoólica e em que quantidade consumia num dia típico quando estava bebendo na época da internação?
(Consultar quadro de doses)

(53A) Bebida:	Quantidade de doses:
(53B) Bebida:	Quantidade de doses:
(53C) Bebida:	Quantidade de doses:
(53D) Bebida:	Quantidade de doses:
(53E) Bebida:	Quantidade de doses:
(53F) Bebida:	Quantidade de doses:
(53G) Bebida:	Quantidade de doses:

(F) HISTÓRIA DE DOENÇAS PRÉVIAS:

Agora farei algumas perguntas sobre o seu estado de saúde. Na época da internação você tinha alguma das seguintes doenças?

(54) Doenças Cardiovasculares:	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
---------------------------------------	---------	--------	----------	--

(55) Hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Pressão alta):	1 – Sim	2- Não (Pular para 59)	9- NS/NR (Pular para 59)	
(56) Uso regular de medicação na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(57) Procurou por atendimento médico para controle ou em função da hipertensão no ano de 2009:	1 – Sim	2- Não (Pular para 59)	9- NS/NR (Pular para 59)	
(58) Quantas vezes?	_____ vezes			

(59) Doença coronariana (angina de peito, isquemia ou má circulação no coração):	1 – Sim	2- Não (Pular para 61)	9- NS/NR (Pular para 61)	
(60) Uso regular de medicação na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	

(61) Doença cerebrovascular (derrame ou AVC):	1 – Sim	2- Não (Pular para 63)	9- NS/NR (Pular para 63)	
(62) Uso regular de medicação na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(63) Insuficiência cardíaca congestiva (coração grande ou dilatado):	1 – Sim	2- Não (Pular para 65)	9- NS/NR (Pular para 65)	
(64) Uso regular de medicação na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	

(65) Diabetes (açúcar no sangue):	1 – Sim	2- Não (Pular para 70)	9- NS/NR (Pular para 70)	
(66) Uso regular de medicação na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(67) Uso regular de insulina na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(68) Procurou por atendimento médico para controle ou em função da diabetes no ano de 2009:	1 – Sim	2- Não (Pular para 70)	9- NS/NR (Pular para 70)	
(69) Quantas vezes?	_____ vezes			

(70) Doença da Tireóide:	1 – Sim	2- Não (Pular para 72)	9- NS/NR (Pular para 72)	
(71) Uso regular de medicação na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	

(72) Doenças do trato respiratório (pulmão):	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
---	---------	--------	----------	--

(73) Asma ou bronquite asmática:	1 – Sim	2- Não (Pular para 75)	9- NS/NR (Pular para 75)	
(74) Uso regular de medicação na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	

(75) DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (Bronquite Crônica ou Enfisema Pulmonar):	1 – Sim	2- Não (Pular para 77)	9- NS/NR (Pular para 77)	
(76) Uso regular de medicação na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	

(77) Tuberculose:	1 – Sim	2- Não (Pular para 79)	9- NS/NR (Pular para 79)	
(78) Uso regular de medicação na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(79) Fibrose cística:	1 – Sim	2- Não (Pular para 81)	9- NS/NR (Pular para 81)	
(80) Uso regular de medicação na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(81) <u>Doenças Hepáticas</u> (cirrose ou hepatite):	1 – Sim	2- Não (Pular para 87)	9- NS/NR (Pular para 87)	
(82) Agudas *	1 – Sim	2- Não (Pular para 84)	9- NS/NR (Pular para 84)	
(83) Especifique *				
(84) Crônicas **	1 – Sim	2- Não (Pular para 87)	9- NS/NR (Pular para 87)	
(85) Especifique **.				
(86) Uso regular de medicação para doenças hepáticas na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(87) <u>Hemoglobinopatia (Doença no Sangue):</u>	1 – Sim	2- Não (Pular para 90)	9- NS/NR (Pular para 90)	
(88) Especifique:				
(89) Uso regular de medicação na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(90) <u>Doenças auto-imunes (DAÍ):</u>	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(91) <u>Lupus eritematoso sistêmico (LES ou Lúpus):</u>	1 – Sim	2- Não (Pular para 93)	9- NS/NR (Pular para 93)	
(92) Em tratamento na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(93) <u>Artrite reumatóide (reumatismo – problema nas articulações):</u>	1 – Sim	2- Não (Pular para 95)	9- NS/NR (Pular para 95)	
(94) Em tratamento na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(95) <u>Outras DAÍ</u> (Doença Auto Imune):	1 – Sim	2- Não (Pular para 98)	9- NS/NR (Pular para 98)	
(96) Especifique:				
(97) Em tratamento na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(98) Doenças neurológicas (do cérebro ou dos nervos):	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(99) Doença de Parkinson:	1 – Sim	2- Não (Pular para 101)	9- NS/NR (Pular para 101)	
(100) Em tratamento na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(101) Paralisia Cerebral:	1 – Sim	2- Não (Pular para 103)	9- NS/NR (Pular para 103)	
(102) Em tratamento na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(103) Esclerose Múltipla:	1 – Sim	2- Não (Pular para 105)	9- NS/NR (Pular para 105)	
(104) Em tratamento na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(105) Alzheimer	1 – Sim	2- Não (Pular para 107)	9- NS/NR (Pular para 107)	
(106) Em tratamento na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(107) Outras Doenças neurológicas:	1 – Sim	2- Não (Pular para 110)	9- NS/NR (Pular para 110)	
(108) Especifique:				
(109) Em tratamento na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(110) Síndrome de Down:	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(111) Outras doenças (de qualquer órgão ou sistema):	1 – Sim	9- NS/NR (Pular para 114)	2- Não (Pular para 114)	
(112) Especifique:				
(113) Em tratamento na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(G) IMUNODEPRESSÃO:

(114) HIV:		1 – Sim	2- Não (Pular para 118)	9- NS/NR (Pular para 118)	
(115) Data do último CD4:	<i>Solicitar o último exame realizado antes da internação</i>	____/____/____			
(116) Valor do último CD4:		_____			
(117) Fazia uso regular de antirretrovirais (ARV) na época da internação?		1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	

(118) Transplante de órgãos:	1 – Sim	2- Não (Pular para 121)	9- NS/NR (Pular para 121)	
(119) Especifique:				
(120) Data do transplante:	____/____/____			

(121) Neoplasias ou Câncer:	1 – Sim	2- Não (Pular para 136)	9- NS/NR (Pular para 136)	
(122) Câncer de mama:	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(123) Câncer de colo de útero:	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(124) Câncer de Pulmão:	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(125) Câncer de Intestino:	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(126) Câncer de Próstata:	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(127) Câncer de Estômago:	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(128) Leucemia:	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(129) Linfoma:	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(130) Outros:	1 – Sim	2- Não (Pular para 132)	9- NS/NR (Pular para 132)	
(131) Especifique:				

(132) Em tratamento com quimioterapia na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(133) Em tratamento com radioterapia na época da internação?	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(59) Medicação imunossupressora:	1 – Sim	2- Não	9- NS/NR	
(134) Outras medicações para câncer:	1 – Sim	2- Não (Pular para 136)	9- NS/NR (Pular para 136)	
(135) Especifique:				

Corticoterapia – Solicitar receita médica ou caixas de medicamentos:

(136) Uso contínuo de corticóides:	1 – Sim	
	2- Não	<i>Se for mulher de 10 a 49 anos – pule para 142.</i>
	9- NS/NR	<i>Se for homem ou mulheres com as demais idades – encerrar o questionário.</i>
(137) Especifique o(s) nome(s) dos medicamentos:		
(138) Há quanto tempo usava na época da internação?	_____ meses	
(139) Qual a dosagem do medicamento?	_____mg	
(140) Quantas vezes /dia	_____ vezes	
(141) Quanto tomava a cada vez?	_____ comprimido (s)	
	_____ml

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

ANEXO GESTANTE

(142) Estava grávida na época da internação:	1 – Sim	2- Não Encerrar o questionário	9- NS/NR Encerrar o questionário	
--	---------	-----------------------------------	-------------------------------------	--

Antecedentes Relacionados ao Ciclo Gravídico-Puerperal:

(143) Qual o serviço procurado para realizar o pré-natal? <i>(circular a resposta, pode haver mais de uma resposta)</i>	1 – Consultório médico	
	2 – UBS (Unidade Básica de Saúde) ou PSF (Programa de Saúde da Família)	
	3 – Pronto Atendimento ou AMA	
	4 – Ambulatório Público ou Privado	
	5 – Pronto Socorro / Emergência	
	6 – Outros. Especificar: _____ _____	
	9 – NS/NR	

(144) Quantas consultas de pré-natal realizou antes da internação devido à gripe?	_____ consultas	
(145) Qual a data da última menstruação (DUM) anterior à gravidez?	____/____/____	
(146) Qual o tipo sanguíneo:	ABO: _____ Fator RH: _____	

Fatores para Gestação de Risco – Considerando diagnósticos realizados antes da internação devido a Gripe

(147) Gestação múltipla:	1 – Sim	2- Não (Pular para 149)	9- NS/NR (Pular para 149)	
(148) Especificar em qual trimestre foi diagnosticado:		_____ trimestre		
(149) Diabetes Gestacional:	1 – Sim	2- Não (Pular para 151)	9- NS/NR (Pular para 151)	
(150) Especificar em qual trimestre foi diagnosticado:		_____ trimestre		
(151) Má formação:	1 – Sim	2- Não (Pular para 153)	9- NS/NR (Pular para 153)	
(152) Especificar em qual trimestre foi diagnosticado:		_____ trimestre		
(153) DHEG (Doença Hipertensiva Específica da Gravidez):	1 – Sim	2- Não (Pular para 155)	9- NS/NR (Pular para 155)	
(154) Especificar em qual trimestre foi diagnosticado:		_____ trimestre

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(155) Pré-eclâmpsia:	1 – Sim	2- Não (Pular para 157)	9- NS/NR (Pular para 157)	
(156) Especificar em qual trimestre foi diagnosticado:		_____ trimestre		
(157) Eclâmpsia:	1 – Sim	2- Não (Pular para 159)	9- NS/NR (Pular para 159)	
(158) Especificar em qual trimestre foi diagnosticado:		_____ trimestre		
(159) Cardiopatias (doenças do coração):	1 – Sim	2- Não (Pular para 161)	9- NS/NR (Pular para 161)	
(160) Especificar em qual trimestre foi diagnosticado:		_____ trimestre		
(161) Infecção urinária:	1 – Sim	2- Não (Pular para 163)	9- NS/NR (Pular para 163)	
(162) Especificar em qual trimestre foi diagnosticado:		_____ trimestre		
(163) Hemorragias:	1 – Sim	2- Não (Pular para 165)	9- NS/NR (Pular para 165)	
(164) Especificar em qual trimestre foi diagnosticado:		_____ trimestre		
(165) Anemia na gestação:	1 – Sim	2- Não (Pular para 167)	9- NS/NR (Pular para 167)	
(166) Especificar em qual trimestre foi diagnosticado:		_____ trimestre		
(167) DST:	1 – Sim	2- Não (Pular para 169)	9- NS/NR (Pular para 169)	
(168) Especificar em qual trimestre foi diagnosticado:		_____ trimestre		
(169) Outros problemas:	1 – Sim	2- Não (Pular para 172)	9- NS/NR (Pular para 172)	
(170) Especifique:				
(171) Especificar em qual trimestre foi diagnosticado:		_____ trimestre		

Antecedentes Obstétricos:

(172) Quantas vezes ficou grávida anteriormente? (Sem considerar esta gestação ocorrida no período em que esteve com gripe)	
_____ gestações Se esta for a 1ª gestação anotar 00 e pular para a questão 179	
(173) Qual o número de filhos que nasceram vivos?	_____
(174) Qual o número de filhos que nasceram mortos?	_____
(175) Qual o número de abortos? (22ª semana de gestação ou abaixo de 500 g de peso)	_____

Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância “Prof. Alexandre Vranjac”

(176) Há quantos anos aconteceu a gestação anterior a esta?	_____ anos (se menos de 1 ano – anotar 00)		
(177) Teve algum problema de saúde em gestações anteriores?	1 – Sim	2- Não (Pular para 179)	9- NS/NR (Pular para 179)
(178) Especifique:			

(I) DADOS DO RECÉM NASCIDO: preferencialmente solicitar cartão da criança, a segunda opção entrevistar o parente mais próximo da criança

(179) Qual foi o tipo de parto?	1 – normal		
	2– normal c/ fórceps		
	3 – cesárea		
	9 – NS/NR		
(180) Qual foi a data do parto?	____/____/____		
(181) Qual foi a Idade Gestacional (IG):	_____ semanas (para nascidos vivos e óbitos)	99 – NS/NR	
(182) Condições ao nascimento:	1 – vivo	2- morto (Encerrar o questionário)	
(183) Qual foi o Apgar 1°. Minuto?	_____	99 – NS/NR	
(184) Qual foi o Apgar 5°. Minuto?	_____	99 – NS/NR	
(185) Qual foi o peso do bebê ao nascer?	___ Kg. e ___ gr.		
(186) Qual foi a evolução do bebê?	1 – Alta (Pular para 188)	2- Óbito	
(187) Data do óbito:	____/____/____ (Encerrar o questionário)		
(188) Data da alta hospitalar:	____/____/____		
(189) Qual a condição vital atual do bebê? (na data da entrevista):	1 – vivo	2- morto	9- NS/NR

ANEXO 4

Investigação Epidemiológica de Influenza A – H1N1 – novo subtipo viral Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezado(a),

O Centro de Vigilância Epidemiológica "Alexandre Vranjac" da Coordenadoria de Controle de Doenças - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo está investigando detalhadamente os casos graves de influenza A (H1N1) novo subtipo viral. Para esta investigação, faremos entrevistas domiciliares para coleta de informações referentes aos pacientes diagnosticados que foram a óbito. Neste estudo, estamos tentando entender porque algumas pessoas adquirem essa infecção e apresentam sintomas e evolução mais graves e outras não. Sua colaboração é essencial para o melhor entendimento sobre a gravidade da influenza A (H1N1) novo subtipo viral.

Se concordar, sua participação consistirá em responder a uma breve entrevista. As questões que iremos lhe perguntar estão relacionadas ao histórico médico e pessoal do paciente (_____). Algumas delas são pessoais, mas tenha certeza que todas as informações permanecerão em sigilo. Os nomes do paciente e responsável pelas informações não serão divulgados e não serão associados a nenhum dos resultados deste estudo. O responsável pelas informações poderá se recusar a responder qualquer questão e não terá nenhum custo para participar do estudo. Não haverá nenhum tipo de benefício imediato, mas estará ajudando outros pacientes no futuro. Sua participação é completamente voluntária.

Posteriormente, se você tiver alguma pergunta ou lembrar de alguma informação, poderá ligar para a Central de Atendimento (0800-555466 ou 3066-8750).

Portanto, solicitamos a Vossa Senhoria, cooperação no fornecimento de informações necessárias para esta investigação, por se tratar de uma emergência em saúde pública.

Investigador responsável pela entrevista: _____ (nome legível)

RG do investigador _____

Se você compreendeu tudo e quer participar, por favor assine na linha abaixo.

Assinatura: _____ **Data:** ____ / ____ / ____