

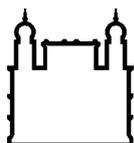
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Medicina Tropical

**FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR INFLUENZA  
A(H1N1)pdm09 NA EPIDEMIA DE 2016 NO BRASIL**

WESLLANY SOUSA SANTANA

Teresina  
Março de 2021



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

*WESLLANY SOUSA SANTANA*

Fatores associados ao óbito por influenza A(H1N1)pdm09 na epidemia de 2016 no Brasil

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo curso de pós-graduação em Medicina Tropical, área de concentração: Diagnóstico, epidemiologia e controle de doenças infecciosas e parasitárias.

**Orientador (es):** Prof. Dr. Márcio Neves Bóia  
Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa

**TERESINA**  
Março de 2021

Santana, Wesllany Sousa.

Fatores associados ao óbito por influenza A(H1N1)pdm09 na epidemia de 2016 no Brasil / Wesllany Sousa Santana. - Teresina, 2021.  
xv, 67f. f.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2021.

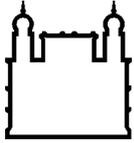
Orientador: Márcio Neves Bóia.

Co-orientador: Felipe Aníbal Carvalho Costa.

Bibliografia: f. ii-67

1. Influenza Pandêmica. 2. Mortalidade. 3. Vacinas contra Influenza. 4. Monitoramento Epidemiológico. I. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca de Manguinhos/Icict/Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Igor Falce Dias de Lima - CRB-7/6930.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

***AUTOR: WESLLANY SOUSA SANTANA***

**FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR INFLUENZA A(H1N1)pdm09 NA  
EPIDEMIA DE 2016 NO BRASIL**

**ORIENTADOR (ES): Prof. Dr. Márcio Neves Bóia  
Prof. Dr. Filipe Aníbal Carvalho Costa**

**Aprovada em: 31/03/2021**

**EXAMINADORES:**

**Prof. Dra. Paola Cristina Resende Silva - Presidente - (IOC/FIOCRUZ)**  
**Prof. Dr. Kelsen Dantas Eulálio - (IDTNP/PI)**  
**Prof. Dr. Márcio Dênis Medeiros Mascarenhas - (UFPI/PI)**  
**Prof. Dra. Maria do Amparo Salmito Cavalcanti - (UESPI/PI)**  
**Prof. Dra. Liline Maria Soares Martins - (UESPI/PI)**

Teresina, 31 de março de 2021

Dedico este trabalho aos meus pais,  
Maria Amélia e Francisco, e ao amigo  
Ricardo de Brito Soares (in memoriam)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por todas as oportunidades oferecidas durante esta jornada no mundo científico, especialmente cursada em paralelo ao enfrentamento de uma pandemia e de desafios pessoais, agregando um maior aprendizado por meio das adversidades impostas.

Aos meus pais Maria Amélia Sousa e Silva Santana e Francisco Paz Santana por serem meus principais incentivadores e sempre acreditarem no meu potencial. Ao meu irmão Francisco Wellyson Sousa Santana pelo apoio e incentivo.

Aos colegas de trabalho e chefes pelo incentivo e compreensão diante das necessidades e flexibilizações para me dedicar ao mestrado, em especial ao meu amigo e chefe Ricardo de Brito Soares (in memoriam) que me inseriu na área técnica da Influenza compartilhando sempre da sua experiência, conhecimento e compromisso pela saúde pública, serei para sempre grata.

A meu orientador Dr. Márcio Neves Bóia pelo apoio e incentivo.

A meu coorientador Dr. Filipe Aníbal pela paciência, serenidade, simplicidade e conhecimento transmitido.

À equipe da Fiocruz-PI por todo suporte prestado, principalmente durante o período de aulas presenciais.

Aos colegas de mestrado e doutorado, em especial, Camila, Jéssica, Mayron, Erlane, Brenda, Enéas, Conceição e Raniéri pela amizade e companheirismo.

Aos participantes da banca examinadora: Dra. Paola Cristina Resende Silva, Dr Kelsen Dantas Eulálio, Dr Márcio Dênis Medeiros Mascarenhas, Dra. Maria do Amparo Salmito Cavalcanti e Dra. Liline Maria Soares Martins, pelas importantes contribuições para melhoria deste trabalho.

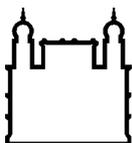
Aos meus amigos que de perto ou longe estiveram sempre sendo ponto de apoio e incentivo.

A todos que direta ou indiretamente me ajudaram ou torceram pela realização desse objetivo.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

Aquele que habita no esconderijo do Altíssimo, à sombra do Onipotente descansará. Direi do Senhor: “Ele é o meu Deus, o meu refúgio, a minha fortaleza, e nele confiarei”.

Salmos 91:1-2



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

### FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR INFLUENZA A(H1N1)pdm09: NA EPIDEMIA DE 2016 NO BRASIL

#### RESUMO

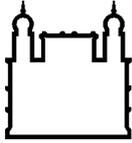
#### DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Wesllany Sousa Santana

**INTRODUÇÃO:** A gripe é uma infecção viral aguda do sistema respiratório, de elevada transmissibilidade, com distribuição global e representa uma das maiores preocupações das autoridades sanitárias, por sua elevada transmissibilidade e potencial de gerar epidemias e pandemias, graças à capacidade de mutação antigênica do vírus Influenza A. A influenza causa grande repercussão social e econômica, é responsável por elevadas taxas de hospitalização, podendo evoluir para quadros de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e óbito, principalmente entre pessoas com comorbidades e condições prévias associadas. **OBJETIVOS:** Analisar os fatores associados ao óbito na epidemia por Influenza A(H1N1)pdm09 no ano de 2016, no Brasil. **MÉTODOS:** Estudo analítico do tipo caso-controle realizado com os casos de SRAG por Influenza A(H1N1)pdm09 confirmados laboratorialmente pela metodologia de RT-PCR em tempo real no Brasil durante o ano de 2016, foram considerados casos os pacientes que evoluíram para óbito e controles os pacientes que evoluíram para cura. O banco de dados do SINAN Influenza Web foi disponibilizado pelo Ministério da Saúde e não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética, pois o estudo teve como fonte dados secundários. Nos casos confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09 foram realizadas análises bivariadas e multivariadas. **RESULTADOS:** Em 2016 a investigação laboratorial foi realizada na maioria dos casos de SRAG notificados no Brasil, o vírus Influenza A(H1N1)pdm09 foi o agente mais frequentemente identificado. Dentre os 42.633 casos notificados, 37.595 (82,2%) foram investigados laboratorialmente e 12.600 (33,5%) foram confirmados para algum vírus respiratório. O vírus influenza A(H1N1)pdm09 foi identificado em 8.796 casos (23,4%) com 2.017 (22,9%) mortes associadas, a letalidade por Influenza A(H1N1)pdm09 foi crescente com a elevação das faixas etárias e superior a letalidade geral por SRAG 7.546 (18,9%). A vacinação contra influenza se apresentou como um fator protetor contra o óbito. Obesidade, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares foram associadas a taxas de letalidade significativamente maiores em adultos. Em pacientes com mais de 65 anos, doenças respiratórias e doenças renais pré-existentes aumentaram o risco de óbito. A gestação foi associada a uma maior taxa de letalidade. Alterações no padrão radiográfico de tórax foram um importante preditor de morte. Neste estudo não houve significância estatística em relação ao uso do oseltamivir e uma menor chance de óbito. **CONCLUSÕES:** O vírus influenza A(H1n1)pdm09 foi responsável pela maioria dos óbitos por SRAG, exceto nos menores de um ano, nestes o vírus sincicial respiratório foi o maior responsável pela evolução fatal. Os óbitos por SRAG e por SRAG confirmada para influenza A(H1N1)pdm09 elevam à medida que a idade cresce, e na presença de comorbidades e condições prévias. Foi demonstrado que alterações no padrão de raio x de tórax, elevam a letalidade. A imunização contra gripe diminuiu a letalidade da influenza em todas as faixas etárias estudadas.

#### **Palavras-chave:**

Influenza Pandêmica; Mortalidade; Vacinas contra Influenza; Monitoramento Epidemiológico.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

### FACTORS ASSOCIATED WITH DEATH FROM INFLUENZA A(H1N1)pdm09: IN THE 2016 EPIDEMIC IN BRAZIL

#### ABSTRACT

#### MASTERS DISSERTATION IN TROPICAL MEDICINE

**Wesllany Sousa Santana**

**INTRODUCTION:** Influenza is an acute viral infection of the respiratory system, highly transmissible, with global distribution and represents one of the greatest concerns of health authorities, due to its high transmissibility and potential to generate epidemics and pandemics, thanks to the Influenza A virus' capacity for antigenic mutation. Influenza causes great social and economic repercussions, it is responsible for high rates of hospitalization and may progress to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and death, especially among people with comorbidities and previous conditions associated. **OBJECTIVES:** To analyze the factors associated with death in the Influenza A(H1N1)pdm09 epidemic in 2016, in Brazil. **METHODS:** Analytical case-control study carried out with cases of SARS by Influenza A(H1N1)pdm09 laboratory-confirmed by the real-time RT-PCR methodology in Brazil during the year 2016, patients who progressed to death were considered cases, and controls the patients who progressed to cure. The SINAN Influenza Web database was made available by the Ministry of Health and submission to the Ethics Committee was not necessary, as the study had secondary data as source. In cases confirmed for Influenza A(H1N1)pdm09, bivariate and multivariate analyzes were performed. **RESULTS:** In 2016, laboratory investigation was performed in most cases of SARS reported in Brazil, the Influenza A(H1N1)pdm09 virus was the most frequently identified agent. Among the 42,633 reported cases, 37,595 (82.2%) were investigated in the laboratory and 12,600 (33.5%) were confirmed for some respiratory virus. The influenza A(H1N1)pdm09 virus was identified in 8,796 cases (23.4%) with 2,017 (22.9%) associated deaths, influenza lethality increased with increasing age groups and higher than overall SARS lethality 7,546 (18.9%). Influenza vaccination proved to be a protective factor against death. Obesity, diabetes mellitus and cardiovascular diseases were associated with significantly higher fatality rates in adults. In patients older than 65 years, pre-existing respiratory diseases and kidney diseases increased the risk of death. Pregnancy was associated with a higher fatality rate. Changes in the chest radiographic pattern were an important predictor of death. In this study, there was no statistical significance regarding the use of oseltamivir and a lower chance of death. **CONCLUSIONS:** The influenza A(H1n1)pdm09 virus was responsible for most deaths from SARS, except for those under one year of age, in which the respiratory syncytial virus was most responsible for the fatal outcome. Deaths from SARS and from SARS confirmed for influenza A(H1N1)pdm09 increase with increasing age, and in the presence of comorbidities and previous conditions. Changes in the chest x-ray pattern have been shown to increase lethality. Influenza immunization decreased influenza lethality in all age groups studied.

**Key words:**

Influenza Pandemic; Mortality; Influenza vaccines; Epidemiological Monitoring.

# ÍNDICE

<b>RESUMO</b>	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>VIII</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1 O vírus Influenza.....	1
1.2 Vigilância da Influenza .....	6
1.3 Aspectos clínicos e da morbimortalidade por Influenza .....	9
1.4 Epidemiologia da Influenza e Vacinação .....	12
1.5 Justificativa.....	16
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
2.1 Objetivo Geral.....	18
2.2 Objetivos Específicos .....	18
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>19</b>
3.1 Local de estudo .....	19
3.2 Delineamento do estudo .....	19
3.3 Fonte de dados .....	21
3.4 Procedimentos metodológicos .....	22
3.5 Aspectos éticos .....	22
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>24</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b>	<b>36</b>
<b>6 PERSPECTIVAS</b>	<b>43</b>
<b>7 CONCLUSÕES</b>	<b>44</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>45</b>
<b>APÊNDICE A - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DOS DADOS</b>	<b>61</b>
<b>APÊNDICE B - DECLARAÇÃO DE COMPROMISSO PESQUISADORES</b>	<b>62</b>

**APÊNDICE C - TERMOS DE SIGILO E CONFIDENCIALIDADE**

**63**

**ANEXO A – FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL DE SÍNDROME  
RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) – INTERNADA OU ÓBITO POR  
SRAG**

**66**

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1- Estrutura do vírus Influenza A. Adaptado de Nelson, Holmes, 2007.<sup>9</sup>.2</b>	
<b>Figura 2 - Agentes etiológicos e letalidade de casos notificados de SRAG segundo a faixa etária. Brasil, 2016.....</b>	<b>26</b>

## ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS

<b>Fluxograma 1 - Critérios para definição dos grupos caso e controle no estudo. Brasil, 2016. ....</b>	<b>20</b>
<b>Fluxograma 2- Critérios de inclusão e exclusão de casos de SRAG no estudo. Brasil, 2016. ....</b>	<b>21</b>
<b>Fluxograma 3 – Casos de SRAG notificados, agentes etiológicos e sua distribuição. Brasil, 2016. ....</b>	<b>25</b>

## **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1 – Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 segundo status vacinal e faixa etária no Brasil, em 2016. ....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 2 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 conforme presença de comorbidades em menores de 1 ano no Brasil, em 2016. ....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 3 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 conforme presença de comorbidades na faixa etária entre 1 e 17 anos no Brasil, em 2016.....</b>	<b>28</b>
<b>Tabela 4 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 conforme presença de comorbidades e condições clínicas na faixa etária entre 18 e 40 anos no Brasil, em 2016. ....</b>	<b>29</b>
<b>Tabela 5 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 conforme presença de comorbidades na faixa etária entre 41 e 65 anos no Brasil, em 2016.....</b>	<b>30</b>
<b>Tabela 6 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 conforme presença de comorbidades em maiores de 65 anos no Brasil, em 2016.....</b>	<b>31</b>
<b>Tabela 7 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 segundo uso de oseltamivir e faixa etária no Brasil, em 2016. ....</b>	<b>32</b>
<b>Tabela 8 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 conforme padrão radiográfico de tórax segundo faixa etária no Brasil, em 2016. ....</b>	<b>33</b>
<b>Tabela 9 - Fatores associados ao óbito por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 segundo faixa etária no Brasil, em 2016. ....</b>	<b>34</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AC: Antes de Cristo

CDC: *Centre for Disease Prevention and Control* - Centro para Controle e

EUA: Estados Unidos da América

FDA: Food and Drug Administration

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz

GISN: Rede Global de Vigilância da Influenza

GISRS: Sistema Global de Vigilância e Resposta à Influenza

HA: Hemaglutinina

IAL: Instituto Adolf Lutz

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC: Intervalo de confiança

IEC: Instituto Evandro Chagas

LACEN: Laboratório central

LR: Laboratórios de Referência

M1: *Matrix protein* – proteína de Matriz

M2: Proteína constituinte do canal de prótons M2

MS: Ministério da Saúde

NA: Neuraminidase

NIC: *National Influenza Center* – Centro Nacional para Influenza

NP: Nucleoproteína

OMS: Organização Mundial da Saúde

OR: Odds ratio

PA: Polimerase ácida

PB1: Polimerase básica 1

PB2: Polimerase básica 2

Prevenção de Doenças

RJ: Rio de Janeiro

RNA: *Ribonucleic acid* – Ácido Ribonucleico

RNAv: Ácido ribonucleico viral

RNP: Ribonucleoproteína

RT-PCR: Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real

SG: Síndrome gripal

SINAN: Sistema de informação de agravos de notificação

SIVEP – Gripe: Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe

SNC: Sistema nervoso central

SP: São Paulo

SRAG: Síndrome respiratória aguda grave

SVS: Secretária de Vigilância em saúde

TCLE: Dispensa Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCUD: Termo de Compromisso de Utilização de Dados

UTI: Unidade de terapia intensiva

VSR: Vírus sincicial respiratório

# 1 INTRODUÇÃO

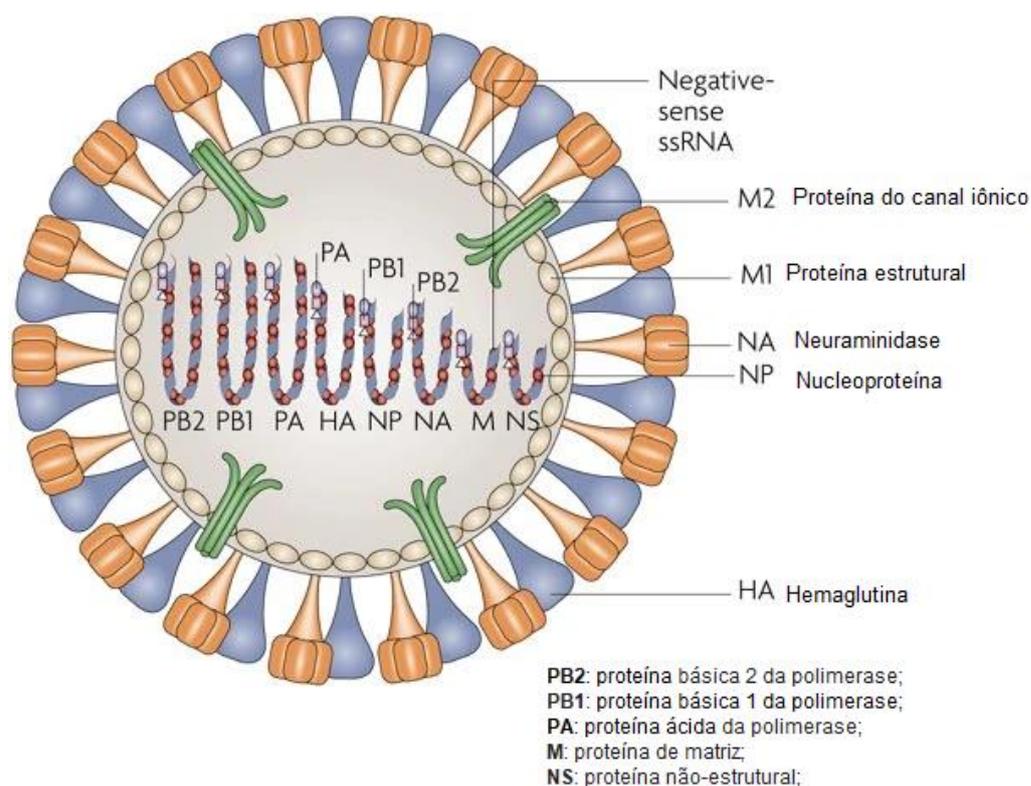
A gripe, infecção viral aguda do sistema respiratório, tem distribuição global, elevada transmissibilidade, um indivíduo pode contraí-la várias vezes ao longo da vida e, em geral, tem evolução autolimitada, podendo, contudo, apresentar-se de forma grave, com complicações e prolongamento do quadro, inclusive levando a morte. <sup>1, 2</sup> O agravo pode acometer humanos e animais, tem tendência à sazonalidade, com maior expressão nos períodos de outono e inverno. <sup>3, 4</sup>

## 1.1 O vírus Influenza

O vírus influenza pertence à família *Orthomyxoviridae* que é uma família de vírus envelopados com genomas de RNA segmentados, de fita simples e de sentido negativo, e se subdividem em quatro gêneros Influenzavírus: A, B, C e D. O vírus Influenza A é o mais suscetível às variações antigênicas e periodicamente sofre alterações em sua estrutura genômica, o que contribui para a existência de diversos subtipos, é responsável pela ocorrência da maioria das epidemias/pandemias de gripe. O vírus Influenza B infecta exclusivamente humanos sofre menos variações antigênicas e, por isso, está associado com epidemias mais localizadas; o tipo C infecta humanos e suínos, é antigenicamente estável, provoca doença subclínica e não ocasiona epidemias, motivo pelo qual recebe menos destaque nas ações de saúde pública, um novo vírus influenza, o tipo D descoberto em 2011 foi isolado em suínos e bovinos e até o momento não é sabido que tenha capacidade de infectar humanos. <sup>1, 3, 5, 6</sup>

Os vírions do influenza A apresentam formas esféricas ou elíptica variando de aproximadamente 80-120 nm de diâmetro e, ocasionalmente filamentosas atingindo mais de 20 µm de comprimento, podendo por vezes assumir morfologia irregular, demonstrando sua natureza pleomórfica. Os vírions do Influenza A possuem um envelope lipídico que é derivado da membrana celular do hospedeiro, durante o brotamen são cobertos por glicoproteínas que abrangem a membrana, HA e NA, e pequenas quantidades de proteína M2. A proteína da membrana periférica, M1, que é uma das proteínas virais mais abundantes no vírion, liga-se ao envelope lipídico para manter a morfologia do vírion. <sup>7, 8</sup>

O genoma do vírus influenza A consiste em oito segmentos de RNA de fita simples de sentido negativo formando complexos de ribonucleoproteína (RNPs) junto com o complexo de RNA polimerase dependente de RNA viral (vRNA) [polimerase básica 1 (PB1), polimerase básica 2 (PB2) e polimerase ácida (PA)] e muitas moléculas de nucleoproteína (NP). O genoma segmentado é encerrado no vírion na forma de RNP. <sup>7, 8</sup>



**Figura 1** - Estrutura do vírus Influenza A. Adaptado de Nelson, Holmes, 2007.<sup>9</sup>

Os hospedeiros naturais do vírus Influenza A são as aves aquáticas selvagens e os morcegos, nos quais não há desenvolvimento de doença, porém esse vírus apresenta uma ampla variedade de hospedeiros e já foi isolado em diferentes animais como: aves, suínos, cavalos, cachorros, mamíferos aquáticos e nos seres humanos.<sup>2, 10</sup> As aves migratórias, principalmente as aquáticas e as silvestres, exercem papel relevante na disseminação natural da doença em diferentes regiões do globo terrestre. Geralmente, a transmissão ocorre dentro da mesma espécie, com exceção dos suínos, suas células possuem receptores para os vírus humanos e aviários.<sup>1</sup>

A nomenclatura completa do vírus influenza segue padrão universal, considera o tipo viral, o hospedeiro de origem, o local geográfico do primeiro isolamento, o número de registro da amostra no laboratório e o ano do isolamento, a

informação referente ao hospedeiro é suprimida no caso de origem humana. O sistema de terminologia consiste em duas partes: (a) um tipo e designação de cepa, e (b) para vírus influenza A, uma descrição da especificidade antigênica (subtipo) dos antígenos de superfície (H e N). Para os vírus influenza A, a descrição antigênica, entre parênteses, segue a designação da cepa e compreende dois índices que descrevem o subtipo antigênico dos antígenos hemaglutinina e neuraminidase <sup>11, 12</sup>

Os vírus Influenza A possuem subtipos que são denominados de acordo com as proteínas virais de superfície hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA), que possibilitam o transporte do vírus nas células do hospedeiro. <sup>13</sup> São descritos 18 subtipos de HA e 11 subtipos de NA. <sup>2, 10, 14, 15</sup> Múltiplas combinações de subtipos HA-NA são possíveis e podem ter origem na infecção mista e rearranjos e gerar novas variantes virais, que podem ser selecionadas a partir de mutações resultantes da exposição a novas espécies de hospedeiros, imunidade e medicamentos antivirais. <sup>12, 16</sup>

Historicamente, os vírus da gripe de três subtipos de HA (H1, H2 e H3) adquiriram a capacidade de transmissão eficiente entre humanos. Atualmente, os subtipos H1 e H3 cocirculam em humanos, no entanto os vírus influenza dos subtipos H2, H5, H6, H7 e H9 também são considerados uma ameaça pandêmica. <sup>17</sup> Os vírus Influenza A são extremamente variáveis e apresentam uma ampla diversidade genética que pode ser explicada pela natureza segmentada de seu genoma de RNA que é associado a altas taxas de mutação, que facilita os processos de rearranjo gênico e também por apresentarem ampla variedade de hospedeiros. <sup>18, 19</sup>

As epidemias anualmente causam três a cinco milhões de casos de doenças graves e cerca de 250.000 a 500.000 mortes no mundo todo, os vírus da influenza A são responsáveis por epidemias recorrentes e pandemias ocasionais, devido sua elevada capacidade adaptativa, a evolução desse vírus ocorre a partir de dois mecanismos, o drift antigênico e o shift antigênico. A infecção pelo vírus influenza A resulta em imunidade protetora contra as glicoproteínas de superfície viral HA e NA, o drift antigênico acontece a partir de mutações pontuais em HA e em menor grau NA, que se acumulam com o tempo e levam ao surgimento de novas cepas, possibilitam que o vírus escape da imunidade do hospedeiro <sup>20, 21</sup>

O drift antigênico, junto com o declínio da imunidade populacional, leva à epidemias anuais de influenza, uma vez que a proteção remanescente de

exposições anteriores a vírus similares não é completa. <sup>21</sup> Como consequência dessa variação antigênica, é necessário que a composição da vacina seja revisada e atualizada anualmente. <sup>20</sup>

O shift antigênico se refere à introdução de um novo subtipo de vírus influenza A em humanos, pode ser causada pela introdução direta de um novo vírus influenza A do reservatório animal, ou por recomposição, isto é, a mistura de genes de dois (ou mais) vírus influenza A, entre vírus influenza A animal e humano. O shift antigênico é um mecanismo evolutivo que ocorre a partir de uma mudança abrupta e importante em um ou nos dois antígenos de superfície. As mudanças antigênicas são provavelmente devido à recombinação genética, uma troca de um segmento de gene, entre os vírus influenza A que afetam humanos e/ou animais. Enquanto os vírus da gripe estão continuamente mudando por drift antigênico, o shift antigênico acontece apenas ocasionalmente e pode resultar em uma pandemia mundial se o vírus for transmitido de forma eficiente de pessoa para pessoa. As pandemias são eventos mais raros, desde o final do século 19, shifts antigênicos ocasionaram pandemias em: 1889-1891, 1918-1920, 1957-1958, 1968-1969 e a última em 2009-2010. <sup>20, 21</sup>

Os vírus Influenza estão entre as causas mais comuns de doenças respiratórias em humanos, ocasionando significativas taxas de morbidade e mortalidade desde épocas mais remotas. Poucos são os relatos de pandemias de gripe na literatura antiga, contudo, acredita-se que as primeiras suspeitas de infecção por influenza datam do século V A.C., quando Hipócrates, considerado o 'pai da medicina', produziu relatos científicos descrevendo uma doença respiratória aguda que se propagou pelo exército ateniense e desapareceu logo após matar muitas pessoas num período de poucas semanas. <sup>12, 22</sup>

O primeiro registro de uma epidemia de influenza, ou seja, o primeiro caso de infecção simultânea por um grande número de indivíduos ocorreu em 1889-90, quando cerca de 300 mil pessoas morreram, especialmente os mais idosos. No século XX, ocorreram três importantes pandemias de influenza, a gripe espanhola (1918-20), a gripe asiática (1957-60) e a gripe de Hong Kong (1968-72). <sup>12, 23</sup>

Observa-se que as pandemias ocorreram em épocas próximas a períodos de grandes conflitos entre nações: Primeira Guerra Mundial (1914-1918), Guerra da Coreia (1950-1953), Guerra do Vietnã (1964-1973) e a ocupação soviética do Afeganistão (1979-1989), ocasiões que demandaram grande circulação de pessoas, aumentando o risco de transmissão de doenças. <sup>12</sup> Comparativamente, estima-se

que a gripe espanhola, a mais grave pandemia de Influenza da história, tenha vitimado entre 20 a 50 milhões de pessoas no mundo todo, representando mais que o dobro de óbitos em quatro anos da Primeira Guerra Mundial. <sup>24, 25,26</sup>

A primeira pandemia de influenza do século XXI ocorreu em 2009, causada por um novo subtipo de vírus da gripe, denominada inicialmente influenza pandêmica (H1N1)2009. <sup>27</sup> O novo subtipo é uma cepa de rearranjo quádruplo, originada de um vírus de origem humana, dois vírus de origem suína e um vírus de origem aviária. Por volta de março e início de abril de 2009, o novo vírus foi detectado no México e nos EUA, em surtos quase que simultâneos. O vírus se espalhou rapidamente pelo mundo, em poucas semanas, a doença se espalhou por 30 países. <sup>28</sup> Em 11 de junho de 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou uma pandemia global de influenza. As intensas relações comerciais e as viagens constantes permitiram que a gripe suína, gripe mexicana ou a nova gripe, como foi chamada, se propagasse amplamente em seis semanas por todos os continentes. Em julho, a infecção foi relatada em 122 países, com 134.000 casos confirmados por laboratório e 800 mortes. <sup>27, 29, 30</sup>

Em 2009, seu primeiro ano de circulação, o influenza A(H1N1), causou cerca de 12.800 óbitos no mundo, sendo que a maior taxa de mortalidade ocorreu no continente americano, com 76,9 mortes a cada 10 mil habitantes. <sup>31</sup> Até agosto de 2010, mês no qual a OMS anunciou a transição do período pandêmico para o pós-pandêmico, foram registrados casos confirmados laboratorialmente em 214 países, com mais de 18.449 mortes pela doença. Em setembro de 2011, a OMS padronizou o nome do vírus para influenza A(H1N1)pdm09. <sup>27</sup> Existia a expectativa que o vírus assumiria o comportamento de um vírus da gripe sazonal e continuasse a circular por alguns anos ou se tornasse um vírus endêmico, que foi o que realmente ocorreu. <sup>31, 32</sup>

Em uma escala global, estima-se que 80% das mortes associadas à influenza A(H1N1)pdm09 durante a pandemia de gripe suína ocorreram em pessoas com menos de 65 anos, isso contrasta com os dados acumulados sobre a influenza, uma vez que durante as epidemias, a maioria das mortes (70 - 90%) ocorre em pacientes com idade superior a 65 anos. Portanto, pode-se considerar que o influenza A(H1N1)pdm09 afetou de forma mais intensa crianças e adultos jovens e de meia-idade. <sup>33</sup>

De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), os primeiros casos de influenza A(H1N1)pdm09 confirmados no Brasil foram

admitidos em abril de 2009, sendo o país um dos mais afetados durante a pandemia, com 53.797 casos classificados como influenza pelo novo subtipo e 2.196 mortes durante o período pandêmico de 2009. <sup>34</sup> Dentre os casos identificados, 34,5% foram confirmados laboratorialmente: 26.390 amostras foram processadas por RT-PCR e 18.603 (70,5%) amostras foram positivas para influenza A(H1N1)pdm09. <sup>35</sup> Durante a pandemia houve casos confirmados nos 26 estados e Distrito Federal, a maior incidência ocorreu nas regiões sul e sudeste, com a maior parte dos casos confirmados (58,6%) residia no Estado do Paraná, crianças menores de dois anos e adultos com idade entre 20 e 29 anos foram os mais acometidos pelo agravo. <sup>35, 36, 31</sup>

## **1.2 Vigilância da Influenza**

A vigilância de influenza no mundo foi iniciada em 1947, com o objetivo de monitorar os vírus circulantes e fornecer informações para subsidiar às recomendações da OMS. O Sistema Global de Vigilância e Resposta à Influenza (GISRS), antes intitulada como Rede Global de Vigilância da Influenza (GISN) realiza vigilância virológica da influenza desde 1952. Existem três objetivos principais do GISRS: monitorar mudanças na antigenicidade do vírus influenza, orientar a seleção de cepas para a vacina anual contra influenza e fornecer amostras de vírus para uso na produção de vacinas. Em todo o mundo 140 Centros Nacionais de Influenza (NICs) coletam e testam espécimes clínicos, enviando uma amostra destas coletas para um dos seis Centros Colaboradores da OMS. <sup>37</sup>

Essa rede internacional de laboratórios de influenza avalia continuamente o risco de uma pandemia de influenza, o GISRS atua como um mecanismo de alerta global para o surgimento de vírus influenza com potencial pandêmico, além de cumprir todas as etapas necessárias para o desenvolvimento das atividades da vigilância virológica da influenza, como identificação do agente etiológico, análise antigênica e genética, além de teste de resistência aos antivirais. <sup>38, 39</sup> A pandemia de influenza em 2009 trouxe à tona fragilidades na capacidade de vigilância global da influenza, comprometendo a avaliação e o monitoramento do evento, mas também foi uma oportunidade para o aprimoramento deste sistema. <sup>37, 39</sup>

A vigilância da influenza no Brasil é composta pela vigilância sentinela de Síndrome Gripal (SG) e de SRAG em pacientes hospitalizados, organizada em uma rede de saúde distribuída em todas as regiões do país, tendo como objetivo

principal identificar os vírus respiratórios circulantes, com ênfase para o vírus influenza, visando minimizar o impacto da doença, a partir de estudos epidemiológicos e de análises laboratoriais complementares; também é necessário gerar informações para que as autoridades de saúde pública possam tomar decisões para prevenção e controle da doença. <sup>1</sup>

No Brasil, a vigilância da influenza se iniciou no ano 2000 com a implantação do Sistema de Vigilância Sentinela da Gripe. <sup>40</sup> A vigilância universal da SRAG foi implantada no Brasil em 2009, em decorrência da pandemia de influenza, e, desde então o Ministério da Saúde (MS) incluiu a notificação compulsória imediata deste agravo na rotina dos serviços de vigilância em saúde em conformidade com a portaria vigente nº 264 de 17/02/2020, devendo ser comunicada às autoridades de saúde em, no máximo, 24 horas. <sup>1, 41</sup>

O MS define caso de SRAG como indivíduo de qualquer idade internado por quadro de SG (febre acompanhada de tosse ou dor de garganta) iniciado nos últimos sete dias e que apresente pelo menos um dos sintomas: dispneia, saturação de O<sub>2</sub> < 95% ou desconforto respiratório. <sup>1</sup> Devem ser observadas ainda piora nas condições clínicas de doença de base, indivíduos de qualquer idade com quadro de insuficiência respiratória súbita, durante período sazonal, e nas crianças presença de batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência. <sup>42</sup>

As notificações de SRAG desde o ano de 2009 até o ano de 2018 eram incorporadas ao SINAN Influenza Web e à base nacional, em um banco de dados único, permitindo o conhecimento imediato dos casos e intervenção oportuna. A partir de janeiro de 2019 a vigilância sentinela da SRAG monitora os casos hospitalizados e óbitos identificando o comportamento da influenza e outros vírus respiratórios no país, inclusive vírus emergentes e novos por meio de formulários padronizados e inseridos no Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). <sup>43</sup> O Sistema de Informação SIVEP-Gripe tem por objetivo a inserção e disseminação dos dados da vigilância sentinela de SG e de SRAG, fornecendo dados em tempo real para análise e tomada de decisões. <sup>44</sup>

O MS, em conjunto com a rede laboratorial de influenza do país, possui um fluxo de encaminhamento de amostras virais e dados epidemiológicos de influenza para a OMS, estas informações colaboram nas convenções de discussão referente à recomendação da composição da vacina de influenza para o Hemisfério Sul. <sup>45,39</sup> No território brasileiro, a rede de Laboratórios de Referência (LR) para Influenza é

composta pela Referência Nacional localizada na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro (RJ), e pelos dois Laboratórios de Referência Regionais localizados no Instituto Adolfo Lutz (IAL), em São Paulo e no Instituto Evandro Chagas (IEC), em Ananindeua/Pará. Esses três laboratórios são credenciados junto a OMS como NICs e fazem parte da GISRS.<sup>45,39</sup>

Os LR para Influenza são responsáveis por realizar o controle de qualidade das amostras encaminhadas pelos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) de cada Estado, bem como dar suporte na realização do diagnóstico por biologia molecular. Esses laboratórios também tem a tarefa de realizar análises complementares dos vírus influenza e caracterização antigênica e genética dos vírus circulantes, além da identificação de novos subtipos, bem como o monitoramento da resistência as drogas antivirais. Os LR integram a rede global e tem o compromisso de enviar anualmente isolados virais e amostras clínicas para o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, Atlanta, Estados Unidos da América), que é o Centro Colaborador da OMS nas Américas, para subsidiar a seleção das estirpes virais para a composição da vacina anual pela OMS.<sup>45,39</sup>

De acordo com o Guia de Vigilância em Saúde, no capítulo Influenza, os objetivos da vigilância epidemiológica do agravo são: monitorar as cepas do vírus influenza circulantes no Brasil; avaliar o impacto da vacinação contra a doença, acompanhar a tendência da morbidade e da mortalidade associadas à doença, identificar grupos e fatores de risco para influenza, responder a situações inusitadas, detectar e oferecer resposta rápida à circulação de novos subtipos que poderiam estar relacionados a pandemia de influenza, produzir e disseminar informações epidemiológicas e estudar a resistência aos antivirais.<sup>1</sup>

A infecção pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09 deve ser um dos diagnósticos diferenciais em pacientes que apresentam síndrome gripal ou pneumonia aguda em uma área com casos conhecidos de gripe, e em todos os casos de SRAG internados ou óbitos por SRAG. As investigações de rotina devem ser realizadas para o paciente sintomático e geralmente incluem exames hematológicos, microbiológicos, bioquímicos e radiológicos.<sup>46</sup>

O teste de reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) é o padrão ouro, para detecção do vírus influenza e outros vírus respiratórios<sup>46</sup>, atualmente a metodologia de biologia molecular RT-PCR em tempo real é realizado por 100% dos LACENs.<sup>45</sup> O sucesso da detecção viral depende diretamente das condições da amostra clínica, ou seja, qualidade da coleta, armazenamento e

transporte. As amostras clínicas preferenciais para o diagnóstico laboratorial são as secreções respiratórias coletadas por aspiração na nasofaringe ou por meio de swab combinado de naso/orofaringe, podendo ainda em alguns casos ser realizado em tecido post-mortem e em líquido cefalorraquidiano.<sup>40</sup>

### **1.3 Aspectos clínicos e da morbimortalidade por Influenza**

A gripe é uma infecção viral aguda do sistema respiratório, de elevada transmissibilidade, com distribuição global, um indivíduo pode contraí-la várias vezes ao longo da vida e, em geral, tem evolução autolimitada, podendo, contudo, apresentar-se de forma grave, com complicações e prolongamento do quadro, inclusive levando a morte.<sup>1, 47</sup>

A influenza sazonal é uma causa importante de morbidade e mortalidade. Normalmente, 5-20% da população é infectada com o vírus da gripe a cada ano, a taxa de ataque anual estimada em 5%-10% em adultos e 20%-30% em crianças.<sup>48, 49</sup> A gripe motiva o absenteísmo escolar e no ambiente laboral, trazendo perdas sociais e econômicas, os custos financeiros são altos, dependendo da magnitude da epidemia, os gastos ficam entre 10 e 60 milhões de dólares por milhão de indivíduos, em países industrializados.<sup>12, 48, 50</sup> O acometimento pela doença pode resultar em hospitalização e morte, principalmente entre os grupos de alto risco (crianças, idosos ou doentes crônicos). Estima-se que anualmente, em todo o mundo, há cerca de 1 bilhão de casos de gripe, dos quais cerca de 3 a 5 milhões são casos graves da doença, e de 290 a 650mil mortes.<sup>49,51, 52</sup>

Em dois estudos realizados por Rosseto e Luna<sup>35, 36</sup>, os autores avaliaram os dados das notificações durante a pandemia de influenza de 2009-2010, em relação aos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes classificados como SRAG por Influenza A(H1N1)pmd09, a febre foi o sinal mais frequente, presente em 99,7% dos casos, seguido de tosse (99,6%) e dispneia (95,1%). As comorbidades mais frequentes foram: pneumopatia crônica (26,35%), tabagismo (23,96%) e cardiopatia crônica (13,09%). A presença de comorbidades foi registrada em 32,53% dos casos confirmados, em 35,48% das gestantes confirmadas e em 58,99% dos casos confirmados que evoluíram para óbito.

As modificações fisiológicas da gestação tornam a mulher mais vulnerável a complicações por infecções respiratórias, fato evidenciado pela maior mortalidade registrada neste segmento populacional durante a pandemia de influenza em 2009.<sup>42</sup>

A OMS considera o período gestacional em si como um importante fator de risco para resultados graves da infecção pelo vírus da gripe e recomenda que gestantes tenham prioridade nas estratégias de vacinação anuais contra influenza. Uma meta-análise e revisão sistemática publicada em 2016 concluiu que a influenza durante a gravidez resultou em um risco maior de internação hospitalar do que a infecção por influenza em indivíduos não grávidas.<sup>53</sup>

O vírus influenza é transmitido entre humanos por meio de contato direto com pessoas infectadas, contato com fômites, superfícies contaminadas e por meio de gotículas (> 5 micras de diâmetro) ou aerossóis expelidos durante o ato de espirrar, tossir ou falar de indivíduo infectado, consistindo na forma mais eficaz de transmissão. O indivíduo infectado pode transmitir o vírus a outras pessoas até uma distância de aproximadamente um metro e meio e essa disseminação ocorre mais facilmente em ambientes fechados, principalmente nos períodos mais frios, quando as pessoas ficam mais aglomeradas.<sup>31, 54, 55</sup>

A gripe tem um período de incubação curto, entre um e quatro dias, indivíduos adultos saudáveis infectados transmitem o vírus entre 24 e 48 horas antes do início de sintomas, porém em quantidades mais baixas do que durante o período sintomático, nesse período, o pico da excreção viral ocorre na fase aguda da doença nas primeiras 24 até 72 horas do início dos sintomas e decai até níveis não detectáveis por volta do 5º dia, ressalta-se que pessoas imunossuprimidas podem excretar o vírus por semanas ou meses.<sup>31, 54, 55, 56</sup>

Durante os surtos sazonais e epidemias de Influenza A merece destaque a transmissão por crianças em idade escolar, nas escolas as taxas de disseminação são elevadas, além de disseminarem o vírus para familiares.<sup>54, 55</sup> As crianças, comparadas aos adultos, excretam vírus mais precocemente, com maior carga viral e por longos períodos, sendo necessária atenção especial nesse grupo que convive boa parte do dia em ambientes de contato direto e prolongado com outras crianças, nas creches, escolas e atividades esportivas ou recreativas.<sup>1</sup>

O quadro clínico da influenza tem início abrupto, com sintomas de SG, como febre alta entre 38°C e 40°C, tosse seca, dor de garganta, mialgia, cefaleia, calafrios, congestão nasal, anorexia e prostração, geralmente com resolução espontânea em torno de sete dias, embora a tosse, o mal-estar e a fadiga possam permanecer por algumas semanas, todavia a resolução da infecção tende a ocorrer dentro de uma ou duas semanas sem a necessidade de tratamento médico, contudo em alguns casos, principalmente em indivíduos com fatores e/ou condições de risco, pode

evoluir para SRAG e complicações, sendo a pneumonia bacteriana a mais relevante, podendo inclusive levar ao óbito. <sup>47, 57</sup>.

Como já mencionado o vírus Influenza A também é capaz de desencadear infecções graves com complicações e mortes, principalmente em épocas de pandemias com circulação de nova linhagem viral e em indivíduos pertencentes a grupos de risco, tais como: pessoas a partir dos 65 anos, indivíduos com problemas de saúde crônicos (diabetes, doenças crônicas de coração, rins, pulmão, fígado e neurológicas), indivíduos com a imunidade comprometida, obesos mórbidos, mulheres grávidas e puérperas, crianças menores de dois anos e qualquer outro indivíduo que por motivos médicos seja considerado em risco para complicações por influenza. <sup>1, 55, 59, 60</sup>

As principais complicações que podem elevar os níveis de hospitalizações e mortalidade são: pneumonia viral ou bacteriana (patógenos mais comuns *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*), sinusite, otite, desidratação, agravamento das doenças crônicas e pneumonia primária por influenza que acomete principalmente indivíduos com doenças cardiovasculares e mulheres grávidas. <sup>1, 55, 59, 60</sup>

A infecção pelo vírus da gripe também pode levar a uma ampla gama de complicações não respiratórias, podendo acometer o coração, o sistema nervoso central e outros sistemas do corpo, pode causar complicações cardiovasculares como infarto de miocárdio e complicações neurológicas como encefalopatias e convulsões. <sup>47, 57, 58</sup> Com relação ao sistema nervoso central (SNC) ainda é possível verificar a presença de irritabilidade, confusão, sonolência e manifestações mais graves como psicose e coma. <sup>58, 61, 62</sup>

Nas crianças a infecção por Influenza A apresenta algumas peculiaridades como febre mais alta, maior incidência de sintomas gastrintestinais, vômitos, otite média, crupe (laringotraqueobronquite) em crianças menores de um ano, além de convulsões e encefalopatias mais comuns. Crianças menores de cinco anos devem ser acompanhadas por cuidados médicos quando infectadas com influenza e as complicações mais graves são principalmente observadas em crianças menores de dois anos e com doenças crônicas. Outra complicação que acomete crianças e adolescentes entre dois e 16 anos é a Síndrome de Reye, uma encefalopatia aguda rara, mas com elevada taxa de mortalidade (10 a 40%), que ocorre na maioria das vezes, em indivíduos geneticamente pré-dispostos, a partir da interação da infecção viral e do uso de ácido acetilsalicílico como antitérmico. <sup>63, 64</sup>

## 1.4 Epidemiologia da Influenza e Vacinação

A influenza é uma doença sazonal, que se manifesta anualmente em regiões de clima temperado, nesses locais as epidemias ocorrem quase que isoladamente nos meses de inverno. No Brasil, o padrão de sazonalidade varia entre as regiões do país, sendo mais delimitado naquelas com estações climáticas bem definidas e assim como nas regiões de clima temperado, a maior frequência de casos ocorre nos meses mais frios. <sup>1</sup>

Alguns estudos abordaram as diferenças latitudinais da influenza no país, e as associações com variáveis climáticas, utilizando métodos exploratórios como base: Alonso, Viboud, Simonsen, Hirano, Daufenbach e Miller <sup>65</sup> relataram ter encontrado uma sazonalidade estacionária em todos os estados do Brasil, com diferenças apenas nas fases e amplitude da atividade; Moura, Perdigão e Siqueira <sup>66</sup> relacionaram picos de incidência com as estações de chuva; Mello, Paiva, Ishida, Benega, Santos, Viboud, et al. <sup>67</sup> utilizaram dois estados de latitudes muito discrepantes como estudo de caso para demonstrar diferenças nas atividades do vírus e sua possível repercussão num calendário de vacinação; Schuck-Paim, Viboud, Simonsen, Miller, Moura, Fernandes, et al. <sup>68</sup> demonstraram uma diferença no impacto da epidemia de 2009 em estados de diferentes latitudes no Brasil, com menor impacto registrado na região norte.

Almeida, Codeço, Luz <sup>69</sup> realizaram um estudo analisando um conjunto de dados semanais de sete anos de incidência de SRAG no Brasil comparando os estados da federação, no período de 2010 a 2016, com o objetivo de demonstrar a existência de padrão de sazonalidade anual para cada estado e descrever como a atividade sazonal da influenza pode variar em um país com uma extensa faixa de latitudes, foi o primeiro estudo a usar a incidência da SRAG brasileira com tais objetivos.

Almeida, Codeço, Luz <sup>69</sup> realizaram uma análise dinâmica de séries temporais para avançar no entendimento da dinâmica sazonal da influenza em terras tropicais. No Brasil, apenas 12 dos 27 estados foram considerados como sazonais para atividade anual de gripe. As autoras propõem uma nova hipótese para a onda viajante da sazonalidade da influenza, pois de acordo com os resultados propostos a onda não começa na Amazônia, mas sim no Nordeste, movendo-se para o sul ao longo da costa, o pico de atividade começaria no Ceará, por volta da semana epidemiológica 19, se deslocando para o sul por áreas cobertas por estradas com

movimento constante de pessoas, o pico no Rio Grande do Sul, o estado mais ao sul do Brasil ocorreria na semana epidemiológica 27.

A imunização contra a influenza é reconhecida como uma importante estratégia de controle, utilizada no mundo todo desde o ano de 1945, a composição da vacina muda periodicamente de acordo com o indicativo do monitoramento viral. Desde 1977, a vacina trivalente inclui cepas dos vírus influenza A/H3N2, A/H1N1 e influenza B. Em 2004, com a cocirculação das linhagens Victoria e Yamagata do vírus influenza B, foi iniciado um estudo para desenvolver um imunobiológico com composição tetravalente.<sup>12, 70</sup> Em novembro de 2014, no Brasil, o registro da vacina tetravalente contra influenza (fragmentada, inativada), que consiste em duas cepas do vírus influenza B, além das cepas de influenza A, foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.<sup>71</sup>

Em 2015, a vacinação anual contra influenza foi realizada de 27 de abril a 22 de maio no Brasil, incluindo indivíduos com 60 anos ou mais, profissionais de saúde, povos indígenas, crianças de seis meses a cinco anos, gestantes e puérperas, presidiários e funcionários penitenciários. A população-alvo era de cerca de 49,6 milhões de pessoas. Esta campanha usou uma vacina trivalente com a seguinte composição: i) A / Califórnia / 7/2009 (H1N1) pdm09, ii) A / Austrália do Sul / 55/2014 (H3N2) semelhante à influenza A / Suíça / 9715293/2013 (H3N2) e iii) B / Phuket / 3073/2013. As vacinas foram produzidas no Instituto Butantan e Sanofi Pasteur. Em 2016, a campanha oficial contra influenza foi realizada de 30 de abril a 20 de maio; a população-alvo era essencialmente a mesma e a composição da vacina trivalente, produzida pelo Instituto Butantan e Sanofi Pasteur era: i) A / Califórnia / 7/2009 (H1N1) pdm09, ii) A / Hong Kong / 4891/2014 (H3N2) e iii) B / Brisbane / 60/2008 (linha Victoria). Assim, em 2016 ocorreram duas mudanças em relação à composição da vacina de 2015.<sup>72, 73</sup>

A vigilância global da influenza foi um fator importante na adoção pela OMS de recomendações específicas para a composição da vacina anual contra a gripe para o Hemisfério Sul em setembro de 1998. Desde então, a recomendação da composição da vacina é realizada duas vezes por ano, em fevereiro para o Hemisfério Norte (de novembro a abril) e em setembro para o Hemisfério Sul (de maio a outubro). Para as regiões equatoriais, considera-se que os dados epidemiológicos indicam a composição mais apropriada - a do Hemisfério Norte ou Sul.<sup>12, 74</sup>

As principais medidas de prevenção e controle da gripe incluem, além da vacinação anual contra influenza, a adoção das medidas de precaução padrão e para gotículas e introdução precoce de terapia medicamentosa para indivíduos com síndrome gripal, classificados como grupos de risco. <sup>3, 75</sup> No Brasil, a vacinação contra influenza foi incluída em 1999 no Programa Nacional de Imunização com campanhas nacionais anuais destinadas a pessoas com 65 anos ou mais para proteger grupos de alto risco, como idosos e doentes crônicos, das complicações da influenza. <sup>1</sup>

No ano seguinte à implementação, a idade foi reduzida para pessoas com 60 anos ou mais e, gradativamente, outros grupos prioritários também foram beneficiados; para a campanha de 2014, com um grupo-alvo de 49,6 milhões de pessoas, a indicação era para pessoas com 60 anos ou mais de idade, trabalhadores da saúde, indígenas, crianças de 6 meses a 5 anos, mulheres grávidas, mulheres até 45 anos dias após o parto, pessoas com doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais, e internos e funcionários do sistema prisional. <sup>76</sup>

Na última campanha de imunização contra influenza realizada, no período de 23 de março a 22 de maio de 2020, os grupos prioritários, além dos já contemplados anteriormente, também estavam incluídos: professores das escolas públicas e privadas e funcionários das forças de segurança e salvamento. Além dos grupos preferenciais, com o intuito de ampliar o acesso à vacinação dos grupos mais vulneráveis, às pessoas de 55 anos a 59 anos de idade e pessoas com deficiência, também foi disponibilizada a vacina. <sup>77</sup>

As intervenções terapêuticas oportunas, ou seja, nas primeiras 48 horas a partir do início dos sintomas, direcionadas especialmente para os grupos de riscos são extremamente relevantes para o tratamento, prevenção e controle da gripe. O uso de antivirais é essencial, principalmente quando ocorrem casos graves de influenza ou surtos pandêmicos e em situações em que a vacinação não está disponível ou demonstra baixa adesão. <sup>2</sup>

Os principais fármacos utilizados no tratamento contra influenza em seres humanos e aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) são a amantadina, rimantadina, oseltamivir (Tamiflu®), zanamivir (Relenza®) e peramivir (Rapivab®). Contudo, as drogas amantadina e rimantadina não são recomendadas pelo CDC por demonstrarem resistência generalizada aos vírus humanos H1N1 e H3N2 e também por não apresentarem efetividade contra o vírus Influenza B. <sup>2, 55</sup> No Brasil o fosfato

de oseltamivir (Tamiflu) e zanamivir (Relenza) são os medicamentos padronizados para o tratamento da Influenza. <sup>1, 42</sup>

É fato que a vacinação demonstra ser uma das medidas mais efetivas para a prevenção de casos graves e para diminuição da letalidade. <sup>78</sup> Em contrapartida, a definição sobre o período de disponibilização para o Hemisfério Sul da vacina é questionável. Uma linha de estudo destaca como adequado o início da vacinação em abril, prevendo que o maior risco de infecção por influenza na América do Sul, concentra-se entre os meses de abril a setembro. <sup>79</sup> Há também a vertente que indica que no Brasil não há padrão sazonal para a ocorrência de influenza e outras doenças respiratórias, inclusive apontando evidências de que na região Nordeste a imunização contra influenza vem sendo realizada após o período de maior circulação do vírus. <sup>3, 80</sup>

Um estudo brasileiro <sup>81</sup> analisou a situação vacinal da Influenza em diversos países e observou que as recomendações para a vacinação nos territórios seguiam em consonância com a localização hemisférica, dessa forma uma parcela significativa dos países apresentava vacinas com antígenos que não estavam de acordo com as cepas circulantes em seu país, portanto causando incompatibilidade e falhas vacinais, outros estudos também obtiveram conclusões semelhantes. <sup>69, 82, 81, 83</sup>

O estudo de Alonso, Viboud, Simonsen, Hirano, Daufenbach, Miller <sup>81</sup> assinala que mais da metade dos países do cinturão tropical lograria mais êxito na cobertura vacinal em relação a seus padrões epidêmicos seguindo a formulação de vacina desenvolvida para o hemisfério norte do planeta (clima temperado). Resultado este que contradiz os critérios que são utilizados atualmente para a determinação do calendário vacinal, reforçando o pensamento de outros estudiosos, de que a recomendação da vacina mais oportuna, não deve depender da localização hemisférica de um país, mas sim de informações epidemiológicas locais, de sistemas nacionais de vigilância da gripe ou de populações vizinhas. <sup>69, 79, 82, 83</sup>

O Brasil é um país de dimensões continentais, que abrange seis subtipos climáticos, necessitando de mais estudos que aprofundem o conhecimento sobre a dinâmica e distribuição da Influenza. A comparação dos aspectos sazonais de diferentes estados de um país tropical de grande dimensão que engloba tantas latitudes diferentes pode ajudar a compreender como acontece a interação entre a doença e o meio-ambiente, contribuindo para melhoria das estratégias de prevenção e controle. A realização de estudos analisando um único país, como é o caso do

Brasil, minimiza questões de diferenças nos procedimentos de coleta de dados, pois os casos são notificados em um único sistema. <sup>69</sup>

No Brasil os resultados do estudo de Almeida, Codeço e Luz <sup>69</sup> podem ser usados para justificar um reajuste na logística atual da vacinação contra influenza no país, identificando estados em que um cronograma antecipado seria oportuno e outros em que algum adiamento não seria prejudicial, o período de pico da atividade da Influenza tem diferença de mais de dois meses no território brasileiro, portanto os benefícios de um calendário de vacinação ajustado às diferentes regiões do país poderia trazer benefícios reais.

## **1.5 Justificativa**

Após a pandemia de 2009, a Influenza A(H1N1)pdm09 continuou a circular com um padrão sazonal. <sup>84</sup> No hemisfério norte, a temporada de influenza 2015-2016 foi causada predominantemente por influenza A(H1N1)pdm09. Nos EUA, o influenza A(H1N1)pdm09 foi o vírus predominante da temporada, o pico da temporada ocorreu na semana encerrada em 12 de março de 2016. <sup>55</sup> Na Europa, a influenza A(H1N1)pdm09 e influenza B linhagem Victoria foram as mais prevalentes ao longo da temporada de 2015-2016, sendo a influenza A(H1N1)pdm09 associada à maioria das casos, principalmente em pacientes de 15 a 64 anos. <sup>85</sup>

Durante a temporada de gripe de 2015-2016, 11 países ligados a Rede Global de Vigilância Hospitalar de Influenza em nove países (Rússia, República Tcheca, Turquia, França, China, Espanha, México, Índia e Brasil) participaram de um estudo epidemiológico de base hospitalar e de vigilância ativa prospectiva. A temporada de influenza 2015-2016 foi dominada pela linhagem A(H1N1)pdm09 e B/Victoria. <sup>86</sup>

A gripe sazonal do ano de 2016 foi especialmente grave no Brasil, registrando elevados números de notificação de casos de SRAG e óbitos, com predominância de influenza A(H1N1)pdm09. <sup>87</sup> O Estado de São Paulo (SP) se destacou com uma quantidade maior de registros, inclusive neste ano, em comparação com anos anteriores a sazonalidade de gripe iniciou mais cedo exatamente pela Região Metropolitana de SP, inclusive devido este incremento no número de casos a vacinação contra influenza foi antecipada para o início de abril, e mantida para o fim de abril, como era a programação inicial para o restante do Estado de SP e demais Unidades Federativas do país. <sup>88</sup>

Embora estejam documentados na literatura científica os fatores associados a desfechos adversos no curso da infecção pelo vírus influenza, os elementos clínicos são dinâmicos e variam no tempo, ao longo dos anos, em diferentes períodos epidêmicos.

O estudo parte da hipótese de que, em diferentes grupos etários, na presença de comorbidades e condições específicas, os diferentes padrões radiológicos, o uso precoce de terapia antirretroviral e a presença de vacinação são capazes de influenciar o desfecho na SRAG. O estudo trabalha com a hipótese de que os diferentes fatores influenciam de forma diferente nos distintos grupos etários, propondo uma análise segmentada por faixa de idade, estratificando os casos nos grupos de menores 1 ano, 1 a 17 anos, 18 a 40 anos, 41 a 65 anos e maiores de 65 anos. Ênfase especial é dada à influência da presença de vacinação contra influenza no desfecho fatal dos casos, visto que a efetividade da vacina tem variado nos diferentes estudos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Analisar os fatores associados ao óbito na epidemia por Influenza A(H1N1)pdm09 no ano de 2016, no Brasil.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Descrever o perfil etiológico viral dos casos de SRAG confirmados laboratorialmente em diferentes grupos etários, no Brasil, durante o ano de 2016.
- Descrever as taxas de letalidade geral da SRAG e específica da SRAG por influenza nos diferentes grupos etários.
- Verificar a associação, nas diferentes faixas etárias, entre a presença de vacinação contra influenza e a evolução para óbito dos casos de SRAG confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09.
- Verificar a associação, nas diferentes faixas etárias, da presença de comorbidades, com a evolução para óbito dos casos de SRAG confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09.
- Verificar a associação da presença de gravidez com a evolução para óbito dos casos de SRAG confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09.
- Verificar a associação, nas diferentes faixas etárias, entre a presença de tratamento específico com fosfato de oseltamivir e a evolução para óbito dos casos de SRAG confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09.
- Verificar a associação, nas diferentes faixas etárias, dos diferentes padrões radiográficos torácicos e a evolução para óbito dos casos de SRAG confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

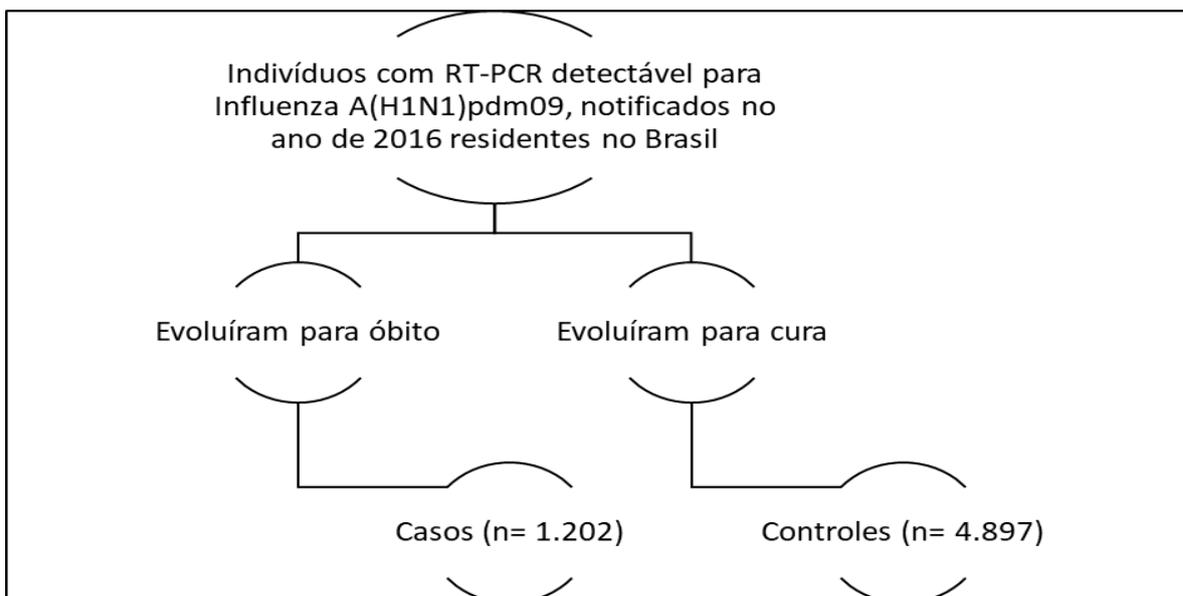
#### **3.1 Local de estudo**

O Brasil é o país mais extenso da América Latina, com área de 8.510.820, 623 km<sup>2</sup> e população de mais de 210 milhões de pessoas de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Atualmente é dividido administrativamente em cinco macrorregiões: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul; em 26 Estados e um Distrito Federal, com um total de 5.570 municípios.<sup>89</sup>

#### **3.2 Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo analítico do tipo caso-controle realizado a partir dos casos notificados de SRAG por Influenza A(H1N1)pdm09 confirmados laboratorialmente no Brasil durante o ano de 2016.

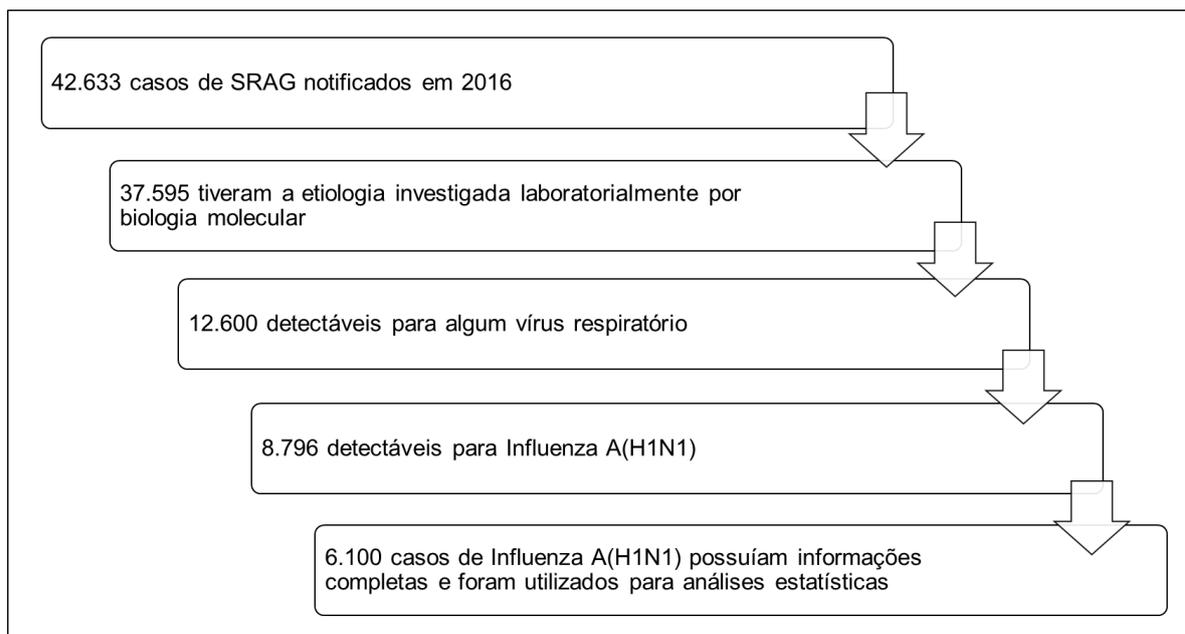
Foram considerados casos os indivíduos que tiveram RT-PCR detectável para Influenza A(H1N1)pdm09 e evoluíram para óbito, notificados no SINAN Influenza Web entre 01/01/2016 e 31/12/2016 residentes no Brasil. Os controles foram definidos como os indivíduos que tiveram RT-PCR detectável para Influenza A(H1N1)pdm09 e evoluíram para recuperação, notificados no SINAN Influenza Web entre 01/01/2016 e 31/12/2016 residentes no Brasil, representados no fluxograma abaixo.



**Fluxograma 1** - Critérios para definição dos grupos caso e controle no estudo. Brasil, 2016.

Foram incluídos no estudo todos os casos de SRAG notificados no SINAN Influenza Web no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2016 no Brasil. Foram excluídos do estudo: todos os casos de SRAG notificados no período que não tiveram a etiologia investigada laboratorialmente e os casos em que as informações nas fichas estivessem incompletas.

Havia informações completas sobre as diferentes comorbidades, vacinação, uso de fosfato de oseltamivir e padrão do raio-x de tórax em 6.100 casos de SRAG detectáveis para Influenza A(H1N1)pdm09 hospitalizados, dos quais 1.202 eram óbitos e 4.897 sobreviventes, sendo estes os casos utilizados para análise bivariada e multivariada.



**Fluxograma 2** - Critérios de inclusão e exclusão de casos de SRAG no estudo. Brasil, 2016.

### 3.3 Fonte de dados

As informações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais dos casos foram obtidas a partir da análise dos registros de notificações do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN Influenza Web.

A população do estudo compreendeu todos os casos notificados para SRAG no Brasil, registrados no SINAN Influenza Web no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2016. Foi utilizado o banco de dados do SINAN Influenza Web alimentado pelas fichas de investigação dos casos notificados de SRAG (Anexo A).

A ficha de notificação engloba diversos tipos de variáveis, e foram analisados os seguintes campos: Data da notificação; Data dos primeiros sintomas; Idade; Data de nascimento; Sexo; Gestação; Cor da pele; Escolaridade; Estado/cidade de residência; Estado/cidade de notificação; Zona rural ou urbana; Recebeu vacina contra gripe; Sinais e sintomas; Fatores de risco e comorbidades; Uso de antiviral; Raio-X de tórax; Foi internado em Unidade de terapia intensiva; Diagnóstico etiológico; Classificação final da SRAG e Evolução clínica.

### **3.4 Procedimentos metodológicos**

O MS encaminhou o banco de dados em duas etapas, os dados do período de 2013 a 2017 foram recebidos por CD-ROM pelos Correios, no mês de maio, os dados referentes a 2018 foram recebidos por e-mail no mês de janeiro. Considerando as características epidêmicas que o ano de 2016 demonstrou ele foi definido como o período do estudo.

Para a análise dos dados foi utilizado o programa Epi Info 2000. Foram calculados os Odds ratio (OR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, a significância estatística das associações foi avaliada pelo teste do qui-quadrado e teste de Fisher. Foram realizadas análises bivariadas e multivariadas, esta última por regressão logística, foi estabelecido um limite de significância estatística onde  $p < 0,05$ .

Considerando a evolução clínica dos indivíduos (recuperação ou óbito) como variável dependente, as variáveis independentes foram: vacinação contra influenza, o uso de oseltamivir durante a internação, gravidez, presença de comorbidades como: obesidade, diabetes mellitus, doenças neurológicas, doenças hepáticas, doenças renais, doenças cardíacas, doenças pulmonares e padrão de radiografia de tórax.

### **3.5 Aspectos éticos**

O presente estudo foi realizado a partir do banco de dados do SINAN Influenza Web, que foram disponibilizados pela Secretária de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde do Brasil, por meio de duas solicitações, respectivamente, 258200024822019-28 e 25820.009727/2019-48, embasadas na Lei 12.527/2011, de Acesso à Informação.<sup>90</sup>

A pesquisa não foi submetida ao Comitê de Ética, pois teve como fonte dados secundários, não havendo a possibilidade de identificação dos participantes da pesquisa. Ainda assim os pesquisadores garantem que o estudo foi realizado em consonância com as Resoluções do Ministério da Saúde: 466/2012 que regulamenta e dá diretrizes para pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, e 510/2016 que dispõe sobre as normas aplicáveis as pesquisas em Ciências Humanas e Sociais que envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de

informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana. <sup>91, 92</sup>

Os pesquisadores assinaram Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD), comprometendo-se com confidencialidade dos dados contidos no banco de dados utilizado (Apêndice A). A pesquisa dispensa Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pois não houve contato direto com seres humanos, utilizando fonte secundária do banco de dados.

O estudo oferece riscos mínimos, como perda do anonimato e confidencialidade dos dados, ressalta-se que no banco de dados recebido pelo MS não há identificação nominal, parental ou endereço completo, apenas município de residência. Os pesquisadores asseguram o anonimato, sigilo das informações dos dados coletados e garantem que os mesmos serão utilizados somente no presente estudo. Os pesquisadores responsáveis pela pesquisa se comprometem por meio da Declaração dos Pesquisadores e Termos de Sigilo, que somente os mesmos terão acesso aos dados confidenciais que possam identificar os indivíduos envolvidos (Apêndices B e C). Essa pesquisa traz o benefício de ser útil como embasamento científico para futuras ações de prevenção e planejamento da vigilância das SRAGs e Influenza no Brasil.

## 4 RESULTADOS

Dos 42.633 casos de SRAG notificados no Brasil no ano de 2016, 37.595 (82,2%) tiveram a etiologia investigada em laboratório e 12.600 (33,5%) foram detectáveis para algum vírus respiratório. Entre os casos de SRAG, 39.892 possuíam informações sobre o desfecho final, com relato de óbito em 7.546 (18,9%) casos (Fluxograma 3).

A Influenza A(H1N1)pdm09 foi o agente etiológico mais frequentemente identificado ( $n = 8.796$  [23,4%]), destes 2.017 (22,9%) evoluíram para óbito. A Influenza B foi detectada em 554 (1,5%), com letalidade estimada em 13,9%. Cepas de Influenza H3N2 foram registrados em 63 (0,17%) casos de SRAG e 10 óbitos durante a temporada de influenza de 2016.

Dentre os outros vírus respiratórios identificados, o vírus sincicial respiratório (VSR) foi o mais frequente, detectado em 2.167 pessoas (5,8%), os pacientes confirmados para VSR, em sua maioria, eram bebês, crianças e adolescentes, os vírus parainfluenza 1, 2 e 3 foram detectados em 107 (0,3%), 48 (0,13 %) e 232 (0,6%) casos de SRAG, respectivamente. As taxas de letalidade para outros vírus respiratórios foram: 3,9% (80 / 2.038) para VSR, 5,8% (6/103) para parainfluenza 1, 6,4% (3/47) para parainfluenza 2 e 11,4% (26/228) para parainfluenza 3.

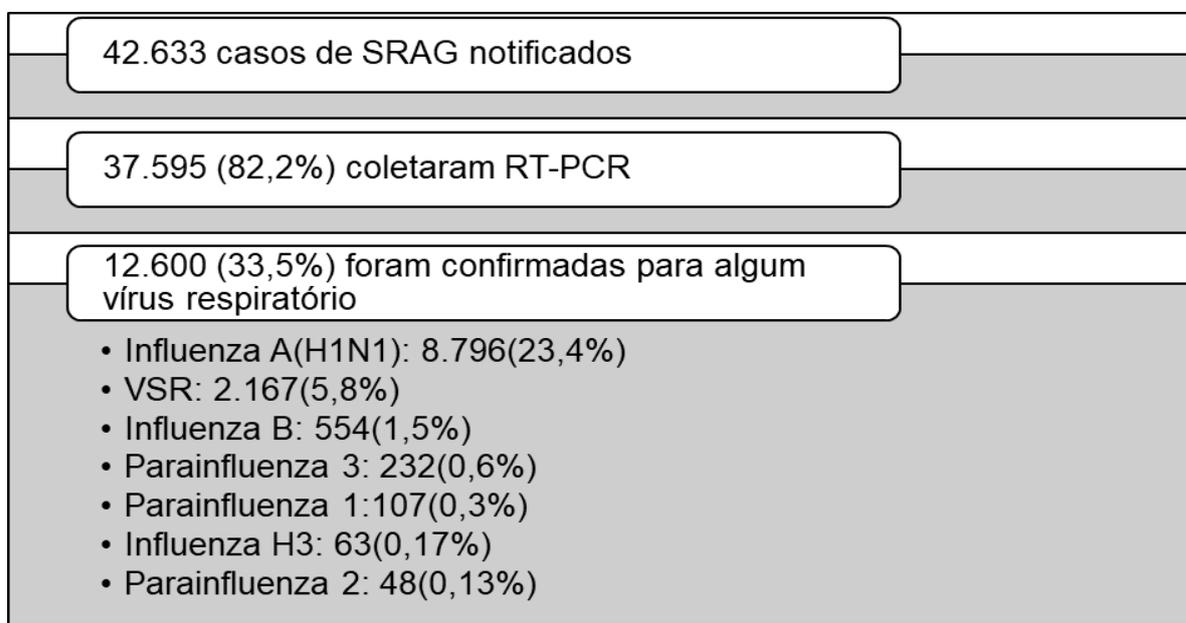
A distribuição etiológica, bem como as taxas de letalidade por faixa etária são apresentadas na figura 2. Entre os pacientes hospitalizados com SRAG de qualquer etiologia, as taxas de letalidade foram maiores nas faixas etárias mais altas, atingindo 17,3%, 33,5% e 39,5% nos pacientes de 17 a 40 anos, 41 a 65 e > 65 anos, respectivamente. Em relação aos pacientes internados confirmados laboratorialmente para influenza A(H1N1)pdm09, as taxas de letalidade foram de 14,2%, 35,2% e 32,5% nessas faixas etárias citadas, respectivamente.

Entre as pessoas com mais de 40 anos, assim como os lactentes, a presença da vacinação contra influenza representou um fator de proteção significativo, nos modelos bi e multivariado. No modelo multivariado, a presença da vacina contra influenza produziu uma redução de 67% na mortalidade de pacientes de 40 a 65 anos e uma redução de 73% em lactentes (tabelas 1 e 9).

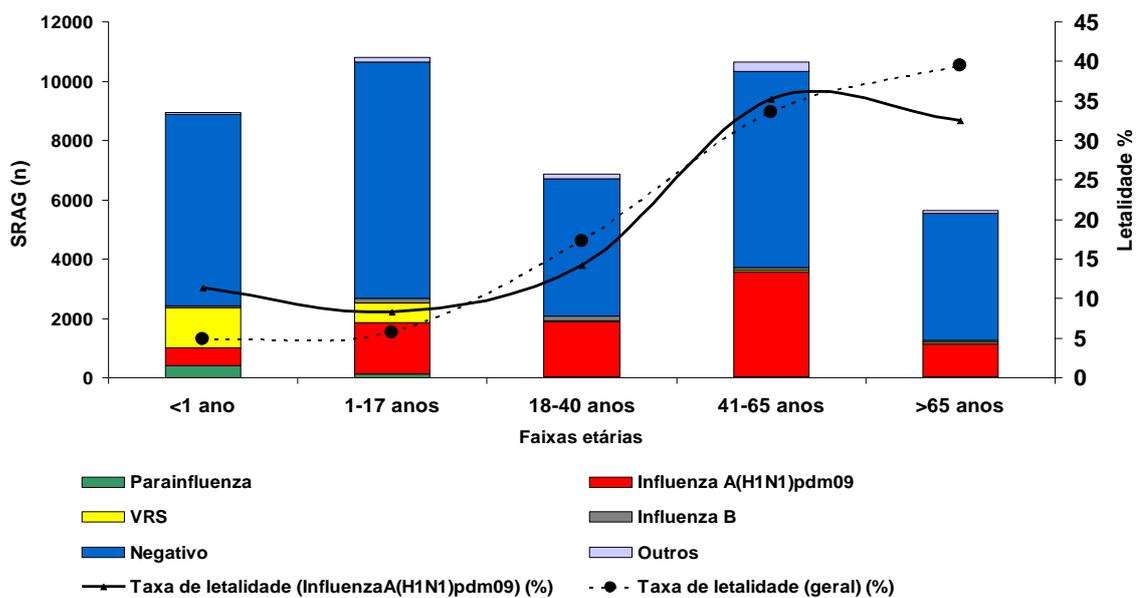
A presença de obesidade, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares foram associadas a uma mortalidade significativamente maior em adultos jovens (18 a 40 anos) e em indivíduos com 41 a 65 anos (tabelas 4, 5 e 9). Em pacientes com

mais de 65 anos, as doenças respiratórias pré-existentes foram importantes preditores de óbito nos modelos bi e multivariados (tabelas 6 e 9). A doença renal demonstrou significância estatística na faixa etária dos maiores de 65 anos no modelo bivariado. A associação da gestação e uma maior probabilidade de desfecho desfavorável, encontrou associação significativa a partir de uma análise bivariada (tabela 4).

O uso de oseltamivir durante a internação foi associado a uma taxa de mortalidade um pouco menor, mas sem significância estatística (tabelas 7 e 9). O padrão radiográfico de tórax esteve fortemente associado à mortalidade, com taxas bem maiores em pacientes que apresentaram consolidação, infiltrado intersticial ou padrão misto durante a internação (tabelas 8 e 9).



**Fluxograma 3** – Casos de SRAG notificados, agentes etiológicos e sua distribuição. Brasil, 2016.



**Figura 2** - Agentes etiológicos e letalidade de casos notificados de SRAG segundo a faixa etária. Brasil, 2016.

**Tabela 1 – Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 segundo status vacinal e faixa etária no Brasil, em 2016.**

	< 1 ano			1 – 17 anos			18 – 40 anos			41 – 65 anos			> 65 anos		
	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p
<b>Vacina</b>															
Sim	3/68 (4,4%)	0,30 (0,09-1,01)	0,025	14/304 (4,6%)	0,59 (0,33-1,07)	0,050	8/176 (4,5%)	0,33 (0,16-0,69)	<0,001	38/265 (14,3%)	0,35 (0,24-0,50)	<0,001	150/451 (33,3%)	0,62 (0,43-0,88)	0,005
Não	50/583 (13,1%)	1		67/894 (7,5%)	1		159/1278 (12,4%)	1		656/2040 (32,2%)	1		57/241 (23,7%)	1	

Fonte: Dados da pesquisa, extraídos a partir do banco de dados do SINAN Web Influenza, cedido pela SVS-MS.

**Tabela 2 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 conforme presença de comorbidades em menores de 1 ano no Brasil, em 2016.**

	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p
<b>Doença respiratória</b>			
Sim	8/42 (19%)	1,90 (0,82 – 4,36)	0,102
Não	45/409 (11%)		
<b>Doença cardiovascular</b>			
Sim	5/18 (27,8%)	3,08 (1,05 – 9,03)	0,048
Não	48/433 (11,1%)	1	
<b>Doença neurológica</b>			
Sim	2/12 (16,7%)	1,51 (0,32 – 7,14)	0,421
Não	51/439 (11,6%)	1	

Fonte: Dados da pesquisa, extraídos a partir do banco de dados do SINAN Web Influenza, cedido pela SVS-MS.

**Tabela 3 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 conforme presença de comorbidades na faixa etária entre 1 e 17 anos no Brasil, em 2016.**

	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p
<b>Obesidade</b>			
Sim	2/7 (28,6%)	5,63 (1,07-29,4)	0,075
Não	79/1191 (6,6%)	1	
<b>Diabetes mellitus</b>			
Sim	2/7 (28,6%)	5,63 (1,07-29,4)	0,075
Não	79/1191 (6,6%)	1	
<b>Doença respiratória</b>			
Sim	14/209 (6,7%)	0,98 (0,54–1,79)	0,555
Não	67/989 (6,8%)	1	
<b>Doença cardiovascular</b>			
Sim	2/23 (8,7%)	1,32 (0,30–5,73)	0,468
Não	79/1175 (6,7%)	1	
<b>Doença renal</b>			
Sim	2/9 (22,2%)	4,01 (0,82–19,64)	0,119
Não	79/1189 (6,6%)	1	
<b>Doença neurológica</b>			
Sim	22/82 (26,8%)	6,56 (3,77–11,43)	<0,001
Não	59/1116 (3,3%)	1	

Fonte: Dados da pesquisa, extraídos a partir do banco de dados do SINAN Web Influenza, cedido pela SVS-MS.

**Tabela 4 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 conforme presença de comorbidades e condições clínicas na faixa etária entre 18 e 40 anos no Brasil, em 2016.**

	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p
<b>Obesidade</b>			
Sim	29/98 (29,6%)	3,70 (2,32-5,92)	<0,001
Não	138/1356 (10,2%)	1	
<b>Diabetes mellitus</b>			
Sim	16/49 (32,7%)	4,02 (2,16 – 7,48)	<0,001
Não	151/1405 (10,7%)	1	
<b>Doença respiratória</b>			
Sim	12/112 (10,7%)	0,91 (0,49 – 1,71)	0,468
Não	155/1342 (11,5%)	1	
<b>Doença cardiovascular</b>			
Sim	17/55 (30,9%)	3,72 (2,05-6,76)	<0,001
Não	150/1399 (10,7%)	1	
<b>Doença renal</b>			
Sim	9/27 (33,3%)	4,01 (1,77 – 9,09)	0,002
Não	158/1427 (11,1%)	1	
<b>Doença neurológica</b>			
Sim	7/33 (21,2%)	2,12 (0,90 – 4,96)	0,074
Não	160/1421 (11,3%)	1	
<b>Gestação</b>			
Sim	68/32 (10,8%)	2,13 (1,13 – 4,01)	0,016
Não	12/224 (5,4%)	1	

Fonte: Dados da pesquisa, extraídos a partir do banco de dados do SINAN Web Influenza, cedido pela SVS-MS.

**Tabela 5 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 conforme presença de comorbidades na faixa etária entre 41 e 65 anos no Brasil, em 2016.**

	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p
<b>Obesidade</b>			
Sim	94/228 (41,2%)	1,72 (1,30-2,28)	<0,001
Não	600/2077 (28,9%)	1	
<b>Diabetes mellitus</b>			
Sim	137/352 (38,9%)	1,59 (1,26 – 2,02)	<0,001
Não	557/1953 (28,5%)	1	
<b>Doença respiratória</b>			
Sim	597/1987 (30%)	1,02 (0,79-1,32)	0,457
Não	97/318 (30,5%)	1	
<b>Doença cardiovascular</b>			
Sim	140/411 (34,1%)	1,24 (0,99 – 1,56)	0,031
Não	554/1849 (29,3%)	1	
<b>Doença renal</b>			
Sim	36/95 (37,9%)	1,43 (0,94 – 2,20)	0,059
Não	658/2210 (29,8%)	1	
<b>Doença neurológica</b>			
Sim	26/64 (40,6%)	1,61 (0,97 – 2,67)	0,045
Não	668/2241 (29,8%)	1	

Fonte: Dados da pesquisa, extraídos a partir do banco de dados do SINAN Web Influenza, cedido pela SVS-MS.

**Tabela 6 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 conforme presença de comorbidades em maiores de 65 anos no Brasil, em 2016.**

	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p
<b>Obesidade</b>			
Sim	15/52 (28,8%)	0,94 (0,50-1,76)	0,500
Não	192/640 (30%)	1	
<b>Diabetes mellitus</b>			
Sim	155/538 (28,8%)	1,26 (0,85 – 1,84)	0,139
Não	52/154 (33,8%)	1	
<b>Doença respiratória</b>			
Sim	76/199 (38,2%)	1,70 (1,20 – 2,42)	0,002
Não	131/493 (26,6%)	1	
<b>Doença cardiovascular</b>			
Sim	89/283 (31,4%)	1,13 (0,81 – 1,57)	0,257
Não	118/409 (28,9%)	1	
<b>Doença renal</b>			
Sim	17/37 (45,9%)	2,08 (1,06 – 4,05)	0,025
Não	190/655 (29%)	1	
<b>Doença neurológica</b>			
Sim	13/45 (28,9%)	0,94 (0,48 – 1,84)	0,513
Não	194/647 (30%)	1	

Fonte: Dados da pesquisa, extraídos a partir do banco de dados do SINAN Web Influenza, cedido pela SVS-MS.

**Tabela 7 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 segundo uso de oseltamivir e faixa etária no Brasil, em 2016.**

Faixas etárias	< 1 ano			1 – 17 anos			18 – 40 anos			41 – 65 anos			> 65 anos		
	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p	N (%)	OR (95% IC)	Valor de p
<b>Oseltamivir</b>															
<b>Sim</b>	15/118 (12,7%)	0,88 (0,46 – 1,67)	0,409	18/237 (7,7%)	0,83 (0,48 – 1,44)	0,306	27/206 (13,1%)	0,84 (0,53 – 1,30)	0,247	113/341 (33,1%)	0,84 (0,66 – 1,08)	0,104	35/111 (31,5%)	0,91 (0,58 – 1,41)	0,381
<b>Não</b>	38/333 (11,4%)	1		63/964 (6,5%)	1		140/1248 (11,2%)	1		581/1964 (29,6%)	1		172/581 (29,6%)	1	

Fonte: Dados da pesquisa, extraídos a partir do banco de dados do SINAN Web Influenza, cedido pela SVS-MS.

**Tabela 8 - Letalidade por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 conforme padrão radiográfico de tórax segundo faixa etária no Brasil, em 2016.**

<b>&gt; 1 ano</b>			
	<b>N (%)</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>Valor de p</b>
Normal	1/59 (1,7%)	1	
Consolidação	22/205 (10,7%)	6,97 (0,91 – 52,86)	0,018
Opacidades intersticiais	11/43 (26,6%)	19,9 (2,46 – 161,5)	<0,001
Padrão misto	6/30 (20%)	14,5 (1,65 – 126,9)	0,005
<b>1-17 anos</b>			
	<b>N (%)</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>Valor de p</b>
Normal	2/193 (1%)		
Consolidação	43/543 (7,9%)	8,21 (1,97 – 34,23)	<0,001
Opacidades intersticiais	9/105 (8,6%)	8,95 (1,89 – 42,25)	0,002
Padrão misto	9/60 (15%)	16,8 (3,5 – 80,4)	<0,001
<b>18- 40 anos</b>			
	<b>N (%)</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>Valor de p</b>
Normal	7/291 (2,4%)		
Consolidação	90/608 (14,8%)	7,04 (3,22 – 15,41)	<0,001
Opacidades intersticiais	12/79 (15,2%)	7,26 (2,75 – 19,15)	<0,001
Padrão misto	24/65 (36,9%)	23,7 (9,6 – 58,6)	<0,001
<b>41-65</b>			
	<b>N (%)</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>Valor de p</b>
Normal	22/289 (7,6%)		
Consolidação	390/1162 (33,6%)	6,13 (3,90 – 9,62)	<0,001
Opacidades intersticiais	76/180 (42,2%)	8,86 (5,24 – 15)	<0,001
Padrão misto	73/144 (50,7%)	12,5 (7,24 – 21,49)	<0,001
<b>&lt; 65 anos</b>			
	<b>N (%)</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>Valor de p</b>
Normal	9/82 (11%)		
Consolidação	98/323 (30,3%)	3,53 (1,69 – 7,34)	<0,001
Opacidades intersticiais	25/58 (42,1%)	6,14 (2,58 – 14,6)	<0,001
Padrão misto	26/54 (48,1%)	7,5 (3,1 – 18)	<0,001

Fonte: Dados da pesquisa, extraídos a partir do banco de dados do SINAN Web Influenza, cedido pela SVS-MS.

**Tabela 9 - Fatores associados ao óbito por SRAG em casos confirmados de Influenza A(H1N1)pdm09 segundo faixa etária no Brasil, em 2016.**

<b>&gt; 1 ano</b>		
	<b>OR ajustada (95% IC)</b>	<b>Valor de p</b>
Vacinados	0,27 (0,08-0,91)	0,034
Doença respiratória	1,70 (0,68-4,24)	0,258
Doença cardiovascular	2,23 (0,72-6,89)	0,165
Doença neurológica	0,92 (0,17-4,82)	0,919
Consolidação	6,28 (0,82-47,88)	0,076
Opacidades intersticiais	20,60 (2,51-169,14)	0,005
Padrão misto	13,31 (1,48-119,27)	0,021
Uso de oseltamivir	0,92 (0,46-1,87)	0,827
<b>1 - 17 anos</b>		
	<b>OR ajustada (95% IC)</b>	<b>Valor de p</b>
Vacinados	0,55 (0,29 – 1,04)	0,066
Obesidade	7,23 (1,20 – 43,69)	0,031
Diabetes mellitus	8,51 (1,53 – 47,39)	0,015
Doença respiratória	0,72 (0,38 – 1,36)	0,310
Doença cardiovascular	0,70 (0,15 – 3,37)	0,658
Doença renal	3,74 (0,42 – 33,41)	0,238
Doença neurológica	6,53 (3,55 – 12,04)	>0,001
Consolidação	7,95 (1,88 – 33,60)	0,005
Opacidades intersticiais	6,56 (1,34 – 32,10)	0,020
Padrão misto	15,17 (3,07 – 75,03)	0,001
Uso de oseltamivir	0,79 (0,44 – 1,42)	0,429
<b>18-40 anos</b>		
	<b>OR ajustada (95% IC)</b>	<b>Valor de p</b>
Vacinados	0,84 (0,43 – 1,64)	0,603
Obesidade	2,79 (1,62 – 4,79)	>0,001
Diabetes mellitus	2,75 (1,31- 5,80)	0,008
Doença respiratória	4,31 (1,72 – 10,84)	0,002
Doença cardiovascular	2,90 (1,40 – 6,01)	0,004
Doença renal	1,52 (0,38 – 6,08)	0,558
Doença neurológica	1,77 (0,70 – 4,43)	0,226
Consolidação	6,44 (2,92- 14,22)	>0,001

<b>Opacidades intersticiais</b>	7,04 (2,61 – 19,01)	>0,001
<b>Padrão misto</b>	23,99 (9,52 – 60,50)	>0,001
<b>Uso de oseltamivir</b>	0,72 (0,44 – 1,17)	0,181
<b>41-65 anos</b>		
	<b>OR ajustada (95% IC)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Vacinados</b>	0,33 (0,22 – 0,48)	>0,001
<b>Obesidade</b>	1,50 (1,11 – 2,02)	0,008
<b>Diabetes mellitus</b>	1,51 (1,16 – 1,97)	0,002
<b>Doença respiratória</b>	1,06 (0,81 – 1,40)	0,668
<b>Doença cardiovascular</b>	1,09 (0,85 – 1,40)	0,491
<b>Doença renal</b>	1,26 (0,79 – 2,00)	0,335
<b>Doença neurológica</b>	1,86 (1,07 – 3,24)	0,029
<b>Consolidação</b>	5,98 (3,80 – 9,43)	>0,001
<b>Opacidades intersticiais</b>	8,19 (4,81 – 13,93)	>0,001
<b>Padrão misto</b>	12,01 (6,93 – 20,83)	>0,001
<b>Uso de oseltamivir</b>	0,82 (0,63 – 1,07)	0,144
<b>&lt; 65 anos</b>		
	<b>OR ajustada (95% IC)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Vacinados</b>	0,62 (0,43-0,90)	0,013
<b>Obesidade</b>	0,86 (0,44-1,69)	0,662
<b>Diabetes mellitus</b>	1,37 (0,90-2,09)	0,141
<b>Doença respiratória</b>	1,71 (1,18-2,47)	0,005
<b>Doença cardiovascular</b>	1,14 (0,80-1,64)	0,467
<b>Doença renal</b>	1,99 (1,00-3,99)	0,051
<b>Doença neurológica</b>	1,02 (0,50-2,07)	0,955
<b>Consolidação</b>	3,25 (1,55-6,82)	0,002
<b>Opacidades intersticiais</b>	5,57 (2,32-13,38)	>0,001
<b>Padrão misto</b>	7,28 (3,00-17,65)	>0,001
<b>Uso de oseltamivir</b>	0,94 (0,59-1,50)	0,796

Fonte: Dados da pesquisa, extraídos a partir do banco de dados do SINAN Web Influenza, cedido pela SVS-MS

## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo foi observado que as comorbidades e condições analisadas foram associadas a uma maior letalidade por Influenza A(H1N1)pdm09 em todos os grupos etários, e que a vacina se comportou como um importante fator de proteção diminuindo a chance de óbito nos casos internados por influenza.

A Influenza A(H1N1)pdm09 foi o agente etiológico mais frequentemente identificado dentre os casos de SRAG registrados durante a temporada de influenza de 2016. O H1N1 também foi o mais prevalente em outros estudos realizados na Holanda e nos Estados Unidos da América nessa mesma temporada.<sup>93, 94</sup> No estudo de Beumer, Koch, van Beuningen, OudeLashof, van de Veerdonk, Kolwijck, *et al.*<sup>93</sup> foi encontrado que os pacientes com influenza tipo A foram admitidos com mais frequência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do que os pacientes com subtipo B, provavelmente devido ao H1N1 ser o subtipo circulante mais prevalente na temporada de 2016, estando o H1N1 associado a um curso de doença mais grave e taxas de mortalidade mais altas; em nossa pesquisa a letalidade por Influenza A(H1N1)pdm09 foi alta, superando inclusive a letalidade geral para SRAG nas faixas etárias de < de 1 ano, 1 - 17 anos e 41 - 65 anos.

Para a sazonalidade de 2016 o segundo vírus respiratório que teve maior importância epidemiológica foi o VSR. Esse estudo encontrou que nos menores de um ano o VSR, foi mais frequente que o Influenza A(H1N1)pdm09, e que na faixa etária de 1-17 anos o VSR também foi detectado, mas em menor frequência do que o Influenza A(H1N1)pdm09. O VSR é a causa mais comum de hospitalização em crianças menores de cinco anos por infecção do trato respiratório inferior em todo o mundo, especialmente entre os lactentes, assim como no presente estudo.<sup>95, 96, 97, 98</sup> O quadro clínico em geral é leve, mas tem potencial para causar agravamento e óbito, principalmente na presença de fatores de risco.<sup>99, 100</sup>

A infecção pelo VSR é altamente transmissível, e segundo Panozzo, Stockman, Curns, Anderson<sup>101</sup> aproximadamente 75% das crianças sofrem com a infecção no primeiro ano de vida e praticamente todas no segundo. Apesar de ter importância majoritária nos menores de cinco anos, alguns estudos evidenciaram que nos últimos anos, o VSR também tem impactado a população adulta, desencadeando quadros de insuficiência respiratória, hospitalizações prolongadas e

alta mortalidade.<sup>102, 103, 104</sup>, nesse estudo não houve casos detectáveis para VSR na faixa etária a partir de 18 anos.

A taxa geral de mortalidade foi alta, especialmente em pacientes com mais de 40 anos de idade; nos maiores de 65 anos, a taxa de letalidade geral dos casos de SRAG foi cerca de 40%. Um estudo realizado na Alemanha também foi observado que os desfechos fatais foram especialmente mais elevados na faixa etária de 60 anos ou mais nos casos de SRAG no país.<sup>105</sup>

Nos casos confirmados para influenza A(H1N1)pdm09 ora estudados, as mortes foram observadas em todas as faixas etárias, incluindo crianças e adolescentes. Em bebês menores de 1 ano a letalidade foi baixa, a maioria dos óbitos, no entanto, ocorreu em pacientes com mais de 65 anos. Uma meta-análise realizada em 2017 concluiu que em países de baixa e média renda crianças menores eram mais propensas a desfechos graves, mesmo em épocas de pandemia, contudo, tanto em países de baixa e média quanto em países de alta renda, crianças tinham menor propensão a evoluírem para um quadro grave ou morrerem do que adultos jovens e adultos mais velhos. Quando comparados adultos jovens e idosos, os últimos tem maior risco de desfecho desfavorável, independentemente da renda e de estado de pandemia ou não.<sup>106</sup>

A elevação diretamente proporcional a idade, da taxa de letalidade na SRAG por Influenza A(H1N1)pdm09, pode estar associada aos grupos prioritários compreendidos nas campanhas de vacinação, visto que menores de cinco anos e maiores de 60 anos são incluídos no grupo prioritário para vacinação, mas adultos jovens não são contemplados, demonstrando a importância da vacinação contra gripe e inclusive a possibilidade de inclusão de outros grupos.

Com relação ao grupo de maiores de 60 anos, apesar de ter ultrapassado a meta de 80% de cobertura vacinal nos anos de 2015 e 2016, (atingindo 89,08% e 97,08%, respectivamente), ainda concentra a maioria dos óbitos.<sup>34, 72, 73</sup> Idosos possuem mais risco de agravamento, o que pode estar relacionado a uma maior frequência de comorbidades pré-existentes e a uma menor resposta imunológica à vacinação. A importância da idade avançada na letalidade por influenza foi evidenciada em outros estudos realizados em diversos países como na Catalunha, no México e nos Estados Unidos da América.<sup>107, 108, 109</sup>

A população mais idosa tem imunidade preexistente contra influenza, contudo, tanto as respostas imunes inatas quanto as adaptativas nessa população são afetadas pelo envelhecimento imunológico, a imunosenescência. Acredita-se

que esse fator esteja diretamente ligado a alta morbidade e mortalidade em adultos idosos após a infecção pelo vírus da influenza. Para se compreender essa indução ineficiente de anticorpos específicos para influenza na população idosa, são necessários mais estudos sobre as interações entre o hospedeiro e a vacina ou o vírus da influenza para orientar a produção de imunobiológicos capazes de induzir uma boa resposta imunológica em populações específicas, como os idosos.<sup>110, 111, 112</sup>

Em relação aos fatores associados ao óbito, foi demonstrado o efeito protetor da vacina contra influenza. A vacinação contra a gripe nos 12 meses anteriores a SRAG foi associada a uma menor letalidade, principalmente entre bebês menores de 1 ano e pacientes entre 18 e 40 anos, a taxa de letalidade foi cerca de três vezes superior nos pacientes não vacinados dos grupos citados, nas faixas etárias de 41 a 65 anos e nos maiores de 65 anos também foi observada diferença significativa.

No México, foi demonstrado que as mortes por influenza em indivíduos vacinados representaram um baixo percentual em relação ao total de mortes.<sup>113</sup> No Brasil, a vacinação contra influenza foi um fator relacionado à sobrevivência entre pacientes hospitalizados.<sup>114</sup> Nos EUA, a vacinação contra influenza preveniu desfechos graves em adultos.<sup>115</sup> Na França, a ausência de vacinação foi um fator de risco para admissão em unidades de terapia intensiva.<sup>116</sup> Assim, embora a eficácia das vacinas contra gripe seja moderada contra Influenza A(H1N1)pdm09, há fortes evidências de que as vacinas reduzem significativamente o risco de desfechos graves em pacientes hospitalizados com SRAG, de modo que a vacinação deve ser incentivada e sua cobertura aumentada.<sup>89</sup>

Um estudo realizado em 496 municípios gaúchos identificou que naqueles que atingiram a meta de cobertura vacinal de influenza a taxa de mortalidade por doenças do trato respiratório foi significativamente menor, ainda nesse estudo foi possível identificar que 1% de aumento da cobertura vacinal representa 0,1% na redução da taxa de hospitalização.<sup>117</sup>

Pesquisa realizada no Estado de São Paulo, investigou a relação entre a mortalidade por doenças respiratórias entre os anos de 1980 e 2000 e a implantação das campanhas de vacinação contra gripe, e identificou uma queda na mortalidade nos anos de 1999 e 2000, após a implantação da campanha.<sup>118</sup> Um dado peculiar com relação à Região Sudeste é que, apesar de estar entre as menores taxas de morbidade apresenta a taxa mais alta de mortalidade, o que pode ter relação com

outros fatores como: resolutividade do sistema de saúde e perfil dos idosos da região, sendo necessários estudos posteriores. <sup>119</sup>

O presente estudo demonstra a forte influência das comorbidades na progressão da SRAG. Assim, em adultos jovens de 18 a 40 anos, o óbito foi associado à presença de obesidade, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares. Essa associação também foi observada em pessoas com idade entre 41 e 65 anos. Observou-se que, nos idosos com mais de 65 anos, as doenças respiratórias crônicas foram a comorbidade mais associada ao óbito. A influência das comorbidades na evolução clínica de pacientes hospitalizados com SRAG associada à influenza foi demonstrada em outros estudos. <sup>109, 116, 120</sup>

Neste estudo, a obesidade demonstrou-se como um fator associado à maior probabilidade de morrer, nas faixas etária de 18-40 e de 41 a 65 anos, ou seja, fora do grupo de idosos, sendo que na faixa etária de 18-40 anos a presença de obesidade aumenta a taxa de letalidade em cerca de três vezes. Estudos relatam que animais e humanos obesos são significativamente mais suscetíveis à influenza grave, com maior lesão pulmonar e replicação viral sustentada, indicativo de falhas na imunidade do hospedeiro e patogênese viral potencialmente aumentada. Os mecanismos relacionados à obesidade e suscetibilidade são provavelmente multifatoriais, incluindo aumento da inflamação e diminuição da cicatrização de feridas em indivíduos obesos, ademais, a obesidade atenua algumas características da imunidade adaptativa que podem atrasar a eliminação viral ou aumentar a suscetibilidade à infecção inicial. <sup>121, 122, 123, 124</sup>

No estudo realizado por Coleman, Fadel, Fitzpatrick, Thomas <sup>106</sup> os adultos estavam mais propensos a um agravamento do quadro clínico se tivessem diabetes ou uma condição hematológica, fossem obesos ou tivessem doença hepática. No estudo de Beumer, Koch, van Beuningen, OudeLashof, van de Veerdonk, Kolwijck, *et al.* <sup>93</sup> os pacientes que mais evoluíram para óbito eram mais frequentemente acometidos por diabetes mellitus.

Foi demonstrado que o diabetes mellitus e as doenças cardiovasculares crônicas, como a hipertensão arterial, assim como a obesidade já citada, aumentam a probabilidade de óbito nas faixas etárias de 18-40 e 41-65 anos de idade. Um estudo que avaliou casos confirmados de influenza na temporada de 2010-2011, encontrou que a maioria (85,5%) dos adultos tinha condições médicas subjacentes identificadas, as mais frequentes foram doença cardiovascular crônica (37,6%), doença metabólica crônica (36%), doença pulmonar crônica (24%) e asma (20%), a

análise dos pesquisadores concluiu que as condições médicas subjacentes aumentaram a gravidade da infecção viral.<sup>120</sup>

No estudo de Felinto, Escosteguy e Medronho<sup>27</sup> com relação às comorbidades, também houve associação significativa com uma maior taxa de letalidade e a presença de cardiopatia crônica, doença metabólica, tabagismo e imunodepressão. Na pesquisa Campbell, Rodin, Kropp, Mao, Hong, Vachon, *et al.*<sup>125</sup> 48,2% dos pacientes tinham um ou mais fatores de risco prévios a SRAG, e esta característica foi associada a um risco elevado de desfecho grave, principalmente entre os pacientes diabéticos e os que possuíam doença cardíaca pré-existente, seguido por aqueles com imunossupressão.

Em um estudo realizado na Califórnia observou-se que 40% (215/531) dos casos graves ou fatais tinham alguma doença metabólica crônica, principalmente diabetes mellitus e doença renal. No presente estudo a doença renal aumentou a chance de desfecho fatal nos maiores de 65 anos.<sup>126</sup> A doença pulmonar crônica, incluindo a asma, foi a condição clínica mais comum e também foi associada a um risco elevado de morte.<sup>125</sup> Nesse estudo as doenças respiratórias crônicas exercem seu efeito especialmente na faixa etária acima de 65 anos, a presença de agravos respiratórios crônicos, como enfisema e bronquite crônica, aumentam em cerca de 50% a probabilidade de óbito.

Em relação a associação da gestação e uma maior probabilidade de desfecho desfavorável, foi realizada uma análise bivariada e este estudo detectou que o período gestacional estava associado a uma chance maior de óbito, a letalidade no grupo das gestantes foi significativamente maior em comparação ao grupo de não gestantes. Em um estudo realizado em 2016 com dados secundários, foi observado que nos casos confirmados para influenza pandêmica, ocorreu um discreto aumento na letalidade entre as gestantes (6,88%) quando comparadas com a população geral (4,04%), este pode ser um achado importante por demonstrar maior gravidade da infecção nas grávidas.<sup>36</sup> Um estudo de amplitude global, observou que o risco de necessitar de internação era maior entre as mulheres grávidas em comparação com as não grávidas.<sup>86</sup>

O presente estudo não detectou um papel significativo na prevenção da morte atribuível ao tratamento antiviral com oseltamivir, no entanto, não foi possível incluir na análise o tempo de início da terapia antiviral durante o curso da hospitalização, esse achado não corrobora com os resultados da maioria dos estudos. Um estudo brasileiro realizado em um hospital universitário demonstrou

que o fosfato de oseltamivir iniciado após as primeiras 48 horas da data de início dos sintomas, foi um preditor de morte.<sup>114</sup> A eficácia da terapia antiviral na prevenção de formas graves da doença foi demonstrada nos EUA, Catalunha e França.<sup>116, 120, 127</sup>

Estudos encontraram evidências que quando o oseltamivir foi introduzido precocemente nas gestantes, ou seja, até 48 h do início dos sintomas, ele se tornou um fator de proteção.<sup>128, 129</sup> Estudos observacionais relataram que o tratamento antiviral de pacientes adultos com influenza em estado crítico com um inibidor da neuraminidase está associado a benefícios de sobrevivência e reduz as chances de gravidade, uma vez que o início precoce do tratamento antiviral está associado ao maior benefício clínico. A dose padrão de fosfato de oseltamivir (75 mg duas vezes ao dia em adultos) para administração entérica é recomendada o mais rápido possível, pois é bem absorvido em pacientes criticamente enfermos.<sup>120, 130</sup>

Em relação à radiografia de tórax, observou-se que as alterações indicativas de envolvimento pulmonar na SRAG, seja de padrão intersticial ou de consolidação, foram fortes preditores de mortalidade, em todos os grupos etários. Os dados demonstram a necessidade de realização de exames de imagem em pacientes atendidos com síndrome gripal em ambulatório e emergência e a necessidade de internação de pacientes com alterações radiográficas, conforme demonstrado por outros autores.<sup>131</sup>

Um estudo realizado em 2009 no Rio de Janeiro-Brasil, demonstrou que o óbito estava associado à baixa escolaridade, comorbidades, radiografia de tórax com padrão de infiltrado intersticial, consolidação ou misto; confirmação laboratorial para influenza A(H1N1)pdm09 e estado de vacinação desconhecido. Quanto à radiografia de tórax, 10,6% dos casos que tiveram alguma complicação observada foram a óbito, e os padrões associados às maiores letalidades foram a consolidação e o padrão misto.<sup>27</sup>

Diante do cenário avaliado, este estudo aponta para a necessidade de ampliar a cobertura vacinal, buscando atingir as faixas etárias mais propensas à gravidade e pessoas com condições clínicas como gestação, obesidade, diabetes, doenças renais, doenças cardiovasculares e respiratórias anteriores. Quanto ao uso de fosfato de oseltamivir mais estudos devem ser realizados com o intuito de demonstrar a importância desse antiviral nos casos de SRAG causada por Influenza A(H1N1)pdm09.

O sistema de saúde deve estar atento para a maior chance de piora do quadro clínico nesse grupo de pacientes, principalmente aqueles que apresentam

alterações radiográficas compatíveis com pneumonia e os não vacinados. Esse estudo teve a limitação de trabalhar com dados secundários, que por vezes podem apresentar lacunas de preenchimento, além dos casos avaliados terem sido notificados durante o período de apenas um ano.

A vigilância contínua de todos os casos de SRAG hospitalizados é uma determinação do MS, elevada importância para o bom andamento da vigilância da Influenza e de outros vírus respiratórios circulantes, bem como para detecção de novas cepas e identificação de novos vírus, além de dar suporte para uma melhor condução na assistência, isolamento de casos confirmados e contactantes.

## 6 PERSPECTIVAS

O estudo tem a perspectiva de continuação e ampliação do período de análise, com a inclusão de todo o período entre 2013 e 2019, pois obtivemos as informações de notificação de SRAG para o período de 2013 a 2018, e solicitaremos os dados referentes ao ano de 2019. Pretende-se ainda calcular e comparar as taxas de letalidade nos diferentes estados e regiões do Brasil, calculando e comparando cada ano do período de estudo, para identificação de tendências temporais e geográficas na incidência e letalidade por SRAG e estudo de sazonalidade.

Poderão ser estudados os casos associados a outras etiologias virais, como influenza H3N2 e uma análise comparativa mais acurada da letalidade. Assim, as taxas de letalidade poderão ser comparadas por etiologia, identificando-se padrões geográficos e temporais. O banco de dados de notificações de SRAG inclui lactentes com quadro de bronquiolite associada ao VSR. Este conjunto de casos pode ser estudado em separado, identificando-se fatores associados ao desfecho fatal e diferenças regionais no comportamento da doença, incluindo na sazonalidade. Em resumo, há ainda diversos aspectos para explorar no banco de dados das fichas de notificação de SRAG no Brasil, obtido junto ao Ministério da Saúde.

## 7 CONCLUSÕES

- Em 2016, ano com grande notificação de casos de SRAG, o vírus Influenza A(H1N1)pdm09 foi o mais frequentemente detectado em todas as faixas etárias estudadas, exceto nos menores de um ano, nestes o VSR foi o mais prevalente. Isto ilustra o potencial do vírus Influenza A(H1N1)pdm09 em provocar casos graves de gripe após o período pandêmico;
- A letalidade geral dos casos de SRAG aumenta de acordo com a idade, com elevação significativa principalmente nos maiores de 65 anos;
- A letalidade específica para casos de SRAG confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09 também se eleva de acordo com a idade, com aumento significativo na faixa etária de 41 a 65 anos e nos maiores de 65 anos;
- Foi observado que a vacina contra gripe foi um fator protetor para todas as faixas etárias, diminuindo significativamente a chance de óbito entre os pacientes hospitalizados com SRAG, inclusive nos menores de 1 ano.
- Foi demonstrada a forte influência das comorbidades no agravamento dos casos de SRAG causados pela Influenza A(H1N1)pdm09. Nos adultos jovens de 18-40 anos e nas pessoas com idade entre 41-65 anos, a presença de obesidade, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares crônicas aumentaram a taxa letalidade significativamente. No grupo de idosos, maiores de 65 anos, a presença de doenças respiratórias crônicas aumentam em cerca de 50% a probabilidade de morrer
- Foi encontrada associação significativa entre a gestação e um maior risco de óbito, entre os casos confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09
- O uso de fosfato de oseltamivir não foi associado a diminuição da taxa de letalidade neste estudo
- Em relação ao padrão radiológico dos casos de SRAG por Influenza A(H1N1)pdm09 a presença de alterações compatíveis com pneumonia foi associada a taxas de letalidade significativamente mais elevadas em todas as faixas etárias. Pacientes com opacidades intersticiais ao raio-x de tórax apresentaram taxa de letalidade cerca de 15 vezes maior do que pacientes sem alterações

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério. Secretária de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único (recurso eletrônico) /Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. –3a. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em:< [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf)>.
2. Webster RG, Govorkova EA. Continuing challenges in influenza: Continuing challenges in influenza. *Ann NY Acad Sci.* setembro de 2014;1323(1):115–39.
3. França DD da SF, Caetano KAA, Pessoni GC, Silva LN da, Araújo SDAS, Silva AM da, et al. Vigilância da influenza: avanços e desafios para o Brasil. *Rev Eletr Enf [Internet]*. 20 de julho de 2018 [citado 20 de março de 2021];20. Disponível em: <https://www.revistas.ufg.br/fen/article/view/53937>
4. World Health Organization-WHO. Influenza (Seasonal) [Internet]. Genebra (SU): World Health Organization; 31 jan. 2018. Disponível em:< <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>>.
5. Olsen B, Munster VJ, Wallensten A, Waldenstrom J, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Global Patterns of Influenza A Virus in Wild Birds. *Science.* 21 de abril de 2006;312(5772):384–8.
6. International Committee on Taxonomy of Viruses. Orthomyxoviridae Family 2021. **Virus Taxonomy: 2020 Release.** EC 52, Online meeting, October 2020 Available from: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/negative-sense-rna-viruses-2011/w/negrna\\_viruses/209/orthomyxoviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/negative-sense-rna-viruses-2011/w/negrna_viruses/209/orthomyxoviridae). Acess on June 09, 2021
7. Noda T. Native Morphology of Influenza Virions. *Front Microbio [Internet]*. 2012 [citado 19 de junho de 2021];2. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2011.00269/abstract>
8. World Health Organization, organizador. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva: World Health Organization; 2011. 139 p. Disponível em: < [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44518/9789241548090\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44518/9789241548090_eng.pdf?sequence=1)>.

9. Nelson MI, Holmes EC. The evolution of epidemic influenza. *Nat Rev Genet.* março de 2007;8(3):196–205.
10. Tong S, Li Y, Rivaille P, Conrardy C, Castillo DAA, Chen L-M, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 13 de março de 2012;109(11):4269–74.
11. World Health Organization-WHO. A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. *Bull World Health Organ.* 1980;58(4):585-91. PMID: 6969132; PMCID: PMC2395936. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6969132/>>.  
Zambon M. Influenza and other emerging respiratory viruses. *Medicine.* janeiro de 2014;42(1):45–51.
12. Cantarino L, Merchan-Hamann E. Influenza in Brazil: surveillance pathways. *J Infect Dev Ctries.* 31 de janeiro de 2016;10(01):13–23.
13. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The Persistent Legacy of the 1918 Influenza Virus. *N Engl J Med.* 16 de julho de 2009;361(3):225–9.
14. Yoon S-W, Webby RJ, Webster RG. Evolution and Ecology of Influenza A Viruses. In: Compans RW, Oldstone MBA, organizadores. *Influenza Pathogenesis and Control - Volume I* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2014 [citado 20 de março de 2021]. p. 359–75. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 385). Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/82\\_2014\\_396](http://link.springer.com/10.1007/82_2014_396)
15. Ma W, García-Sastre A, Schwemmler M. Expected and Unexpected Features of the Newly Discovered Bat Influenza A-like Viruses. *Dutch RE,* organizador. *PLoS Pathog.* 4 de junho de 2015;11(6): e1004819.
16. Taubenberger JK, Morens DM. Influenza Viruses: Breaking All the Rules. *mBio.* 16 de julho de 2013;4(4):e00365-13.
17. Schrauwen EJ, de Graaf M, Herfst S, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA. Determinants of virulence of influenza A virus. *Eur J Clin Microbiol. Infect Dis.* 2013;33(4):479-90
18. Jernigan DB, Cox NJ. Human influenza: One health, one world. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, organizadores. *Textbook of Influenza* [Internet]. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [citado 26 de junho de 2021]. p. 1–19. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118636817.ch1>

19. Shaw ML, Palese P. 2013. Orthomyxoviridae, p 1151–1185. In Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Racaniello VR, Roizman B (ed), *Fields virology*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
20. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*. 2004;305(5682):371–376. Doi: 10.1126/science.1097211
21. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection (CDC). Available in: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html#virus>. Access on May 27, 2021.
22. Taubenberger JK, Morens DM. Pandemic influenza--including a risk assessment of H5N1. *Rev Sci Tech*. 2009 Apr;28(1):187-202. doi: 10.20506/rst.28.1.1879. PMID: 19618626; PMCID: PMC2720801.
23. Cunha BA. Influenza: historical aspects of epidemics and pandemics. *Infectious Disease Clinics of North America*. março de 2004;18(1):141–55.
24. Monto AS, Webster RG. Influenza pandemics: History and lessons learned. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, organizadores. *Textbook of Influenza* [Internet]. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [citado 20 de março de 2021]. p. 20–34. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118636817.ch2>
25. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. *Emerg Infect Dis*. janeiro de 2006;12(1):15–22.
26. Sequeira A. A pneumónica. *Arch Med Intern*. 2001 jan;8(1):49-55. Disponível em: < [https://spmi.pt/revista/vol08/ch7\\_v8n1jan2001.pdf](https://spmi.pt/revista/vol08/ch7_v8n1jan2001.pdf)>.
27. Felinto GM, Escosteguy CC, Medronho R de A. Fatores associados ao óbito dos casos graves de influenza A(H1N1)pdm09. *Cad. saúde colet*. [Internet]. 2019 Mar [cited 2021 Mar 20] ; 27( 1 ): 11-19. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-462X2019000100011&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2019000100011&lng=en). Epub Dec 13, 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201900010433>

28. Smith, G.J.; Vijaykrishna, D.; Bahl, J.; Lycett, S.; Worobey, M.; Pybus, O.G.; Ma, S.K.; Cheung, C.L.; Raghvani, J.; Bhatt, S.; et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza a epidemic. *Nat. Med.* **2009**, *459*, 1122–1125

29. Henderson, D.; Courtney, B.; Inglesby, T.; Toner, E.; Nuzzo, J. Public health and medical responses to the 1957–58 influenza pandemic. *Biosecur. Bioterror.* **2009**, *7*, 265–273.

30. Saunders-Hastings, P.R.; Krewski, D. Reviewing the History of Pandemic Influenza: Understanding Patterns of Emergence and Transmission. *Pathogens* **2016**, *5*, 66.  
<https://doi.org/10.3390/pathogens5040066>

31. Bellei Nancy, Melchior Thaís Boim. H1N1: pandemia e perspectiva atual. J. Bras. Patol. Med. Lab. [Internet]. 2011 Dec [cited 2021 Mar 20]; 47(6): 611-617. Available from:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442011000600007&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442011000600007&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442011000600007>.

32. World Health Organization - WHO. (2011). Global Alert and Response. Disponível em:<[https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1\\_vpc\\_20100810/en/](https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/)>.

33. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng P-Y, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. setembro de 2012;12(9):687–95.

34. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Disponível em: <[tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm)>. Acesso em jul. 2020.

35. Rossetto EV, Luna EJ de A. A DESCRIPTIVE STUDY OF PANDEMIC INFLUENZA A(H1N1)PDM09 IN BRAZIL, 2009 - 2010. *Rev Inst Med trop S Paulo* [Internet]. 2016a [citado 20 de março de 2021];58(0). Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-46652016005000260&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652016005000260&lng=en&tlng=en)

36. Rossetto EV, Luna EJ de A. Relacionamento entre bases de dados para vigilância da pandemia de influenza A(H1N1)pdm09, Brasil, 2009-2010. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2016b [cited 2021 Mar 20]; 32(7): e00014115. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-)

311X2016000705002&lng=en. Epub July 21, 2016.  
<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00014115>.

37. World Health Organization - WHO. Global epidemiological surveillance standards for influenza. [Internet]. 2013 [citado 26 de maio de 2021]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311268>

38. World Health Organization – WHO. (2021) Disponível em: <  
<https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system>>. Acesso em 28 de maio de 2021.

39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia para a Rede Laboratorial de Vigilância de Influenza no Brasil [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 64 p.

40. Carmo, EH et al. O desafio da influenza: epidemiologia e organização da vigilância no Brasil. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE ARBOVÍRUS DOS TRÓPICOS E FEBRES HEMORRÁGICAS, 3. 2004, Belém. Resumos de trabalhos científicos. Belém: MS/SVS/Instituto Evandro Chagas, 2004. p. 39-40.

41. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Nº Portaria MS nº 264, de 17 de fevereiro de 2020. Altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir a doença de Chagas crônica, na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em:<  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt0264\\_19\\_02\\_2020.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt0264_19_02_2020.html)>.

42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2017 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018a. Disponível em:<  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_tratamento\\_influenza\\_2017.p df](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.p df)>.

43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis Plano de Contingência para Resposta às Emergências de Saúde Pública: Influenza – Preparação para a Sazonalidade e Epidemias/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018b. Disponível em:<

[https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_brasileiro\\_pandemia\\_influenza\\_IV.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_brasileiro_pandemia_influenza_IV.pdf)>.

44. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação de Vigilância de Doenças de Transmissão Respiratórias e Imunopreveníveis. Grupo Técnico de Influenza. Roteiro para capacitação de usuários de nível Municipal no uso do SIVEP-Gripe. Brasília, 2013

45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Campanha Nacional de Vacinação Contra a influenza 2021c. Informe Técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em:< <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/16/informe-tecnico-influenza-2021.pdf> >

46. Jilani TN, Jamil RT, Siddiqui AH. H1N1 Influenza. [Updated 2020 Nov 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513241/> World Health Organization - WHO. (2011). Global Alert and Response. Disponível em:<[https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1\\_vpc\\_20100810/en/](https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/) >.

47. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. Nat Rev Dis Primers. dezembro de 2018;4(1):3.

48. Yıldırım D, Özdoğru Sağdıç D, Şeflek B, Çimentepe M, Bayram İ, Yarkın F. İnfluenza virüs enfeksiyonlarının moleküler ve immün floresan yöntemlerle saptanması [Detection of influenza virus infections by molecular and immunofluorescence methods]. Mikrobiyol Bul. 2017 Oct;51(4):370-377. Turkish. Doi:10.5578/mb.58615. PMID: 29153067.

49. World Health Organization-WHO. Influenza (Seasonal) - Fact sheets, mar. 2014. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))>.

50. Putri WCWS, Muscatello DJ, Stockwell MS, Newall AT. Economic burden of seasonal influenza in the United States. Vaccine. junho de 2018;36(27):3960–6.

51. World Health Organization-WHO. (2019). Global influenza strategy 2019-2030. World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/311184>. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

52. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *The Lancet*. março de 2018;391(10127):1285–300.
53. Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine*. janeiro de 2017;35(4):521–8
54. Committee On Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: 401-11, 2006.
55. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection (CDC). Available in: <https://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season-2015-2016.htm>. Access on April 14, 2020.
56. Bellei N; Ribeiro J; Influenza. *Journal of Infection Control*, v. 7, p. 1-31,2018.
57. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. setembro de 2017;11(5):372–93.
58. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 24 de janeiro de 2018;378(4):345–53.
59. Ghebrehewet S, Macpherson P, HO, A. Influenza. *Clinical updates, BMJ*, 355,December 2016. Disponível em:< <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i6258>>.
60. Rodrigues GAV, Perosa AH, de Souza Luna LK, Cruz JS, Conte DD, Bellei N. Influenza A(H1N1)pdm09 infection and viral load analysis in patients with different clinical presentations. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2020;115:e200009.
61. Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. *J Clin Virol*. dezembro de 2003;28(3):225–32.

62. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* outubro de 2009;9(10):601–10.

63. Committee On Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2017–2018. *Pediatrics* 140, e20172550 (2017). Disponível em:<  
<https://pediatrics.aappublications.org/content/141/1/e20173535>>.

64. Bustos Gonzáles, A; González, AF; Pacheco, LRF; Peña, GMC. Síndrome de Reye: apresentação de um caso /Reye syndrome: a case report. *Pediátr. Panamá;* 48(1): 21-24, abril-Mayo 2019.

65. Alonso WJ, Viboud C, Simonsen L, Hirano EW, Daufenbach LZ, Miller MA. Seasonality of Influenza in Brazil: A Traveling Wave from the Amazon to the Subtropics. *American Journal of Epidemiology.* 15 de junho de 2007;165(12):1434–42.

66. Moura, F. E.; Perdigão, A. C.; Siqueira, M. M. Seasonality of influenza in the tropics: a distinct pattern in northeastern Brazil. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 81, n. 1, p. 180–183, 2009. Disponível em:<  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19556586/>>.

67. Mello WA de, Paiva TM de, Ishida MA, Benega MA, Santos MC dos, Viboud C, et al. The Dilemma of Influenza Vaccine Recommendations when Applied to the Tropics: The Brazilian Case Examined Under Alternative Scenarios. *Baylis M, organizador. PLoS ONE.* 8 de abril de 2009;4(4):e5095.

68. Schuck-Paim C, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Moura FEA, Fernandes RM, et al. Were Equatorial Regions Less Affected by the 2009 Influenza Pandemic? The Brazilian Experience. *Cowling BJ, organizador. PLoS ONE.* 1º de agosto de 2012;7(8):e41918.

69. Almeida A, Codeço C, Luz PM. Correction to: Seasonal dynamics of influenza in Brazil: the latitude effect. *BMC Infect Dis.* dezembro de 2019;19(1):225.

70. Keitel WA, Neuzil KM, Treanor J (2013) Immunogenicity, efficacy of inactivated/live virus seasonal and pandemic vaccines. In: Webster RG, MontoAs, Braciale TJ, Lamb RA, editors. *Textbook of influenza.* 2th edition. Oxford: Wiley Blackwell. 313 - 326.

71. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE n.4319 de 31 de outubro de 2014. Brasília, DF: Diário Oficial da União de 3 nov 2014.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Campanha Nacional de Vacinação Contra a influenza 2015. Informe Técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em:<  
[http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-Campanha-Influenza---Atualiza\\_o-25-03-2014-final.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-Campanha-Influenza---Atualiza_o-25-03-2014-final.pdf)>.
73. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Campanha Nacional de Vacinação Contra a influenza 2016. Informe Técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em:<  
<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/11/informe-tecnico-campanha-vacinacao-influenza-2016.pdf>>.
74. Hampson A, Barr I, Cox N, Donis RO, Siddhivinayak H, Jernigan D, et al. Improving the selection and development of influenza vaccine viruses – Report of a WHO informal consultation on improving influenza vaccine virus selection, Hong Kong SAR, China, 18–20 November 2015. *Vaccine*. fevereiro de 2017;35(8):1104–9.
75. Srivastav A, Santibanez TA, Lu P-J, Stringer MC, Dever JA, Bostwick M, et al. Preventive behaviors adults report using to avoid catching or spreading influenza, United States, 2015-16 influenza season. Gupta V, organizador. *PLoS ONE*. 30 de março de 2018;13(3):e0195085.
76. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Campanha Nacional de Vacinação Contra a influenza 2014. Informe Técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
77. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Campanha Nacional de Vacinação Contra a influenza 2020. Informe Técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em:<  
<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/30/GRIPE-Informe-Tecnico-Influenza--final-2.pdf>>.
78. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, organizador. *Cochrane Database of Systematic*

Reviews [Internet]. 1º de fevereiro de 2018 [citado 19 de março de 2021]; Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004876.pub4>

79. Durand LO, Cheng P, Palekar R, Clara W, Jara J, Cerpa M, et al. Timing of influenza epidemics and vaccines in the American tropics, 2002–2008, 2011–2014. *Influenza Other Respi Viruses*. maio de 2016;10(3):170–5.

80. Raboni SM, Moura FE, Caetano BC, Avanzi VM, Pereira LA, Nogueira MB, et al. Global Influenza Hospital-based Surveillance Network (GIHSN): results of surveillance of influenza and other respiratory viruses in hospitalised patients in Brazil, 2015. *BMJ Open*. fevereiro de 2018;8(2):e017603.

81. Alonso WJ, Yu C, Viboud C, Richard SA, Schuck-Paim C, Simonsen L, et al. A global map of hemispheric influenza vaccine recommendations based on local patterns of viral circulation. *Sci Rep*. dezembro de 2015;5(1):17214.

82. Caini S, Andrade W, Badur S, Balmaseda A, Barakat A, Bella A, et al. Temporal Patterns of Influenza A and B in Tropical and Temperate Countries: What Are the Lessons for Influenza Vaccination? Schanzer DL, organizador. *PLoS ONE*. 31 de março de 2016;11(3):e0152310.

83. Caini S, Alonso WJ, Balmaseda A, Bruno A, Bustos P, Castillo L, et al. Characteristics of seasonal influenza A and B in Latin America: Influenza surveillance data from ten countries. Shaman J, organizador. *PLoS ONE*. 27 de março de 2017;12(3):e0174592.

84. World Health Organization -WHO. Available in: [https://www.who.int/influenza/publications/riskassessment\\_AH1N1pdm09\\_201602/en/](https://www.who.int/influenza/publications/riskassessment_AH1N1pdm09_201602/en/). Access on April 14, 2020.

85. European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC. Available in: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-influenza-2015-2016-season-europe>. Access on April 14, 2020.

86. Puig-Barberà J, Mira-Iglesias A, Burtseva E, Cowling BJ, Serhat U, Ruiz-Palacios GM, et al. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2015–2016 season: results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network. *BMC Infectious Diseases*. 14 de maio de 2019;19(1):415.

87. Santos KC de O; da Silva DBB; Sasaki NA; Benega MA; Garten R; de Paiva TM. Molecular epidemiology of influenza A(H1N1)PDM09 hemagglutinin gene circulating in São Paulo State, Brazil: 2016 anticipated influenza season. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 20]; 59: e9.

Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-46652017005000501&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652017005000501&lng=en). Epub Apr 03, 2017.  
<http://dx.doi.org/10.1590/s1678-9946201759009>.

88. São Paulo. Secretária da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Informe técnico: situação epidemiológica da SRAG-Influenza. São Paulo: Secretaria da Saúde; 2016. Acesso em 25 de maio de 2021. Disponível em < [https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/influenza/doc/informe\\_tecnico\\_flu\\_30ago2016.pdf](https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/influenza/doc/informe_tecnico_flu_30ago2016.pdf)>

89. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Brasil em síntese. 2019. Disponível em: < <http://brasilemsintese.ibge.gov.br/> >.

90. Brasil. Congresso Nacional. Lei Nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Lei/L12527.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12527.htm) >.

91. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, Diário Oficial da União, 12 dez. 2012. Disponível em:< [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html) >.

92. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 24 maio 2016. Seção 1. p. 44-46. Disponível em:< [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510\\_07\\_04\\_2016.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html) >.

93. Beumer MC, Koch RM, van Beuningen D, OudeLashof AM, van de Veerdonk FL, Kolwijck E, et al. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. J Crit Care. abril de 2019;50:59–65.

94. Davlin SL, Blanton L, Kniss K, Mustaquim D, Smith S, Kramer N, et al. Influenza Activity - United States, 2015-16 Season and Composition of the 2016-17 Influenza Vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 10 de junho de 2016;65(22):567–75.

95. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 1º de maio de 2010;375(9725):1545–55.
96. European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC. Workshop on burden of RSV disease in Europe. ECDC Expert Consultation Meeting. Stockholm, 23-24 November 2015. Disponível em: <en:<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/press/events/Documents/Meeting%20report%20ECDC%20RSV%20surv%20and%20burden%20of%20disease%20workshop%2023-24%20Nov.pdf>>.
97. Homaira N, Oei J-L, Mallitt K-A, Abdel-Latif ME, Hilder L, Bajuk B, et al. High burden of RSV hospitalization in very young children: a data linkage study. *Epidemiol Infect*. junho de 2016;144(8):1612–21.
98. Servia-Dopazo M, Purriños-Hermida MJ, Pérez S, García J, Malvar-Pintos A. Utilidad de la vigilancia microbiológica del virus respiratorio sincitial en Galicia (España): 2008-2017. *Gac Sanit*. 1º de setembro de 2020;34(5):474–9.
99. Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis. Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134:415-20. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070315/>>
100. Jepsen MT, Trebbien R, Emborg HD, Krause TG, Schønning K, Voldstedlund M, et al. Incidence and seasonality of respiratory syncytial virus hospitalisations in young children in Denmark, 2010 to 2015. *Eurosurveillance* [Internet]. 18 de janeiro de 2018 [citado 20 de março de 2021];23(3). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.3.17-00163>
101. Panozzo CA, Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ. Use of respiratory syncytial virus surveillance data to optimize the timing of immunoprophylaxis. *Pediatrics*. julho de 2010;126(1):e116-123.
102. van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W, van de Kasstelee J, Meijer A, van der Hoek W, et al. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *J Infect Dis*. 1º de setembro de 2012;206(5):628–39.

103. Fleming DM, Taylor RJ, Lustig RL, Schuck-Paim C, Haguinet F, Webb DJ, et al. Modelling estimates of the burden of Respiratory Syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC Infect Dis* [Internet]. 23 de outubro de 2015 [citado 20 de março de 2021];15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4618996/>

104. Lee N, Lui GCY, Wong KT, Li TCM, Tse ECM, Chan JYC, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis*. outubro de 2013;57(8):1069–77.

105. Buda S, Tolksdorf K, Schuler E, Kuhlen R, Haas W. Establishing an ICD-10 code based SARI-surveillance in Germany – description of the system and first results from five recent influenza seasons. *BMC Public Health*. dezembro de 2017;17(1):612.

106. Coleman BL, Fadel SA, Fitzpatrick T, Thomas S. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high- versus low- and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. janeiro de 2018;12(1):22–9.

107. Martínez A, Soldevila N, Romero-Tamarit A, Torner N, Godoy P, Rius C, et al. Risk factors associated with severe outcomes in adult hospitalized patients according to influenza type and subtype. Renukaradhya GJ, organizador. *PLoS ONE*. 11 de janeiro de 2019;14(1):e0210353.

108. Salto-Quintana JN, Rivera-Alfaro G, Sánchez-Ramos EL, Gómez-Gómez A, Noyola DE. Post-pandemic influenza-associated mortality in Mexico. *Pathogens and Global Health*. 17 de fevereiro de 2019;113(2):67–74.

109. Nickel KB, Marsden-Haug N, Lofy KH, Turnberg WL, Rietberg K, Lloyd JK, et al. Age as an Independent Risk Factor for Intensive Care Unit Admission or Death Due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Infection. *Public Health Rep*. maio de 2011;126(3):349–53.

110. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019-20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 23 de agosto de 2019;68(3):1–21.

111. Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 23 de janeiro de 2017;35(4):513–20.

112. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. maio de 2018;17(5):435–43.

113. Kuri-Morales PA, Díaz del Castillo-Flores G, Castañeda-Prado A, Pacheco-Montes SR. Perfil clínico-epidemiológico de las defunciones por influenza con antecedente de vacunación oportuna, México 2010-2018. *GMM*. 15 de agosto de 2019;155(5):1914.

114. Lobo SM, Watanabe ASA, Salomão MLM, Queiroz F, Gandolfi JV, Oliveira NE de, et al. Excess mortality is associated with influenza A (H1N1) in patients with severe acute respiratory illness. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 1º de julho de 2019 [citado 20 de março de 2021];116. Disponível em: <https://covid19.elsevierpure.com/en/publications/excess-mortality-is-associated-with-influenza-a-h1n1-in-patients->

115. Arriola C, Garg S, Anderson EJ, Ryan PA, George A, Zansky SM, et al. Influenza Vaccination Modifies Disease Severity Among Community-dwelling Adults Hospitalized With Influenza. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de outubro de 2017;65(8):1289–97.

116. Loubet P, Samih-Lenzi N, Galtier F, Vanhems P, Loulergue P, Duval X, et al. Factors associated with poor outcomes among adults hospitalized for influenza in France: A three-year prospective multicenter study. *Journal of Clinical Virology*. junho de 2016;79:68–73.

117. Cruzeta APS, Schneider IJC, Traebert J. Impact of seasonality and annual immunization of elderly people upon influenza-related hospitalization rates. *Int J Infect Dis*. dezembro de 2013;17(12):e1194-1197.

118. Francisco PMSB; Donalisio MR de C; Latorre M do RD de O. Impacto da vacinação contra influenza na mortalidade por doenças respiratórias em idosos. *Rev. Saúde Pública* [Internet]. 2005 Jan [cited 2021 Mar 20]; 39( 1 ): 75-81. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102005000100010&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102005000100010&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102005000100010>.

119. Azambuja HCS; Carrijo MF; Martins TCR; Luchesi BM. O impacto da vacinação contra influenza na morbimortalidade dos idosos nas regiões do Brasil entre 2010 e 2019. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 20]; 36( Suppl 2 ): e00040120. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-)

120. Chaves SS, Aragon D, Bennett N, Cooper T, D'Mello T, Farley M, et al. Patients Hospitalized With Laboratory-Confirmed Influenza During the 2010-2011 Influenza Season: Exploring Disease Severity by Virus Type and Subtype. *Journal of Infectious Diseases*. 15 de outubro de 2013;208(8):1305–14.

121. Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S, Gresh L, Ojeda S, et al. Obesity Increases the Duration of Influenza A Virus Shedding in Adults. *J Infect Dis*. 22 de setembro de 2018;218(9):1378–82.

122. O'Brien KB, Vogel P, Duan S, Govorkova EA, Webby RJ, McCullers JA, et al. Impaired wound healing predisposes obese mice to severe influenza virus infection. *J Infect Dis*. 15 de janeiro de 2012;205(2):252–61.

123. Paich HA, Sheridan PA, Handy J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Hudgens MG, et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 influenza A virus. *Obesity (Silver Spring)*. novembro de 2013;21(11):2377–86.

124. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care*. dezembro de 2019;23(1):258.

125. 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*. 9 de março de 2010;182(4):349–55.

126. Louie JK, Jean C, Acosta M, Samuel MC, Matyas BT, et al. (2011) A Review of Adult Mortality Due to 2009 Pandemic (H1N1) Influenza A in California. *PLOS ONE* 6(4): e18221. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018221>

127. Domínguez A, Romero-Tamarit A, Soldevila N, Godoy P, Jané M, Martínez A, et al. Effectiveness of antiviral treatment in preventing death in severe hospitalised influenza cases over six seasons. *Epidemiol Infect*. maio de 2018;146(7):799–808.

128. Ribeiro AF, Pellini ACG, Kitagawa BY, Marques D, Madalosso G, Fred J, et al. Severe influenza A(H1N1)pdm09 in pregnant women and neonatal outcomes, State of Sao Paulo, Brazil, 2009. Lin B, organizador. *PLoS ONE*. 26 de março de 2018;13(3):e0194392.

129. Lenzi L, Silva LR da, Mello ÂM de, Grochocki MHC, Pontarolo R. Fatores relacionados ao óbito pela Influenza Pandêmica A (H1N1) 2009 em pacientes tratados com Oseltamivir. *Rev Bras Enferm.* outubro de 2013;66(5):715–21.

130. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care.* 12 de junho de 2019;23(1):214.

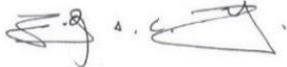
131. Schoen K, Horvat N, Guerreiro NFC, de Castro I, de Giassi KS. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. *BMC Infect Dis.* 12 de novembro de 2019;19(1):964.

## APÊNDICE A - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DOS DADOS

Eu WESLLANY SOUSA SANTANA (pesquisadora responsável), MARCIO NEVES BÓIA (orientador) e FÍLIPE ANÍBAL CARVALHO COSTA (co-orientador), pesquisadores participantes abaixo assinados e envolvidos no projeto intitulado: FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR INFLUENZA A(H1N1)pdm09 NA EPIDEMIA DE 2016 NO BRASIL, nos comprometemos a manter a confidencialidade sobre os dados coletados no banco de dados do SINAN Influenza Web que serão fornecidos pelo Ministério da Saúde, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução CNS nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Informamos que os dados a serem coletados dizem respeito à Síndrome respiratória aguda grave associada a Influenza A(H1N1)pdm09, e os fatores associados a mortalidade, no ano de 2016.

Teresina, 30 de novembro de 2020.

Nome do Pesquisador	CPF	Assinatura
<b>Wesllany Sousa Santana</b>	<b>043.187.783 - 96</b>	
<b>Márcio Neves Bóia</b>	<b>505.281.737-15</b>	
<b>Filipe Aníbal Carvalho Costa</b>	<b>024.471.167-97</b>	

# APÊNDICE B - DECLARAÇÃO DE COMPROMISSO PESQUISADORES

Teresina, 30 de novembro de 2020

Eu **WESLLANY SOUSA SANTANA**, pesquisadora responsável, **MÁRCIO NEVES BÓIA** e **FILIFE ANÍBAL CARVALHO COSTA**, pesquisadores participantes da pesquisa intitulada “**FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR INFLUENZA A(H1N1)pdm09 NA EPIDEMIA DE 2016 NO BRASIL**”, declaramos que: Assumimos o compromisso de cumprir os Termos da **Resolução nº 466/12**, do CNS.

Os materiais e os dados obtidos ao final da pesquisa serão arquivados sob a responsabilidade de **WESLLANY SOUSA SANTANA** da área de **MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ/FIOCRUZ-PI**, que também será responsável pelo descarte dos materiais e dados, caso os mesmos não sejam estocados ao final da pesquisa.

Não há qualquer acordo restritivo à divulgação pública dos resultados. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos através de publicações em periódicos científicos e/ou em encontros científicos, quer sejam favoráveis ou não, respeitando-se sempre a privacidade e os direitos individuais dos participantes da pesquisa.



**Wesllany Sousa Santana** – CPF: 042.187.783-96

Pesquisadora Responsável



**Márcio Neves Bóia**

CPF: 505.281.737-15

Pesquisador Participante/Orientador



**Filipe Aníbal Carvalho Costa**

CPF: 024.471.167-97

Pesquisador Participante/Co-orientador

## APÊNDICE C - TERMOS DE SIGILO E CONFIDENCIALIDADE

Eu, **Wesllany Sousa Santana** assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre a(s) todas as informações técnicas, científicas, metodologias, processos e observações apresentadas e discutidas no âmbito do projeto intitulado: **“FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR INFLUENZA A(H1N1)pdm09 NA EPIDEMIA DE 2016 NO BRASIL”**. Considerando as expressões assim definidas:

**“Informação Confidencial”** significará toda informação revelada relacionada a tecnologia descrita, através da execução do projeto, a respeito de, ou, associada com a Avaliação, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios.

**“Informação Confidencial”** inclui, mas não se limita à informação relativa às operações, processos, planos ou intenções, informações sobre produção, instalações, equipamentos, segredos de negócio, segredos de fábrica, dados, habilidades especializadas, projetos, métodos e metodologia, fluxogramas, especificações, componentes, fórmulas, produtos, amostras, diagramas, desenhos, desenhos de esquema industrial, patentes, oportunidades de mercado e questões relativas a negócios revelados durante a execução do projeto.

**“Avaliação”** significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionada ou associada com a apresentação da proposta acima mencionada.

Por este termo de confidencialidade e sigilo comprometo-me também:

1. A não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;

2. A não apropriar para si ou para outrem de material confidencial e/ou sigiloso das informações tecnológicas que venham a ser disponibilizadas;

3. A não repassar o conhecimento das informações confidenciais, por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações, por seu intermédio, e obrigando-se, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e / ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas sem a autorização escrita do pesquisador responsável pelo projeto.

A vigência da obrigação de confidencialidade e sigilo, assumida por mim neste termo, só poderá ser quebrada mediante autorização por escrito, concedida à minha pessoa, pelo PESQUISADOR. Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir.

Teresina (PI), 30 de novembro de 2020.

*Wesllany Sousa Santana*

Eu, **Márcio Neves Costa** assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre a(s) todas as informações técnicas, científicas, metodologias, processos e observações apresentadas e discutidas no âmbito do projeto intitulado: **“FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR INFLUENZA A(H1N1)pdm09 NA EPIDEMIA DE 2016 NO BRASIL”**. Considerando as expressões assim definidas:

**“Informação Confidencial”** significará toda informação revelada relacionada a tecnologia descrita, através da execução do projeto, a respeito de, ou, associada com a Avaliação, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios.

**“Informação Confidencial”** inclui, mas não se limita à informação relativa às operações, processos, planos ou intenções, informações sobre produção, instalações, equipamentos, segredos de negócio, segredos de fábrica, dados, habilidades especializadas, projetos, métodos e metodologia, fluxogramas, especificações, componentes, fórmulas, produtos, amostras, diagramas, desenhos, desenhos de esquema industrial, patentes, oportunidades de mercado e questões relativas a negócios revelados durante a execução do projeto.

**“Avaliação”** significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionada ou associada com a apresentação da proposta acima mencionada.

Por este termo de confidencialidade e sigilo comprometo-me também:

4. A não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;

5. A não apropriar para si ou para outrem de material confidencial e/ou sigiloso das informações tecnológicas que venham a ser disponibilizadas;

6. A não repassar o conhecimento das informações confidenciais, por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações, por seu intermédio, e obrigando-se, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e / ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas sem a autorização escrita do pesquisador responsável pelo projeto.

A vigência da obrigação de confidencialidade e sigilo, assumida por mim neste termo, só poderá ser quebrada mediante autorização por escrito, concedida à minha pessoa, pelo PESQUISADOR. Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir.

Teresina (PI), 30 de novembro de 2020.



Eu, **Filipe Aníbal Carvalho Costa** assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre a(s) todas as informações técnicas, científicas, metodologias, processos e observações apresentadas e discutidas no âmbito do projeto intitulado: **“FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR INFLUENZA A(H1N1)pdm09 NA EPIDEMIA DE 2016 NO BRASIL”**. Considerando as expressões assim definidas:

**“Informação Confidencial”** significará toda informação revelada relacionada a tecnologia descrita, através da execução do projeto, a respeito de, ou, associada com a Avaliação, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios.

**“Informação Confidencial”** inclui, mas não se limita à informação relativa às operações, processos, planos ou intenções, informações sobre produção, instalações, equipamentos, segredos de negócio, segredos de fábrica, dados, habilidades especializadas, projetos, métodos e metodologia, fluxogramas, especificações, componentes, fórmulas, produtos, amostras, diagramas, desenhos, desenhos de esquema industrial, patentes, oportunidades de mercado e questões relativas a negócios revelados durante a execução do projeto.

**“Avaliação”** significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionada ou associada com a apresentação da proposta acima mencionada.

Por este termo de confidencialidade e sigilo comprometo-me também:

7. A não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;

8. A não apropriar para si ou para outrem de material confidencial e/ou sigiloso das informações tecnológicas que venham a ser disponibilizadas;

9. A não repassar o conhecimento das informações confidenciais, por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações, por seu intermédio, e obrigando-se, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e / ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas sem a autorização escrita do pesquisador responsável pelo projeto.

A vigência da obrigação de confidencialidade e sigilo, assumida por mim neste termo, só poderá ser quebrada mediante autorização por escrito, concedida à minha pessoa, pelo PESQUISADOR. Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir.

Teresina (PI), 30 de novembro de 2020.

# ANEXO A – FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL DE SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) – INTERNADA OU ÓBITO POR SRAG

República Federativa do Brasil  
Ministério da Saúde

SINAN  
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

Nº

FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - DESTINADA PARA UNIDADES COM INTERNAÇÃO

**SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) - INTERNADA OU ÓBITO POR SRAG** CID - J11

VIGILÂNCIA DE INFLUENZA POR MEIO DE SRAG-INTERNADA OU ÓBITO POR SRAG:  
Indivíduo de qualquer idade, INTERNADO com SÍNDROME GRIPAL<sup>1</sup> e que apresente Dispneia OU Saturação de O<sub>2</sub> <95% OU Desconforto Respiratório. Deve ser registrado o óbito por SRAG independente de internação.

**DADOS DA UNIDADE DE SAÚDE, DO INDIVÍDUO E DE SUA RESIDÊNCIA**

1. Data do preenchimento 2. UF 3. Município de registro do caso Código (IBGE)

4. Unidade de Saúde de identificação do caso (hospital, PS, UPA, policlínica) Código (CNEIS) 5. Data dos Primeiros Sinais

6. Nome 7. Número do Cartão SUS

8. Data de Nascimento 9. (ou) Idade  1 - Hom 2 - Dis 3 - MA 4 - An 10. Sexo  M - Masculino  F - Feminino 11. Gestante  1. 1<sup>o</sup> Trimestre 2. 2<sup>o</sup> Trimestre 3. 3<sup>o</sup> Trimestre 4. Não/Inespecificado 5. Sim 6. Não 7. Não sabe 8. Ignorado

12. Raça/Cor  13. Escolaridade  14. Nome da Mãe

1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Indígena 5 - Ignorado 6 - Branco 7 - Amarelo 8 - Indígena 9 - Ignorado 10. Não se aplica

15. UF 16. Município de Residência Código (IBGE) 17. Distrito

18. Bairro 19. Logradouro (rua, avenida,...) Código

20. Número 21. Complemento (edifício, apartamento, casa, ...)

22. Ponto de Referência 23. CEP

24. (DDD) Telefone 25. Zona  26. País (se residente fora do Brasil)

1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 4 - Ignorado

**ANTECEDENTES E HISTÓRICO DA INTERNAÇÃO OU DO ÓBITO**

27. Recebeu Vacina contra Gripe nos últimos 12 meses?  28. Se sim, data da última dose

1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado

29. Principais sinais e sintomas 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado

Febre  Tosse  Dor de Garganta  Dispneia  Malícia  Saturação de O<sub>2</sub> < 95%  
 Desconforto respiratório  Outros sinais e sintomas importantes: \_\_\_\_\_

30. Fatores de Risco 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado

Pneumopatia Crônica  Doença Cardiovascular Crônica  Imunodeficiência/Imunodepressão  Doença Hepática Crônica  
 Doença Neurológica Crônica  Doença Renal Crônica  Síndrome de Down  Diabetes Mellitus  
 Puérprio (até 42 dias do parto)  Obesidade. Se sim, especifique: IMC = \_\_\_\_\_  
 Outros fatores de risco relacionados com a SRAG: \_\_\_\_\_

31. Uso de antiviral?  32. Data de início do tratamento

1 - Não usou 2 - Oseltamivir 3 - Zanamivir 4 - Outro, especifique: \_\_\_\_\_ 5. Ignorado

33. Ocorreu internação?  34. Data da internação 35. UF 36. Município da unidade de internação Código (IBGE)

1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado

37. Nome da unidade de saúde da internação (Hospital, Pronto-Socorro, UPA, Policlínica) Código (CNEIS)

38. Raio X de Tórax (registrar preferencialmente o mais sugestivo para o diagnóstico de SRAG) 39. Data do Raio X

1. Normal 2. Infiltrado intersticial 3. Consolidação 4. Misto 5. Outro 6. Não realizado 7. Ignorado

40. Fez uso de suporte ventilatório?

1. Não usou 2. Sim, invasivo 3. Sim, não invasivo 4. Ignorado

41. Foi internado em Unidade de Terapia Intensiva?  42. Data de entrada na UTI 43. Data de saída na UTI

1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado

Síndrome Respiratória Aguda Grave Internada - Página 1 Sinan Influenza - www.saude.gov.br/influenza SVS-MS 22/05/2012

**DADOS LABORATORIAIS**

44. Coletou que tipo de amostra?

1. Não coletou 2. Secreção de oro e nasofaringe 3. Tecido post-mortem  
 4. Lavadio Bronco-alveolar 5. Outro, especifique: \_\_\_\_\_

45. Data da Coleta

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

46. Metodologia realizada: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

IFI  RT-PCR  Outro método, especifique (ex. cultura): \_\_\_\_\_

Data do Resultado - IFI: \_\_\_\_\_

Tipo de RT-PCR: 1. Convencional 2. Em tempo real  
 Data do Resultado - RT-PCR: \_\_\_\_\_

Data do Resultado do outro método: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

47. Diagnóstico Etiológico:

1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado

Influenza A  Influenza B

Se positivo para Influenza A, qual subtipo: \_\_\_\_\_

1- Influenza A(H1N1)pdm09 2- Influenza A(H1) sazonal 3- Influenza A(H3) sazonal  
 4- Influenza A não subtipado 5- Influenza A(H5N2v)  
 6- Outro subtipo de Influenza A, especifique: \_\_\_\_\_

Outros agentes etiológicos respiratórios:

Vírus Sincicial Respiratório (VSR)  Parainfluenza 1  Parainfluenza 2  Parainfluenza 3  Adenovírus  
 Outro vírus ou agente etiológico, especifique: \_\_\_\_\_

**CONCLUSÃO**

48. Classificação final da SRAG - Internada ou Óbito por SRAG

1. SRAG por Influenza  2. SRAG por outros vírus respiratórios   
 3. SRAG por outros agentes etiológicos, especifique: \_\_\_\_\_   
 4. SRAG não especificada

49. Critério de Confirmação

1. Laboratorial   
 2. Clínico-Epidemiológico   
 3. Clínico

50. Evolução clínica

1. Recebeu alta por cura   
 2. Evoluiu para óbito   
 3. Ignorado

51. Data da alta ou óbito

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

52. Data do Encerramento

\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_|

**ORIENTAÇÕES SOBRE A VIGILÂNCIA SINDRÔMICA DE INFLUENZA**

1. CONCEITO DE SÍNDROME GRIPIAL (PROTOCOLO DE TRATAMENTO):  
 -> 6 meses de idade: febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhado de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia.  
 -< 6 meses de idade: febre de início súbito mesmo que referida e sintomas respiratórios.  
 Obs.: maiores informações acesse o Protocolo de Tratamento em [www.saude.gov.br/ivs](http://www.saude.gov.br/ivs).

- Não aguardar resultado laboratorial para registrar a ficha no Sisan Influenza On-Line.  
 - Lembrar de atualizar a evolução no encerramento de investigação.  
 - No caso de co-infecção, priorizar o resultado de Influenza para a Classificação Final.  
 - A ficha deve ser disponibilizada somente em Unidades Hospitalares ou unidades de saúde com estrutura para internação.

**ANOTAÇÕES**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**DADOS DO RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO (PARA CONTROLE LOCAL)**

UF: \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_ Nome da Unidade: \_\_\_\_\_ Código da Unidade de Saúde: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Função: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_