

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

ALINE OLIVEIRA SANTOS
LÚCIO JOSÉ MOREIRA PINHEIRO

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM SÍNDROME
RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELO VÍRUS INFLUENZA A (H1N1) PANDÊMICO
NO ESTADO DO PARÁ.

BELÉM
2011

ALINE OLIVEIRA SANTOS
LÚCIO JOSÉ MOREIRA PINHEIRO

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM SÍNDROME
RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELO VÍRUS INFLUENZA A (H1N1) PANDÊMICO
NO ESTADO DO PARÁ.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para
obtenção do grau em Medicina pela Universidade
Federal do Pará.

Orientador (a): Prof^a. Dra. Rita Catarina Medeiros
Sousa

BELÉM
2011

ALINE OLIVEIRA SANTOS
LÚCIO JOSÉ MOREIRA PINHEIRO

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM SÍNDROME
RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELO VÍRUS INFLUENZA A (H1N1) PANDÊMICO
NO ESTADO DO PARÁ.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Banca Examinadora:

Orientador

Nome/Instituição

Nome/Instituição

Aprovado em: ____/____/____

Conceito: _____

Aos meus pais, irmãos, namorada, amigos e toda minha família, os quais sempre estiveram ao meu lado demonstrando apoio e incentivando, seja na alegria ou na tristeza, a conquistar mais essa vitória em minha vida.

LÚCIO JOSÉ MOREIRA PINHEIRO.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que por amor a cada ser humano nos presenteou com o dom da inteligência para que pudéssemos ter a oportunidade de amar colocando em prática tudo que aprendemos.

A Prof^a. Dr^a. Rita Catarina Medeiros Sousa pelo auxílio, incentivo, dedicação, paciência e principalmente por ter acreditado no potencial de seus alunos para chegarmos até o final desse trabalho tão importante para o nosso aprendizado.

Ao médico Alvino Maestri por estar sempre a disposição nos mostrando como poderíamos realizar tal trabalho, dedicando parte do seu tempo e conhecimento no assunto estudado para enriquecimento dessa pesquisa.

A Universidade Federal do Pará, que nos proporcionou a oportunidade de adquirirmos conhecimento através do estudo e incentivo à pesquisa científica para tornarmo-nos médicos.

A vida é muito mais que a imaginação que levamos em nossos sonhos.

Forrest

RESUMO

No início do ano de 2009 o mundo se deparou com uma nova epidemia provocada por um novo subtipo do vírus *Influenza A (H1N1)*. O México foi o primeiro país a relatar um caso referente à nova gripe e, em pouco tempo, foram relatados casos semelhantes em outros países, deixando em alerta as autoridades em saúde para uma pandemia. O estudo aqui referido faz uma avaliação clínico-epidemiológica dos pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) provocada pelo vírus *Influenza A (H1N1)* pandêmico em todo o estado do Pará, observando o quadro clínico dos pacientes, a presença de comorbidades associadas, o tratamento ofertado e sua evolução clínica seja para melhora do quadro ou possível óbito. Este trabalho foi um estudo do tipo transversal, retrospectivo, descritivo e analítico, cuja amostra foi obtida através da pesquisa dos dados via Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) tendo como base a ficha protocolo de notificação do Ministério da Saúde. Os casos de SRAG no estado do Pará associados ao *Influenza A (H1N1)* pandêmico ocorreram durante os meses de agosto de 2009 a abril de 2010, com ocorrência de duas ondas epidêmicas (agosto a outubro/2009 e fevereiro a abril/2010). Pacientes jovens com média de idade de 19 anos, principalmente do sexo feminino (64.2%%), grávidas no terceiro trimestre ou que apresentavam alguma pneumopatia crônica ou doença metabólica associada compuseram a maioria da amostra, 28.1% dos pacientes eram procedentes do interior do estado, 33.3% evoluíram a óbito. Este trabalho mostra a gravidade da gripe pelo vírus *Influenza A (H1N1)* pandêmico no estado do Pará especialmente em pacientes pertencentes aos grupos de risco.

Descritores: vírus influenza A (H1N1) pandêmico; gravidade; quadro clínico.

ABSTRACT

At the beginning of 2009 the world faced a new epidemic caused by a new subtype of influenza virus A (H1N1). Mexico was the first country to report a new case concerning the flu and in a short time, similar cases have been reported in other countries, leaving on alert health authorities for a pandemic. The study referred to here is a clinical-epidemiological evaluation of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) caused by influenza virus A (H1N1) pandemic in the entire state of Para, watching the situation of patients, the presence of comorbidities, the offered treatment and clinical outcome is to improve the frame or possible death. This work was a cross-sectional study, retrospective, descriptive and analytical, whose sample was obtained through the research data via Information System for Notifiable Diseases (SINAN) based on the notification protocol form the Ministry of Health Cases of SARS in Para state associated with Influenza A (H1N1) pandemic occurred during the months of August 2009 to April 2010, with the occurrence of two epidemic waves (February and August to October/2009 to April/2010). Young patients with a mean age of 19 years, mainly female (64.2%%), women in the third trimester or who had a chronic lung disease or associated metabolic disease made up the majority of the sample, 28.1% of patients were from the upstate , 33.3% evolved to death. This work shows the severity of the flu virus (H1N1) pandemic in the state of Pará especially in patients belonging to risk groups.

KEY-WORDS: influenza A (H1N1) pandemic; gravity; clinical.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
1.1 OBJETIVO.....	12
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	12
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	24
4. RESULTADOS.....	27
5. DISCUSSÃO.....	36
6. CONCLUSÃO.....	43

REFERÊNCIAS

APÊNDICES

ANEXOS

1. INTRODUÇÃO

A gripe é uma infecção respiratória aguda de origem viral, altamente contagiosa, considerada como o paradigma das doenças virais, devido sua evolução genética contínua. Trata-se de uma doença que causa epidemias anuais, ocasionalmente pandemias, no homem e em animais, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade, particularmente em crianças menores de um ano e em indivíduos idosos, além de imunodeprimidos (portadores do vírus HIV, transplantados) e portadores de doenças crônicas tais como diabetes, insuficiências renal, respiratória e cardíaca entre outras (NEUZIL, 1999; ARDEN, 2000).

O vírus *Influenza* possui um genoma RNA que, em função do seu material genético, é classificado em tipos A, B e C. Enquanto os vírus tipos B e C são quase que exclusivamente humanos, variedades do tipo A também causam infecção em aves, porcos, equinos, cetáceos, entre outros animais. O vírus *Influenza* de tipo A também é classificado em subtipos, em função da presença de antígenos glicoprotéicos em sua superfície, hemaglutininas (HA) e neuraminidases (NA). As epidemias de gripe são, via de regra, causadas por vírus do tipo A ou B. Isso ocorre porque tais vírus frequentemente sofrem mutações genéticas que determinam evolução contínua em sua composição antigênica (MARTINEZ, 2009). Segundo a espécie molecular das duas glicoproteínas de superfície viral, a hemaglutinina (H1 à H16) e a neuraminidase (N1 à N9), os vírus de tipo A são divididos em subtipos sorológicos (MEDEIROS et al., 2002, FOUCHIER et al., 2005).

Os vírus *Influenza* são envelopados, com 80 a 120 nm de diâmetro. Seu envelope viral é constituído de uma camada dupla lipídica que deriva da membrana plasmática, na qual se inserem as espículas formadas pelas glicoproteínas virais transmembrana, HA e NA, principais alvos dos anticorpos dirigidos contra os vírus *Influenza* (MEDEIROS et al, 2002). A HA, com função de fixação ao receptor e de fusão com a membrana do endosoma, assegura a entrada do vírus na célula. A NA, com função sialidásica, é responsável pela destruição do receptor, o que favorece a liberação e disseminação das partículas virais neoformadas no sítio de infecção (COLMAN, 1998).

O genoma viral é constituído de 8 segmentos (vírus A e B) de RNA de fita simples e de polaridade negativa (RNA_v). A estrutura da HA é bem conhecida, assim como vários

determinantes moleculares de virulência e de restrição do hospedeiro. A presença de um sítio de clivagem multibásico (R-X-K/R-R) na transição das porções HA1 e HA2 confere a cepa uma alta patogenicidade (HATTA e KAWAOKA, 2002).

Mudanças acentuadas da composição antigênica do vírus *Influenza A* podem resultar em novos subtipos, com alto potencial e de maior transmissibilidade entre organismos sem imunidade prévia. Tais variações antigênicas podem emergir na população pelo contato de seres humanos com aves domésticas ou suínos infectados com cepas com certo grau de adaptação para a nova espécie. De fato, os suínos têm mais facilidade para coinfeções com vírus das mais diversas origens, o que pode favorecer rearranjos genéticos. Ao que tudo indica, fenômenos dessa natureza estão na base do desencadeamento das grandes pandemias de gripe ocorridas no século XX: a gripe espanhola (1918-1919), a gripe asiática (1957-1958) e a gripe de Hong Kong (1968-1969) (MARTINEZ, 2009).

Ao longo do século XX, somente os vírus de subtipo H1N1 (Gripe Espanhola), H2N2 (Gripe Asiática) e H3N2 (Gripe de Hong-Kong) circularam na população humana. No final da década de 90 desse mesmo século, raros casos de gripe em humanos causados pelos subtipos H5N1 e H9N2 foram relatados (CLAAS et al., 1998, DE JONG et al., 1997).

Em abril de 2009, enquanto o mundo todo aguardava o vírus H5N1 como provável responsável por uma pandemia, surgiu, na América do Norte, um novo vírus A (H1N1) de origem suína (CDC, 2009). Em 24 de abril de 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) comunicou a todos os países a ocorrência de uma emergência de saúde pública de importância internacional, de acordo com o Regulamento Sanitário Internacional, causada pela infecção por um novo vírus *Influenza A (H1N1)*. O seu início possivelmente está associado a uma epidemia de doença respiratória febril, que acometeu o México a partir do mês de março de 2009 (CARMO; OLIVEIRA, 2009). No mesmo período, dois casos de infecção por *Influenza A (H1N1)* foram descritos nos Estados Unidos. A doença alastrou-se rapidamente e em 11 de Junho de 2009, a Organização Mundial de Saúde elevou o nível de alerta pandêmico para o nível 6 (última fase), com evidência de transmissão interpessoal em pelo menos dois continentes (NASSAR JUNIOR et al., 2010).

O evento genético que propiciou a emergência do novo subtipo pandêmico foi resultante do rearranjo genético de vírus de origem suína, aviária e humana. O novo vírus

Influenza A (H1N1) é antigenicamente distinto dos *vírus Influenza A (H1N1)* humanos que circulam no mundo desde 1977, o que explica a suscetibilidade da maioria da população mundial e a eficiente transmissibilidade (SÃO PAULO, 2009).

A emergência desse novo vírus não foi percebida rapidamente porque não causava quadro clínico diferente daquele causado pelos vírus *Influenza* que já circulam na população humana há décadas. Somente após a ocorrência de casos nos estados norte americanos da Califórnia e Texas e a análise laboratorial pelo Centro de Controle de Doenças (CDC) daquele país, é que o novo vírus foi identificado (MMWR, 2009).

As características dessa pandemia retratam um predomínio em crianças e adultos jovens e uma baixa letalidade (< 1%), com predomínio de casos leves a moderados de síndrome gripal e maior frequência de óbitos em pacientes com doença crônica subjacente, sendo que grande parte dos casos tem se recuperado sem tratamento específico. A transmissão ocorre por meio de contato direto ou com secreções respiratórias de pessoas infectadas (CARMO; OLIVEIRA, 2009).

No Brasil, a disseminação foi confirmada oficialmente em 16 de julho de 2009. Em 21 de Agosto de 2009, o Brasil tinha 34.506 casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Destes, 5.457 casos foram confirmados laboratorialmente como sendo secundários à infecção pelo *Influenza A (H1N1)* pandêmico (NASSAR JUNIOR et al., 2010).

O surgimento da pandemia de gripe ocasionada por um novo subtipo de *vírus Influenza A (H1N1)* fez com que a população e os profissionais de saúde se deparassem com novos desafios, no sentido de conter a rápida disseminação. Assim, torna-se necessário o desenvolvimento de estudos que descrevam as características clínicas desses pacientes, com ou sem associação de comorbidades, avaliação do tratamento efetuado e os antecedentes epidemiológicos visando uma melhor compreensão da doença e o manejo adequado dos pacientes.

1.1. OBJETIVO GERAL.

- Descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo *vírus Influenza A (H1N1)* pandêmico no estado do Pará.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Descrever o quadro clínico apresentado pelos pacientes hospitalizados com SRAG.
- Relacionar a evolução do quadro clínico desses pacientes com possíveis comorbidades.
- Avaliar o tratamento ofertado a esses pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. O VÍRUS

A influenza ou gripe é uma infecção viral aguda do sistema respiratório com distribuição global e elevada transmissibilidade. Os reservatórios conhecidos do vírus na natureza são as aves, principalmente as aquáticas, os suínos, os equinos, as focas (*Phoca vitulina*) e o homem. Em geral, a transmissão viral ocorre com maior facilidade entre animais de uma mesma espécie, exceto entre suínos, cujas células do trato respiratório têm receptores para vírus tanto de origem humana como aviária (BRASIL, 2005). Em 24 de abril de 2009, a partir das análises das amostras colhidas de casos de síndrome gripal notificados pelos Governos do México e dos Estados Unidos da América, foi identificado um novo subtipo do *vírus de Influenza A (H1N1)*, classificado como (A/Califórnia/04/2009), que não havia sido detectado previamente em humanos ou suínos (BRASIL, 2009).

O vírus da gripe pertence à família *Orthomyxoviridae*. São vírus RNA de hélice única, que se subdividem em três tipos antígenicamente distintos: A, B e C. Os tipos A, responsáveis pela ocorrência da maioria das epidemias de gripe, são mais suscetíveis a variações antigênicas, razão pela qual, periodicamente, suas variantes sofrem alterações na estrutura genômica, contribuindo para a existência de diversos subtipos (BRASIL, 2010).

Análises genéticas preliminares revelaram que o novo H1N1 de origem suína é resultado de um rearranjo genético complexo, com genes (PB2 e PA) provenientes de um vírus H1N1 de origem aviária, outro (PB1) de origem humana (vírus A H3N2) e demais genes doados por vírus H1N1 do continente norte americano (H1, NP, NS) e outro do mesmo subtipo da Europa (N1, M) (FOUCHIER, 2005).

Os vírus *Influenza* são únicos na habilidade de causar epidemias anuais recorrentes e, menos frequentemente, pandemias, atingindo quase todas as faixas etárias num curto espaço de tempo. Isto é possível devido à sua alta variabilidade e capacidade de adaptação. A natureza RNA do material genético do vírus induz altas taxas de mutação durante a fase de replicação, em especial da hemaglutinina e neuraminidase, as duas glicoproteínas de superfície do vírus. Estas mutações ocorrem de forma independente e habitualmente provocam o aparecimento de novas variantes para as quais a população ainda não apresenta imunidade, já que a infecção prévia por determinada cepa confere pouca ou nenhuma proteção contra os vírus de surgimento mais recente. Soma-se a isto, a facilidade de transmissão do influenza. Os vírus se replicam nas células epiteliais colunares do trato respiratório e, a partir daí, misturam-se às secreções respiratórias e são dispersos por pequenas partículas de aerossol geradas durante o ato de espirrar, tossir ou falar. O período de incubação da gripe mostra-se bastante curto (1 a 4 dias) e um único indivíduo infectado pode transmitir a doença para grande número de pessoas susceptíveis. Epidemias de gripe de gravidade variável têm ocorrido de maneira sistemática a cada 1 a 3 anos, predominantemente no inverno. Já as pandemias de influenza - que acometem extensos contingentes da população - têm ocorrido de forma irregular, geralmente com 30 a 40 anos de intervalo. Desde o século XVI descreveram-se ao menos 30 episódios pandêmicos (FORLEO-NETO et al, 2003).

2.2. A GRIPE

O quadro clínico inicial da gripe é caracterizado como uma síndrome gripal (SG), que por sua vez é definida como doença aguda (com duração máxima de cinco dias), caracterizada por febre (ainda que referida) acompanhada de tosse ou dor de garganta, na ausência de outros diagnósticos e todo paciente com quadro gripal deve ser avaliado de modo a descartar Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), que é caracterizada em qualquer idade por presença de febre acima de 38°C, tosse e dispnéia, acompanhada ou não por manifestações gastrointestinais ou outro sinal de gravidade, como por exemplo, taquipnéia (FR>25irpm),

hipotensão (em relação à pressão arterial habitual do paciente), e quadro clínico, laboratorial ou radiológico compatível com pneumonia (BRASIL, 2009).

É considerado caso confirmado de SRAG aquele confirmado laboratorialmente para infecção pelo novo *vírus Influenza A (H1N1)* ou caso suspeito que tenha tido contato próximo com um caso laboratorialmente confirmado ou, ainda, pertença à mesma cadeia de transmissão (clínico-epidemiológico), mesmo que não tenha sido possível ou não tenha sido indicado coletar ou processar amostra clínica para diagnóstico laboratorial. Considera-se caso descartado para SRAG por influenza o caso suspeito em que não tenha sido detectada infecção por novo vírus A (H1N1) ou outro *vírus Influenza* ou, ainda, casos suspeitos em que tenha sido diagnosticada outra doença ou com vínculo epidemiológico com um caso descartado laboratorialmente (SÃO PAULO, 2009).

2.3. PANDEMIAS E PERÍODO INTERPANDÊMICO

A pandemia de gripe corresponde à circulação de uma cepa de um vírus da influenza humana com características antigênicas completamente distintas das cepas até então circulantes, devido a um processo de mutação completa, em geral por meio da recombinação de genes entre cepas de distintas espécies. Uma pandemia de gripe pode ser descrita como um evento epidemiológico caracterizado pela circulação mundial de um novo subtipo de um vírus influenza ao qual a população apresenta pouca ou nenhuma imunidade, com características de patogenicidade e virulência suficiente para, sob condições favoráveis de transmissão, infectar um grande número de pessoas (WHO, 2005).

Durante os períodos ditos interpandêmicos, a gripe se manifesta sob forma de surtos anuais, cujo impacto é variável. Assim, a cada ano, cerca de 5 a 15% da população é infectada pelo vírus da gripe. A mortalidade ligada diretamente à infecção viral, ou resultante de uma infecção bacteriana secundária, atinge em média 0,1% dos doentes em períodos interpandêmicos, o que representa entre 1.500 e 5.000 mortes por ano na França. Nos Estados Unidos, são aproximadamente 20.000 casos de óbitos por ano, e durante 26 epidemias de gripe consecutivas, no período de 1969 a 1995, ocorreram cerca de 3 milhões de excessos de hospitalizações associadas à gripe. Em período pandêmico, a mortalidade situa-se em torno de 2,5-3% (SIMOMSEN, 2000).

2.4. TRANSMISSÃO

Este novo subtipo do vírus da *influenza A (H1N1)* é transmitido de pessoa a pessoa, principalmente por meio da tosse ou espirro e secreções respiratórias de pessoas infectadas. Segundo dados do site do Governo do México, os sintomas podem iniciar no período de 3 a 7 dias e a transmissão ocorre principalmente em locais fechados. Segundo a OMS, não há registro de transmissão deste novo subtipo da influenza para pessoas por meio da ingestão de carne de porco e produtos derivados (BRASIL, 2009).

O modo de transmissão predominante do vírus *Influenza A* em humanos, incluindo o H1N1 de origem suína, ocorre principalmente através da disseminação de gotículas e, possivelmente, de pequenas partículas de gotículas, expelidas quando as pessoas tosse. Há também o potencial para transmissão através de contato com fômites contaminados com materiais respiratórios ou gastrintestinais. Há evidências também, de transmissão por mãos ou outras superfícies contaminadas sendo que a eficiência da transmissão por essas vias está na dependência da carga viral contaminante, de fatores ambientais como umidade e temperatura, e, do tempo transcorrido entre a contaminação e o contato com a superfície contaminada (HILLERMAN, 2002).

O período de transmissibilidade, segundo informações preliminares dos casos de *influenza A (H1N1)* pandêmica investigados até o momento, indicam que para o adulto, o período pode variar de um dia antes até o sétimo dia após o início dos sintomas e, para menores de doze anos, um dia antes até o décimo quarto dia após o início dos sintomas (BRASIL, 2010).

Para a confirmação diagnóstica, secreções respiratórias devem ser coletadas, preferencialmente utilizando a técnica de aspirado de nasofaringe com frasco coletor de secreção (bronquinho), pois a amostra obtida por essa técnica pode concentrar um maior número de células. Na impossibilidade de utilizar a técnica de aspirado de nasofaringe, como alternativa, poderá ser utilizada a técnica de *swab* de nasofaringe e orofaringe, exclusivamente com *swab* de rayon. Sangue e outras amostras clínicas são utilizados apenas para o monitoramento da evolução clínica do paciente e/ou para a realização de diagnóstico diferencial. As amostras de secreção respiratória coletadas devem ser mantidas entre 4°C e

8°C e encaminhadas aos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs) no mesmo dia da coleta (MACHADO, 2009).

Dentre as particularidades da epidemia por H1N1, chama a atenção o número de casos graves entre pacientes jovens e previamente hígidos, sugerindo-se que pacientes mais idosos poderiam ter algum tipo de imunidade pregressa decorrente de infecções anteriores por outros vírus *Influenza* (HANCOCK et al., 2009). Gestantes são particularmente susceptíveis a quadros mais graves, fato confirmado tanto em casuísticas nacionais como em estudo publicado por Jamieson e colaboradores, no qual pacientes grávidas, além de apresentarem uma chance maior de hospitalização em decorrência do quadro respiratório, apresentam taxas de letalidade maiores do que a população em geral (JAMIESON et al, 2009).

2.5. GRUPO DE RISCO E COMPLICAÇÕES

O Ministério da Saúde, através do Protocolo de Manejo Clínico de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), define como grupo de risco para complicações por influenza pandêmica A (H1N1) pessoas imunodeprimidas como, por exemplo, indivíduos transplantados, pacientes com câncer, pessoas em tratamento para AIDS ou em uso de medicação imunossupressora, considera ainda nesse aspecto, pessoas que apresentem condições crônicas como hemoglobinopatias, problemas cardiovasculares, pneumopatias, insuficiência hepática, doenças renais crônicas, doenças neurológicas, alterações metabólicas como *diabetes melitus* e obesidade grau III (Índice de Massa Corporal ≥ 40), além de doença genética como a Síndrome de Down. Por fim, também é considerado grupo de risco, a população indígena aldeada. Como fatores de risco, o Ministério da Saúde define a idade (inferior a dois ou superior a 60 anos de idade) e gestação em curso, independente da idade gestacional (BRASIL, 2010).

Além da gestação, dentre os fatores de risco associados incluem-se, em ordem crescente: obesidade, hemoglobinopatias, diabetes melitus, doença renal, idade menor de dois anos, idade maior de 60 anos, doenças metabólicas, doenças imunossupressoras, doenças respiratórias e doenças cardiovasculares. A letalidade é maior quando houver concomitância de fatores de risco no mesmo indivíduo (RIBEIRO, 2010).

As complicações da gripe mais frequentes são as pneumonias bacterianas secundárias, sendo geralmente provocadas pelos seguintes agentes: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* e *Haemophilus influenzae*. Uma complicação incomum, e muito grave, é a pneumonia viral primária pelo vírus da influenza. Nos imunocomprometidos, o quadro clínico é geralmente mais arrastado e, muitas vezes, mais grave. Gestantes com quadro de influenza, especialmente no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, estão mais propensas ao agravamento do quadro clínico o que exige internação hospitalar (BRASIL, 2010).

2.6. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O espectro clínico da infecção pelo vírus *Influenza A (H1N1)* de origem suína está ainda sendo definido, mas observou-se, entre os pacientes identificados, desde doença autolimitada à manifestações mais graves, incluindo insuficiência respiratória e morte. Os sinais e sintomas da infecção causada pelo vírus influenza suína clássico em humanos são frequentemente indistinguíveis daqueles da infecção com vírus influenza humano (DAWOOD et al, 2009).

Clinicamente, a doença inicia-se com a instalação abrupta de febre alta, em geral acima de 38°C, seguida de mialgia, dor de garganta, prostração, cefaléia e tosse seca. A febre é, sem dúvida, o sintoma mais importante e perdura em torno de 3 dias. Os sintomas sistêmicos são muito intensos nos primeiros dias da doença. Com a sua progressão, os sintomas respiratórios tornam-se mais evidentes e mantêm-se em geral por 3 a 4 dias, após o desaparecimento da febre. É comum a queixa de garganta seca, rouquidão, tosse seca e queimação retroesternal ao tossir, bem como pele quente e úmida, olhos hiperemiados e lacrimejantes. Há hiperemia das mucosas, com aumento de secreção nasal hialina. O quadro clínico em adultos sadios pode variar de intensidade. Nas crianças, a temperatura pode atingir níveis mais altos, sendo comum o achado de aumento dos linfonodos cervicais. Quadros de bronquite ou bronquiolite, além de sintomas gastrointestinais, também podem fazer parte da apresentação clínica em crianças. Os idosos quase sempre se apresentam febris, às vezes sem outros sintomas, mas em geral a temperatura não atinge níveis tão altos, ou mesmo cursam sem febre (BRASIL, 2010).

A descrição da apresentação clínica da gripe durante a pandemia de 2009 é similar à gripe sazonal, e a maioria das pessoas que se infectaram evoluiu para cura. Assim também os

relatos de literatura apresentam complicações e mortalidade semelhantes às que se evidenciam em pacientes com a influenza sazonal (SÃO PAULO, 2009).

Apesar da maioria dos casos de gripe pandêmica ser semelhante à sazonal foi observada uma proporção de pacientes que apresentam a forma grave, com importante acometimento pulmonar, que evoluía rapidamente para insuficiência respiratória, principalmente em grupos de risco já conhecidos para complicações para influenza sazonal. (BRASIL, 2010).

2.7. EPIDEMIOLOGIA

Em estudo descrevendo 642 casos confirmados nos Estados Unidos, a idade variou de 3 meses a 81 anos, sendo que 40% tinham entre 10 e 18 anos e somente 5% tinham 51 anos ou mais. Os sintomas mais comumente encontrados foram febre (94%), tosse (92%) e dor de garganta (66%). Manifestações gastrintestinais foram relatadas: 25% dos pacientes apresentaram diarreia e 25% tiveram vômitos. A hospitalização foi necessária em 36 (9%) de 399 casos, cujos dados de hospitalização puderam ser conhecidos. Em 22 pacientes hospitalizados, sete relataram ter viajado ao México uma semana antes do início dos sintomas, 11 tiveram confirmação de pneumonia por exame radiológico, oito (36%) requereram cuidados de terapia intensiva, e quatro (18%) tiveram falência respiratória, necessitando de ventilação mecânica. Dois evoluíram para óbito: uma criança de 22 meses de idade com miastenia gravis neonatal e uma mulher de 33 anos que estava grávida (DAWOOD et al, 2009).

Segundo a OMS, do início da pandemia ao final do ano epidemiológico de 2009, em 2 de janeiro de 2010, houve notificação de circulação do vírus pandêmico em 208 países, territórios ou comunidades. Sendo que no final do ano de 2009, as áreas com maior atividade na transmissão eram o centro, o oeste e o sudeste da Europa, norte da África e sul da Ásia. Em 2009, foram notificados 12.799 óbitos confirmados laboratorialmente (BRASIL, 2010).

No Brasil, a incidência de SRAG por influenza A (H1N1) foi de 12/100.000 habitantes, com destaque para as seguintes unidades federadas: Paraná, com 109/100.000; Santa Catarina, com 15/100.000; e São Paulo, com 14/100.000. A mortalidade foi de 0,8/100.000 habitantes. Dos 76.639 casos notificados de SRAG até o dia 7 de novembro de

2009 no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), foram confirmados laboratorialmente para infecção por influenza 24.729 dos casos (32,3%), sendo 22.565 (91,0%) causados pelo novo *vírus de influenza A (H1N1)*. Houve discreta predominância de casos no sexo feminino (57%), e a mediana de idade dos casos confirmados foi de 25 anos, sendo a maior proporção de casos situada na faixa de 15 a 49 anos de idade (RIBEIRO, 2010).

Segundo os dados do SINAN, atualizados pelas vigilâncias epidemiológicas estaduais e municipais, no primeiro semestre do ano de 2010, foram notificados 6.790 casos. Deste total, 10% (675/6.790) foram confirmados para influenza pandêmica (H1N1) 2009 no Brasil, conforme classificação final. A região sudeste apresentou a maior proporção de casos notificados 45,4% (3.085/6.790), entretanto a região norte apresentou a maior proporção de casos confirmados 37,9% (256/675), bem como a maior incidência. Entre os casos confirmados para influenza pandêmica (H1N1) 2009, a mediana de idade permaneceu semelhante ao observado no ano inicial da pandemia, 24 anos (intervalo: <1 ano a 96 anos) e o sexo feminino permaneceu como o mais freqüente com 62,4% (421/675) dos casos confirmados, semelhante ao ano anterior (BRASIL, 2010).

Quanto ao número de óbitos, no primeiro semestre de 2010 foram registrados 91 óbitos confirmados laboratorialmente para influenza pandêmica, desses, 61 pertenciam ao sexo feminino e 23 estavam grávidas; a mediana de idade foi de 28 anos (intervalo: <1 ano a 79 anos) (BRASIL, 2010).

No Pará, no período epidemiológico compreendido entre 03/01 a 13/03/10, foram registrados 283 casos suspeitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave, sendo 111 negativos, 129 positivos para *influenza A (H1N1)* e 43 estão em investigação. Dos 129 confirmados, 17 evoluíram a óbito, dos pacientes confirmados com SRAG que evoluíram a óbito, sete estavam grávidas e dos casos notificados para infecção pelo vírus influenza A (H1N1) pandêmico, 76,0% realizaram diagnóstico laboratorial (PARÁ, 2010).

2.8. INFLUENZA E GRAVIDEZ

Dentre os casos de SRAG por *influenza A (H1N1)* no Brasil, 54% apresentaram pelo menos um fator de risco para complicação, incluindo gestação (RIBEIRO, 2010). Apesar das mulheres grávidas representarem apenas 1% a 2% da população entre os pacientes com

influenza A pandêmica, elas representam 7% a 10% dos pacientes hospitalizados, 6% a 9% de pacientes internados em UTIs e 6% a 10% dos pacientes que foram a óbito. Nesse ponto, o fator de risco para óbito de mulheres infectadas pelo vírus A (*H1N1*) pandêmico aumenta quando a gravidez encontra-se no terceiro trimestre (WHO, 2010). Em um estudo coorte realizado com 22 pacientes admitidos em duas unidades de terapia intensiva de hospitais particulares de São Paulo, a prevalência de gestantes foi de 9,1%, todas estavam no terceiro trimestre. A gestação, especialmente no terceiro trimestre, é um fator de risco para complicações respiratórias e de admissão pela infecção pelo influenza sazonal. Estes dados repetiram-se nos estudos de pacientes com infecção pelo *influenza A (H1N1)* de 2009, em que cerca de 2 a 12% dos casos eram gestantes. A gestação apresentou-se como um fator de risco isolado para a admissão. O risco de infecção grave foi 7 vezes maior do que em mulheres não gestantes e, caso a idade gestacional fosse superior a 20 semanas, esse risco subia para 13 vezes (NASSAR JUNIOR et al, 2010).

Entre os fatores que justificam a alta incidência neste grupo, destacam-se as alterações fisiológicas próprias da gestação, como a redução da capacidade residual funcional pulmonar e comprometimento imunológico da imunidade mediada por células (DUARTE, 2009). Os efeitos do vírus influenza durante a gravidez tem sido notado em pandemias anteriores, particularmente o aumento da mortalidade de mulheres grávidas quando comparado com a população em geral (ANZIC, 2010). Durante o período de influenza sazonal e pandemias anteriores, a gravidez tem sido considerada como fator de risco elevado para aumento da morbimortalidade associada à infecção pelo vírus influenza (JAIN et al, 2009).

2.9. INFLUENZA E OBESIDADE

A obesidade tem sido claramente incriminada como fator de risco para gravidade e mortalidade entre pacientes com gripe suína. Acredita-se que isso decorre dos efeitos respiratórios relacionados à doença (redução da capacidade residual funcional) quanto à presença de comorbidades tipicamente associadas (diabetes, asma, doenças cardiovasculares, etc) (DUARTE, 2009).

Entre os pacientes graves ou casos fatais da gripe provocada pelo vírus A (*H1N1*) pandêmico, a obesidade ($IMC \geq 35$) ou a obesidade mórbida ($IMC \geq 40$) tem sido classificado como um fator de risco elevado, de 5 para 15, quando comparado com a população em geral.

Somado a isso podemos acrescentar as doenças cardiovasculares e a diabetes melitus como possível comorbidade de risco para evolução de casos graves da nova gripe (WHO, 2010).

2.10. HOSPITALIZAÇÃO

Quanto à hospitalização, em um período de pico de incidência da influenza sazonal, constatou-se que pessoas na faixa etária de 65 anos necessitavam comumente de hospitalização quando comparados com crianças na faixa etária abaixo de 5 anos. Durante os dois primeiros meses da pandemia pelo *vírus A (H1N1)* de 2009, quase a metade das hospitalizações envolveu pacientes com idade abaixo dos 18 anos, mais de um terço dos pacientes estavam na faixa etária entre 18 e 49 anos e somente 5% estavam na faixa etária dos 65 anos. O aspecto clínico dos pacientes que foram hospitalizados com *vírus A (H1N1)* 2009 em geral era muito semelhante ao apresentado por pacientes hospitalizados durante o pico de incidência da influenza sazonal ou pandemias anteriores com início agudo de doença respiratória (JAIN et al., 2009).

Aproximadamente um quarto dos pacientes que estavam infectados com o *vírus A (H1N1)* pandêmico e que foram hospitalizados ou morreram, não relataram a coexistência de comorbidades. Basicamente as mesmas condições clínicas associadas com complicações para influenza sazonal também eram consideradas como fator de risco para complicação do quadro clínico pelo *influenza A (H1N1)* 2009 (WHO, 2010). No Brasil, quanto ao balanço parcial até 5 de julho de 2010, no que diz respeito aos casos de *influenza A (H1N1)* pandêmica, indicava o seguinte cenário: 45% dos hospitalizados apresentavam pelo menos um fator de risco, 16% eram gestantes e 47% dos casos concentravam-se na região norte (BRASIL, 2010).

2.11. TRATAMENTO

Duas classes de antivirais então disponíveis como para o tratamento da influenza humana sazonal: inibidores da neuranimidase (oseltamivir e zanamivir) e adamantanas (amantadina e rimantidina). Durante o período de 2008 a 2009, quase toda circulação do *vírus A (H1N1)* sazonal nos Estados Unidos apresentou resistência ao oseltamivir, entretanto, análises genéticas do *A (H1N1)* pandêmico indicaram que o vírus é suscetível ao oseltamivir e zanamivir, mas resistência ao amantadina e a rimantidina (DAWOOD et al., 2009).

O tratamento com Oseltamivir está indicado a todos os indivíduos que apresentarem Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e fator de risco para agravamento, de acordo com a avaliação médica. O Ministério da Saúde reitera que todos os indivíduos que compõem o grupo de risco ou que apresentem fatores de risco para complicações por influenza requerem – obrigatoriamente – avaliação e monitoramento clínico constante de médico assistente, para indicação ou não de tratamento com Oseltamivir, além da adoção de todas as demais medidas terapêuticas. De forma complementar, uma atenção especial deve ser dada às grávidas, independentemente do período de gestação. O tratamento deve ser iniciado em até 48 horas do início dos sintomas (BRASIL, 2010).

A terapia com um inibidor da neuraminidase é importante para pacientes com fator de risco implícito, incluindo grávidas ou aqueles pacientes com quadro clínico grave ou ainda doença progressiva. A terapia precoce com o Oseltamivir em pacientes com influenza A (H1N1) pandêmico tem reduzido o período de hospitalização e o risco de progressão da doença com necessidade de internação em UTI e posterior evolução para óbito (WHO, 2010).

Os pacientes com sintomas gastrintestinais graves podem ter a absorção oral do oseltamivir reduzida, mas atualmente não há nenhuma evidência para sugerir o aumento da dose ou do período de utilização do antiviral. Em pacientes que vomitam até 1 h após a ingestão do medicamento, pode ser administrada uma dose adicional de 75 mg. O uso de oseltamivir em crianças menores de 1 ano deve ser bem avaliado, podendo ser utilizados 12 mg em crianças < 3 meses de idade, 20 mg em crianças de 3 a 5 meses e 25 mg em crianças de 6 a 11 meses, duas vezes ao dia, por cinco dias (MACHADO, 2009)

Está recomendada a profilaxia com Oseltamivir apenas nas seguintes situações: aos profissionais de laboratório que tenham manipulado amostras clínicas que contenham o *vírus Influenza A (H1N1)* pandêmico sem o uso de Equipamento de Proteção Individual (EPI) ou que utilizaram de maneira inadequada; e aos trabalhadores de saúde que estiveram envolvidos na realização de procedimentos invasivos (geradores de aerossóis) ou na manipulação de secreções de um caso suspeito ou confirmado de infecção pela influenza pandêmica A (H1N1) 2009 sem o uso de EPI ou que utilizaram EPI de maneira inadequada. O contato deve ter ocorrido durante o período de transmissibilidade do caso suspeito ou confirmado e a quimioprofilaxia deve ser iniciada em até 48 horas após a exposição. Depois desse período, não há evidência de resultado efetivo desta medida, devendo apenas manter o monitoramento

do indivíduo exposto quanto ao aparecimento de sintomas da doença. A dosagem recomendada para casos de quimioprofilaxia é de 75mg uma vez ao dia, durante 10 (dez) dias após a exposição (BRASIL, 2010).

2.12. IMUNIZAÇÃO E PREVENÇÃO

Nas últimas décadas, a imunização anual com vacinas inativadas contra influenza tem sido a principal medida para a profilaxia da gripe e redução da morbimortalidade relacionada à doença. Atualmente, entre 180-200 milhões de doses de vacina contra influenza são distribuídas e utilizadas a cada ano no mundo. Quando existe coincidência entre as variantes do influenza em circulação na comunidade e aquelas contidas na vacina, a imunização previne a infecção em até 90% dos indivíduos. Além dos benefícios médicos relacionados à vacina como a prevenção da doença e de seus agravos, a imunização contra influenza também tem demonstrado benefícios econômicos quando utilizada em trabalhadores sadios na medida em que evita a queda da produtividade e a ocorrência de absenteísmo relacionada aos surtos anuais de influenza (FORLEO-NETO et al., 2003).

Observando um levantamento parcial da campanha de vacinação no ano de 2010, o Brasil foi o país que mais vacinou em termos de percentual da população total, foram imunizadas 42% de toda sua população, índice maior que Estados Unidos (26%), México (14%), Suíça (17%), Argentina (13%), Cuba (10%), França (8%) e Alemanha (6%). Quanto à influenza sazonal a vacina utilizada no Brasil é constituída por três tipos de cepas dos vírus influenza, sendo dois tipos de vírus de influenza A e um vírus de influenza B. Para conferir proteção adequada, a vacina deve ser administrada a cada ano, já que sua composição também varia anualmente, em função das cepas circulantes. Essa vacina é indicada para indivíduos com 60 anos de idade ou mais e é oferecida por meio de campanhas anuais cujo período deve ser anterior ao período de maior circulação do vírus na população do país (BRASIL, 2010).

No Brasil, o Ministério da Saúde propõe, por ordem de prioridade, vacinar: trabalhadores de saúde que atuam em serviços no atendimento direto de pacientes suspeitos de influenza pandêmica; gestantes; população com doença crônica de base; população indígena aldeada; crianças saudáveis > 6 meses até 2 anos de vida; adultos saudáveis de 20 a 34 anos (BRASIL, 2010).

As medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas, baseadas em intervenções não farmacológicas, para reduzir o risco de adquirir ou transmitir doenças agudas de transmissão respiratória, incluindo o novo *vírus influenza A (H1N1)*, são: higienizar as mãos com água e sabonete antes das refeições, antes de tocar os olhos, boca e nariz e após tossir, espirrar ou usar o banheiro; evitar tocar os olhos, nariz ou boca após contato com superfícies; proteger com lenços (preferencialmente descartáveis) a boca e nariz ao tossir ou espirrar, para evitar disseminação de aerossóis; indivíduos que sejam casos suspeitos ou confirmados devem evitar entrar em contato com outras pessoas suscetíveis. Caso não seja possível, usar máscaras cirúrgicas; indivíduos que sejam casos suspeitos ou confirmados devem evitar aglomerações e ambientes fechados; manter os ambientes ventilados; indivíduos que sejam casos suspeitos ou confirmados devem ficar em repouso, utilizar alimentação balanceada e aumentar a ingestão de líquidos (BRASIL, 2010).

3. MATERIAL E MÉTODO

O presente trabalho consistiu em estudo do tipo transversal, retrospectivo, descritivo e analítico. A pesquisa foi realizada com pacientes procedentes da capital e do interior do estado do Pará, com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) devido infecção pelo *vírus Influenza A (H1N1)* pandêmico que tenham sido notificados através da ficha protocolo de notificação para infecção pelo *vírus Influenza A (H1N1)* pandêmico (APÊNDICE A) do Ministério da Saúde no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no ano de 2010 e que tenham confirmação laboratorial para infecção.

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foi desenvolvido no início da década de 90, tendo como objetivo a coleta e processamento dos dados sobre agravos de notificação em todo o território nacional, fornecendo informações para a análise do perfil da morbidade e contribuindo, dessa forma, para a tomada de decisões nos níveis municipal, estadual e federal. A concepção do SINAN foi norteadada pela padronização de conceitos de definição de caso, pela transmissão de dados a partir da organização hierárquica das três esferas de governo, pelo acesso à base de dados necessária à análise epidemiológica e pela possibilidade de disseminação rápida dos dados gerados na rotina do Sistema Nacional

de Vigilância Epidemiológica do Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, o sistema deveria ser utilizado como a principal fonte de informação para estudar a história natural de um agravo ou doença e estimar a sua magnitude como problema de saúde na população, detectar surtos ou epidemias, bem como elaborar hipóteses epidemiológicas a serem testadas em ensaios específicos (LAGUARDIA et al, 2004).

Como critério, foi padronizada a inclusão de pacientes de ambos os gêneros e sem delimitação de faixa etária, com sinais e sintomas característicos de uma SRAG como febre alta mesmo que referida, tosse e dispnéia acompanhada ou não de aumento da frequência respiratória e hipotensão em relação a pressão normal do paciente; se criança, batimento de asa do nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência; pacientes que apresentaram confirmação laboratorial para infecção pelo vírus A (H1N1) pandêmico.

Para formação do banco de dados foi utilizado informações a respeito dos pacientes com SRAG provocada pelo *vírus Influenza A* pandêmico notificados através da ficha de notificação do Ministério da Saúde no Sistema de Informação de Agravo de Notificação (SINAN) durante o ano de 2009/2010 e publicado no ano de 2010. Nossa amostra total foi constituída de um total de 745 casos confirmados para infecção pelo *vírus Influenza A (H1N1)* pandêmico cujos dados eram constituídos por:

- a)Dados demográficos: idade, gênero, raça, escolaridade e procedência;
- b)Presença ou não de gestação e sua referida idade gestacional, puérpera ou ignorado;
- c)Vacinação: contra gripe sazonal, anti-pneumocócica, contato com caso suspeito, deslocamento ou viagem;
- d)Sinais e sintomas: febre, tosse, calafrio, dispnéia, dor de garganta, artralgia, mialgia, conjuntivite, coriza, diarreia e cefaléia;
- e)Presença ou não de comorbidades: cardiopatia crônica, renal crônico, asma, hemoglobinopatia, imunodeprimido, tabagismo, outras pneumopatias, doença metabólica, obesidade e doença neurológica;
- f)Hospitalização: quantos dias do início dos sintomas até sua hospitalização;
- g)Tratamento: uso de Oseltamivir e/ou antibiótico;
- h)Evolução do paciente: óbito ou melhora do quadro clínico.

O trabalho realizado faz parte do projeto de pesquisa intitulado: “Fatores genéticos, imunológicos e virológicos relacionados a gravidade da gripe causada pelo vírus A (H1N1)

pandêmico”, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos do Núcleo de Medicina Tropical com parecer de número 016/2010 (APÊNDICE B).

As variáveis qualitativas foram descritas através de gráficos e tabelas. Para descrever aspectos clínicos e epidemiológicos em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo *vírus Influenza A (H1N1)*, conforme a evolução do paciente foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. As variáveis quantitativas foram apresentadas por medidas de tendência central e de variação. As variáveis qualitativas foram apresentadas por distribuições de frequências. A inferência estatística constou da aplicação do teste U de Mann-Whitney para comparar as variáveis quantitativas. As variáveis qualitativas foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado, alternativamente, devido à restrição $npq < 5$, foi aplicado o teste G conforme recomenda Ayres et al (2011, p.121). Foi previamente fixado o nível alfa = 0.05 para rejeição da hipótese nula. Todo o processamento estatístico foi realizado no software BioEstat versão 5.2.

4. RESULTADOS

A amostra foi composta por 745 pacientes infectados pelo vírus *Influenza A (H1N1)*, confirmados laboratorialmente, sendo 35.8% (n=267) masculinos e 64.2% (n=478) femininos, com idade entre zero a 96 anos e média etária de 19 anos. Este estudo analisou a distribuição das características clínicas entre as categorias Óbito (n=36, 4.8%) e Sobrevida (n=745, 95.2%). Figura 1.

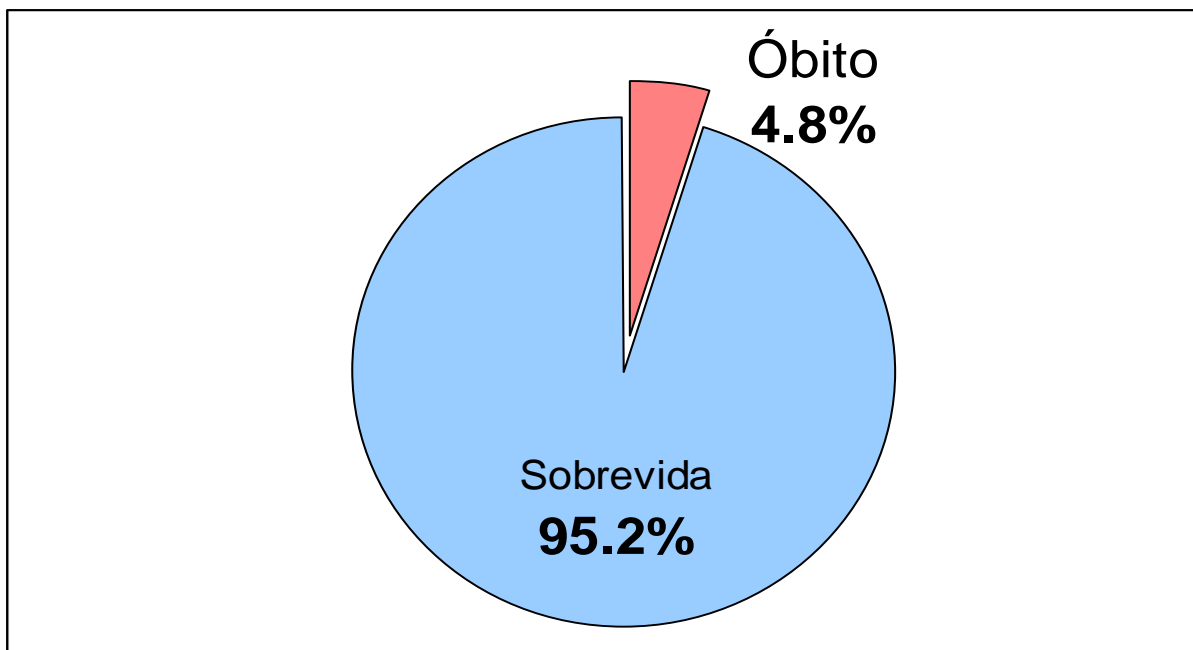


Figura 1: Prevalência de óbito entre os 745 pacientes com H1N1.
FONTE: SINAN

As características gerais: procedência ($p=0.5492$), gênero (0.6174), raça ($p=0.8222$) e escolaridade ($p=0.4605$) não apresentaram diferença significativa entre as categorias Óbito (4.8%) e Sobrevida (95.2%) (Tabela 1). Entretanto, a idade do paciente apresentou diferença altamente significativa ($p\text{-valor} = 0.0008^*$) entre Óbito (25 anos) e Sobrevida (18 anos), ver Tabela 2.

Tabela 1: Características gerais de 745 pacientes com síndrome respiratória aguda grave pelo vírus *Influenza A (H1N1)* no estado do Pará, ano 2009/2010, conforme a evolução para Óbito (n=36) e Sobrevida (n=709).

	Óbito		Sobrevida		Geral		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Ocorrências	36	4.8	709	95,2	745	100	
Procedência							0.5942
Belém	24	66.7	512	72.2	536	71.9	
Interior	12	33.3	197	27.8	209	28.1	
Gênero							0.6174
Masculino	11	30.6	256	36.1	267	35.8	
Feminino	25	69.4	453	63.9	478	64.2	
Raça							0.8222
Amarela	0	0.0	4	0.6	4	0.5	
Branco	11	30.6	219	30.9	230	30.9	
Indígena	0	0.0	2	0.3	2	0.3	
Pardo	23	63.9	335	47.2	358	48.1	
Preto	1	2.8	32	4.5	33	4.4	
Não informado	1	2.8	117	16.5	118	15.8	
Escolaridade							0.4605
Analfabeto	2	5.6	39	5.5	41	5.5	
EFC	3	8.3	26	3.7	29	3.9	
EFI	9	25.0	112	15.8	121	16.2	
EMC	7	19.4	71	10.0	78	10.5	
EMI	2	5.6	48	6.8	50	6.7	
ESC	0	0.0	46	6.5	46	6.2	
ESI	2	5.6	26	3.7	28	3.8	
Não se aplica	1	2.8	17	2.4	18	2.4	
Não respondeu	10	27.8	324	45.7	334	44.8	

FONTE: SINAN

Teste: Qui-quadrado.

Tabela 2: Resumo da variável Idade (anos) de n=745 pacientes com síndrome respiratória aguda grave pelo vírus *Influenza A (H1N1)* no estado do Pará, ano 2009/2010, conforme a evolução do paciente Óbito (n=36) e Sobrevida (n=709).

	Óbito n=36	Sobrevida n=709	Geral n=745
Mínimo	0.0	0.5	0.0
Máximo	79.0	96.0	96.0
Mediana	25.5	18.0	19.0
Primeiro Quartil	18.8	11.0	11.0
Terceiro Quartil	42.5	28.0	28.0
Média Aritmética	30.9	21.6	22.1
Desvio Padrão	18.2	15.3	15.5

FONTE: SINAN

p-valor = 0.0008*, Teste U de Mann-Whitney

A evolução dos pacientes conforme a presença de gestação mostrou que não existe real diferença (p=0.1125) entre Óbito (38.9%) e Sobrevida (53.9%). Entretanto, merece destaque a proporção de óbitos no 3º trimestre de gravidez, na qual o óbito ocorreu em 35.7% (n=5), todavia a diferença entre essas proporções não foi significante (p=0.3298).

Tabela 3: Características gestacionais de n=745 pacientes com síndrome respiratória aguda grave pelo vírus *Influenza A (H1N1)* no estado do Pará, ano 2009/2010, conforme a evolução do paciente Óbito (n=36) e Sobrevida (n=709).

	Óbito		Sobrevida		Geral		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Ocorrências	36	4.8	709		745	95.2	
Gestante							0.1125
Não	22	61.1	327	46.1	349	46.8	
Sim	14	38.9	382	53.9	396	53.2	
Evolução da Gestação	n=14		n=382		n=396		0.3298
1º TRIMESTRE	1	7.1	31	8.1	32	4.3	
2º TRIMESTRE	1	7.1	39	10.2	40	5.4	
3º TRIMESTRE	5	35.7	48	12.6	53	7.1	
Puerpera	1	7.1	2	0.5	3	0.4	
Ignorado	6	42.9	262	68.6	268	36.0	

FONTE: SINAN

Teste: Qui-quadrado.

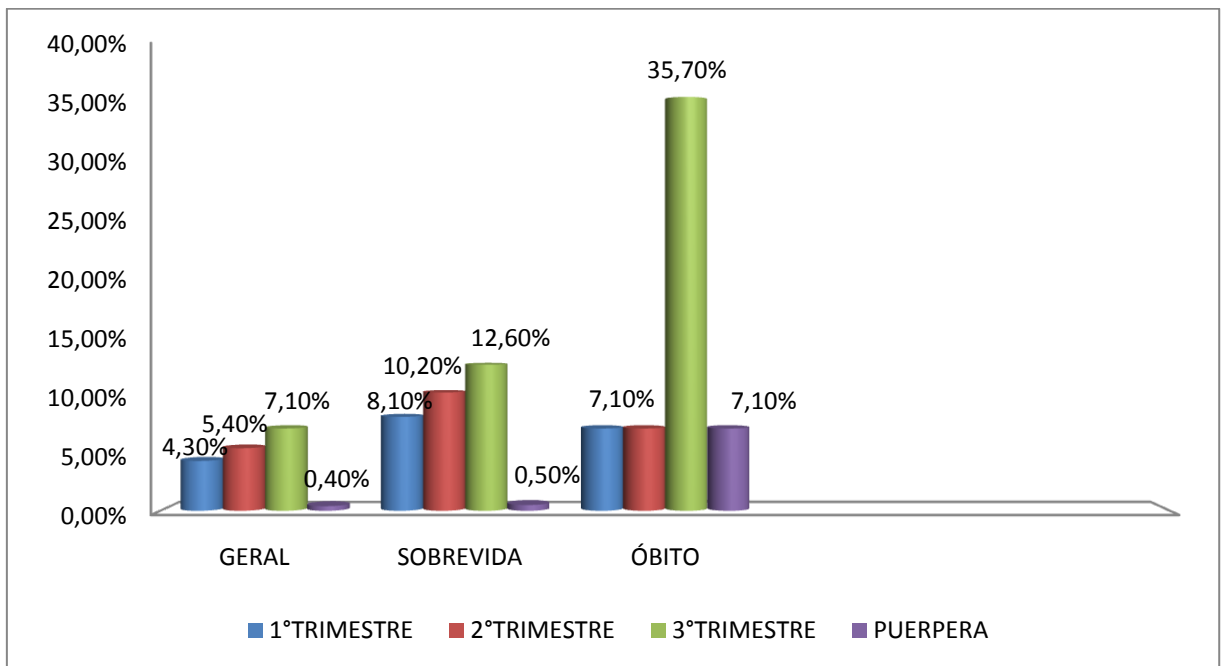


Figura 2: evolução de n= 745 pacientes com síndrome respiratória aguda grave pelo vírus influenza A (H1N1) pandêmico no estado do Pará, conforme trimestre da gravidez e sua evolução para óbito (n=36) ou sobrevida (n=709).

FONTE: SINAN

As seguintes variáveis ocorreram em maiores proporção no grupo Óbito: hospitalização ($p < 0.0001^*$), uso de Oseltamivir ($p < 0.0001^*$) e uso de antibióticos ($p < 0.0001^*$). Outro aspecto que apresentou diferença estatisticamente significativa ($p = 0.0031^*$) foi o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a data da internação. No grupo Óbito a mediana foi de três dias, já no grupo Sobrevida a mediana foi de um dia.

Tabela 4: Hospitalização, Medicamentos e histórico de Vacina aplicadas em 745 pacientes com síndrome respiratória aguda grave pelo vírus influenza a (H1N1) no estado do Pará, ano 2009/2010, conforme a evolução do paciente Óbito (n=36) e Sobrevida (n=709).

	Óbito		Sobrevida		Geral		p-valor
	N	%	n	%	n	%	
Casos	36		709		745		
Hospitalização	35	97.2	343	48.4	378	50.7	<0.0001*
OSELTAMIVIR	25	69.4	244	34.4	269	36.1	<0.0001*
Antibióticos	8	22.2	25	3.5	33	4.4	<0.0001*
Vacina contra gripe	6	16.7	73	10.3	79	10.6	0.3505
Anti Pneumocócica	2	5.6	27	3.8	29	3.9	0.9303

FONTE: SINAN

* Qui-quadrado.

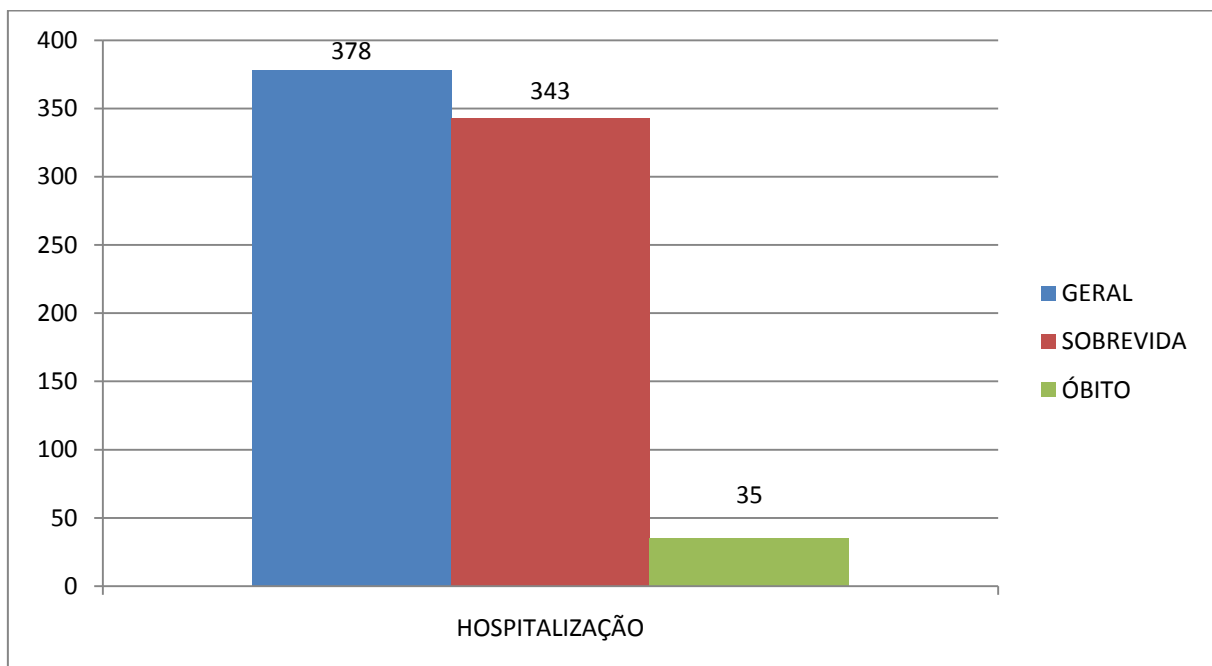


Figura 3: número de pacientes hospitalizados, infectados pelo vírus A (H1N1) pandêmico no estado do Pará, que evoluíram para óbito ou apresentaram melhora do quadro clínico.

FONTE: SINAN

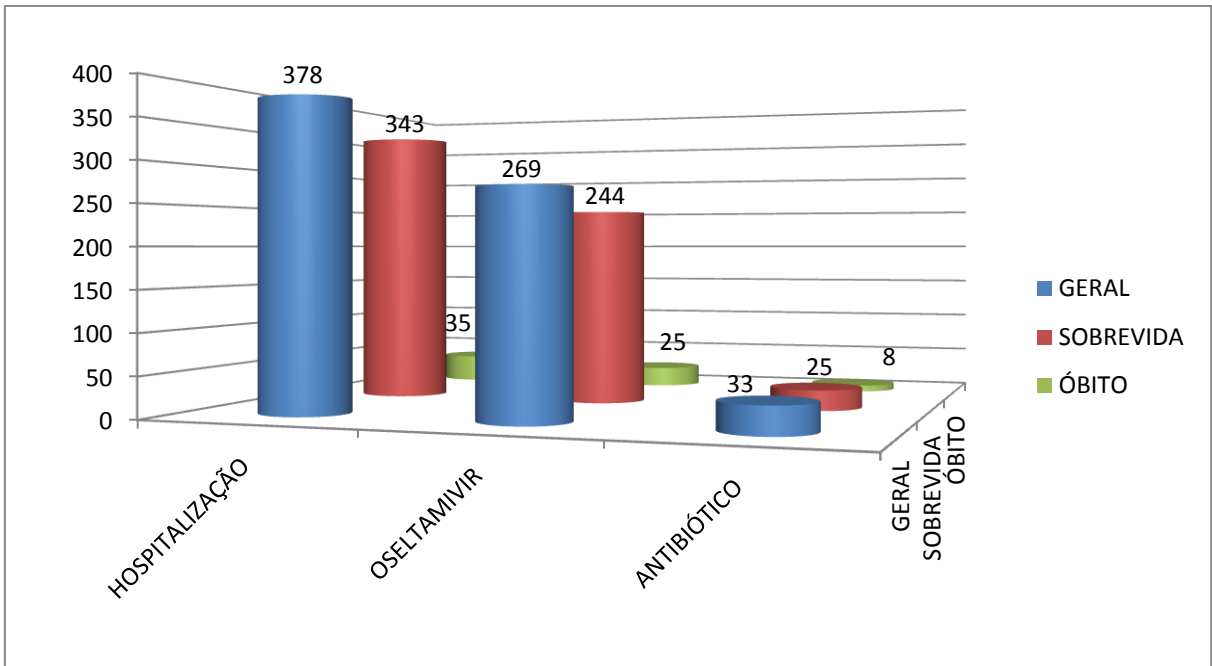


Figura 4: distribuição dos 745 pacientes com síndrome respiratória aguda grave pelo vírus A (H1N1) pandêmico no estado do Pará de acordo com o número de hospitalização, uso do antiviral e uso de antibiótico relacionando sua evolução.
 FONTE: SINAN

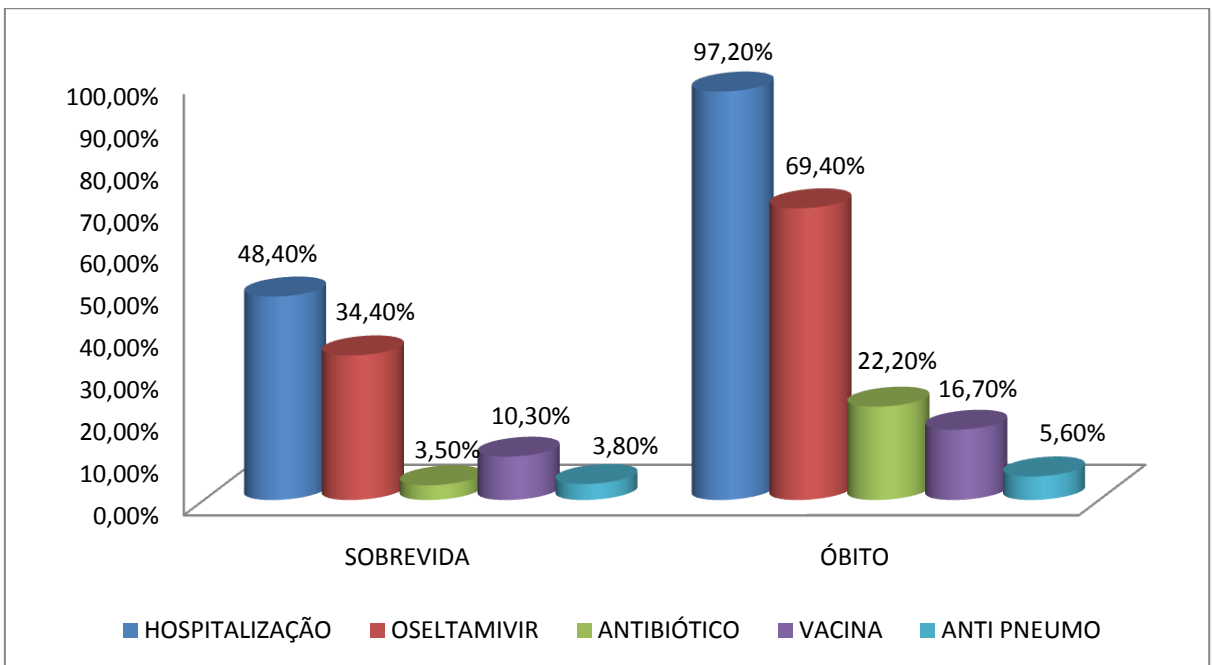


Figura 5: distribuição (%) de hospitalização, terapias e vacinação contra gripe em 745 pacientes com síndrome respiratória aguda grave pelo vírus A (H1N1) pandêmico no estado do Pará, conforme evolução do paciente, óbito (n=36) e sobrevivida (n=709).
 FONTE: SINAN

A presença de dispnéia nos pacientes que evoluíram a óbito (97.2%) e sobrevida (81.2%) foi significativamente diferente ($p=0.0269$). A estimação pontual do *Odds Ratio* = 8.08 apresentou IC 95% variando entre 1.1 e 59.1. A inferência realizada com base no NNH (*Number Need to Harm*) indica que em cada grupo de 7 pacientes com dispnéia ocorre 1 novo óbito.

Tabela 5: Sintomatologia da gripe em 745 pacientes com síndrome respiratória aguda grave pelo vírus *Influenza A (H1N1)* no estado do Pará, ano 2009/2010, conforme a evolução do paciente Óbito (n=36) e Sobrevida (n=709).

	Óbito		Sobrevida		Geral		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Febre	36	100.0	685	96.6	721	96.8	0.4751
Tosse	35	97.2	689	97.2	724	97.2	0.9878
Calafrio	15	41.7	417	58.8	432	58.0	0.0628
Dispnéia	35	97.2	576	81.2	611	82.0	0.0269*
Dor de garganta	21	58.3	503	70.9	524	70.3	0.1530
Artralgia	15	41.7	328	46.3	343	46.0	0.5894
Mialgia	25	69.4	480	67.7	505	67.8	0.8271
Conjuntivite	2	5.6	81	11.4	83	11.1	0.4120
Coriza	19	52.8	476	67.1	495	66.4	0.1098
Diarréia	10	27.8	104	14.7	114	15.3	0.0582
Cefaléia	4	11.1	138	19.5	142	19.1	0.3043

FONTE: SINAN

* Qui-quadrado

A presença de doença metabólica crônica nos pacientes que evoluíram a óbito (n= 3, 8.3%) e sobrevida (n=11, 1.6%) foi significativamente diferente (p=0.0269). A estimação pontual do *Odds Ratio* = 5.7 apresentou IC 95% variando entre 1,5 e 21,6. A inferência realizada com base no NNH (*Number Need to Harm*) indica que em cada grupo de 15 pacientes com Doença metabólica crônica ocorre 1 novo óbito.

Tabela 6: Co-morbidades presentes em 745 pacientes com síndrome respiratória aguda grave pelo vírus influenza a (H1N1) no estado do Pará, ano 2009/2010, conforme a evolução do paciente Óbito (n=36) e Sobrevida (n=709).

	Óbito		Sobrevida		Geral		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
Comorbidade	18	50.0	250	35.3	268	36.0	0.0722
Cardiopatia crônica	3	8.3	26	3.7	29	3.9	0.3319
Renal crônico	1	2.8	5	0.7	6	0.8	0.6880
Asma	4	11.1	141	19.9	145	19.5	0.2794
Hemoglobinopatia	0	0.0	5	0.7	5	0.7	0.6132
Imunodeprimido	2	5.6	17	2.4	19	2.6	0.5283
Tabagismo	3	8.3	26	3.7	29	3.9	0.3318
Outras pneumopatias	7	19.4	74	10.4	81	10.9	0.1558
Doença metabólica crônica	3	8.3	11	1.6	14	1.9	0.0478*
Obesidade	1	2.8	9	1.3	10	1.3	0.9801
Doença neurológica	0	0.0	6	0.8	6	0.8	0.5794

FONTE: SINAN

* Teste G de Williams (alternativa ao Qui-quadrado)

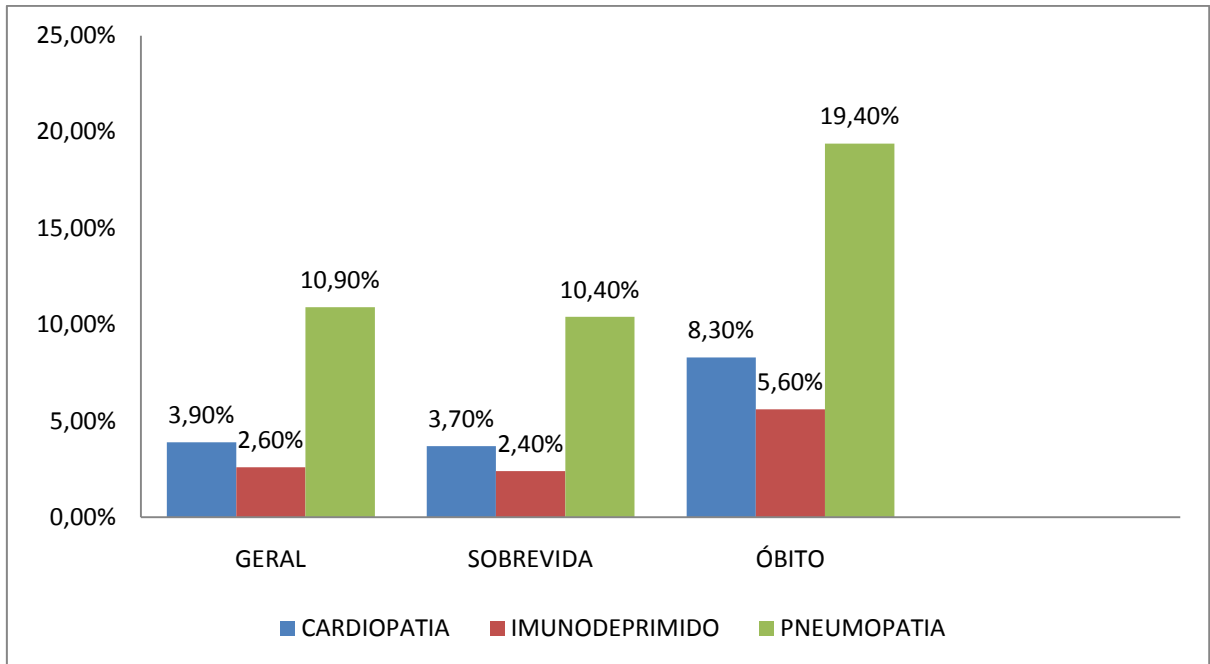


Figura 6: Comorbidades presentes em 745 pacientes com síndrome respiratória aguda grave pelo vírus A (H1N1) pandêmico no estado do Pará, conforme evolução do paciente para óbito (n=36) ou sobrevivência (n=709).

FONTE: SINAN

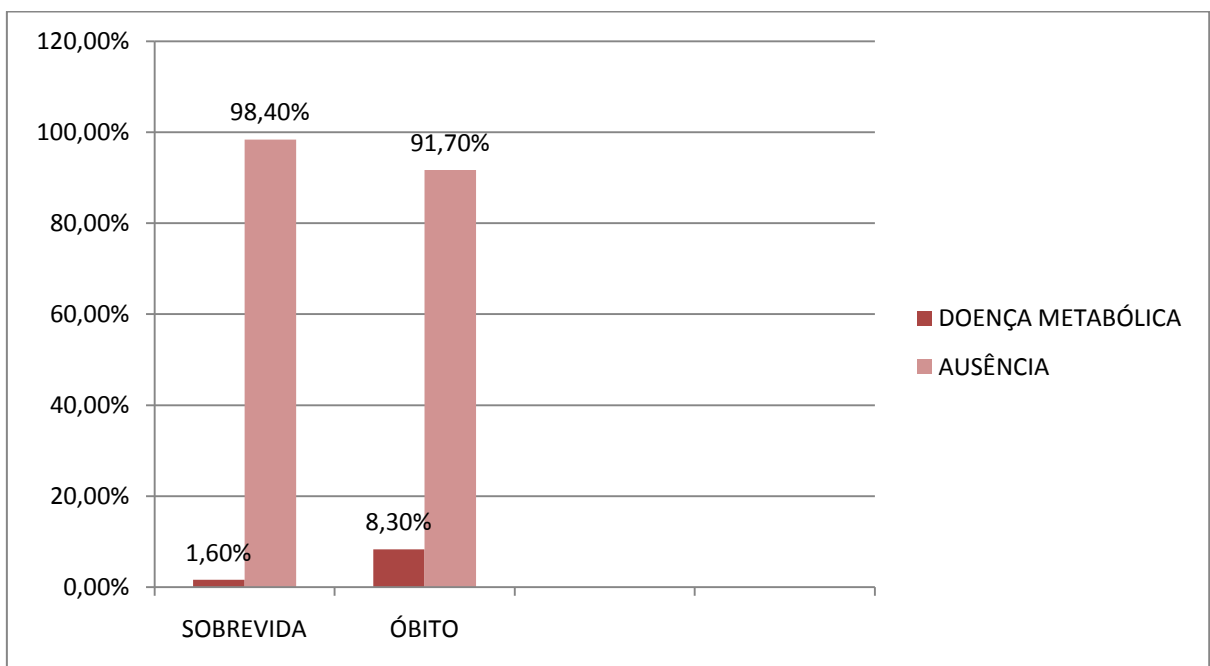


Figura 7: Ocorrência (%) de doença metabólica em 745 pacientes com síndrome respiratória aguda grave pelo vírus A (H1N1) pandêmico no estado do Pará, conforme a evolução do paciente para óbito (n=36) ou sobrevivência (n=709).

FONTE: SINAN

5. DISCUSSÃO

Este estudo propôs-se a descrever os aspectos clínico-epidemiológicos dos pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) pelo vírus *Influenza A (H1N1)* pandêmico no estado do Pará, conforme sua evolução para óbito ou sobrevida, relacionando tal evolução com as características clínicas e epidemiológicas. Dos 745 pacientes, com infecção viral comprovada laboratorialmente 36 (4,8%) evoluíram para óbito dados semelhantes aos divulgados pela Secretaria de Saúde do estado de São Paulo cujos números demonstravam que dos 11.227 casos de SRAG notificados no SINAN web, 2.472 (22%) foram confirmados para *Influenza A (H1N1)* pandêmico e, desses, 149 (6%) foram a óbito.

Quanto ao gênero, nos pacientes estudados observamos uma incidência maior de infecção pelo vírus pandêmico subtipo A (H1N1) no sexo feminino (64,2%), confirmando o que foi encontrado em estudos anteriores cujo predomínio também ocorreu no sexo feminino (RIBEIRO, 2010; JAIN et al, 2009; NASSAR JUNIOR et al, 2010 e DOMINGUEZ-CHERIT et al, 2009). No Canadá, de 168 pacientes admitidos em UTIs, 113 pertenciam ao sexo feminino, 67,3% (KUMA et al, 2009). No informe técnico sobre influenza de junho de 2010 do Ministério da Saúde, dos 609 casos confirmados para influenza pandêmica, o sexo feminino foi frequente em 62,6% dos casos (BRASIL, 2010), o que nos permite afirmar que existe semelhança da amostra estudada no estado do Pará com a encontrada na população nacional.

Quando observamos a evolução clínica desses pacientes constatamos em nosso estudo que dos 478 pacientes pertencentes ao gênero feminino, 25 evoluíram para o óbito (69,4%), dados que estão dentro do perfil epidemiológico divulgado pelo Ministério da Saúde com relação aos pacientes que foram a óbito durante a pandemia de 2009, onde o gênero feminino predominou com 56,4% o que correspondeu a 1.157 dos 2.051 dos óbitos em território nacional (BRASIL, 2010). No ano de 2010, até a semana epidemiológica 28, óbitos no gênero feminino predominou em 70,3% dos casos. Quando observamos as análises epidemiológicas em estudos realizados em diferentes países, constatamos que os dados do Pará foram semelhantes aos descritos por Kumar e colaboradores, onde dos 168 pacientes confirmados para *Influenza A (H1N1)* pandêmico no Canadá, 67,3% pertenciam ao gênero feminino, e 72,4% dos que evoluíram a óbito eram deste gênero (KUMAR et al, 2009). Já resultados divulgados no México e nos EUA, mostraram que as mulheres contribuíram para cerca de

50% dos óbitos por gripe durante a pandemia (DOMINGUEZ-CHERIT et al, 2009; LOUIE et al, 2009).

As características raça ($p=0,8222$) e escolaridade ($p=0,4605$) não apresentaram diferenças significantes entre as categorias óbito e sobrevida no presente estudo. Segundo Hillerman, a gripe tem altas doses de ataque, disseminando rapidamente na comunidade e em ambientes fechados; as crianças em idade pré-escolar e escolar são os grupos que amplificam a transmissão na comunidade, chamando-se atenção que qualquer grupo etário vivendo em condições de contato íntimo pode gerar surtos (HILLERMAN, 2002).

Quanto à distribuição da idade no grupo óbito e sobrevida, observamos uma mediana igual a 25 anos para os pacientes que evoluíram para óbito e mediana de 18 anos para os pacientes que evoluíram com melhora do quadro de SRAG pelo vírus *Influenza A (H1N1)* pandêmico, o que foi semelhante ao encontrado no estado de São Paulo cujo risco de adoecimento registrou-se na faixa etária entre 20 e 29 anos (SÃO PAULO, 2009). Nos Estados Unidos, em um recente relato da literatura, de 642 casos confirmados para influenza A (H1N1) pandêmica, 40% dos casos tinham idade entre 10 e 18 anos com mediana de 20 anos e apenas 5% tinham 51 anos ou mais (DAWOOD, 2009). No Canadá, entretanto, dos 162 pacientes confirmados para infecção por influenza pandêmico, a mediana da idade foi um pouco mais elevada, em torno 32 anos (KUMAR et al, 2009); no México, entre os 58 pacientes descritos em outro estudo, a mediana de idade foi de 44 anos (DOMÍNGUEZ-CHERIT et al, 2009).

A mediana de idade da população brasileira confirmadas para infecção com o vírus A (H1N1) e notificada no SINAN no mês de abril de 2010 foi de 21 anos (intervalo de menos de 1 ano a 84 anos), no mês de maio variou para 30 anos, em junho a mediana foi de 23 anos e julho de 2010 foi de 24 anos (BRASIL, 2010), sendo a média nesses quatro meses uma faixa etária de 24 anos, podemos dizer que o estudo em questão encontra-se dentro da faixa etária nacional dos pacientes confirmados para SRAG provocada pelo vírus A (H1N1) pandêmico. Nosso trabalho apresenta dados semelhantes ao apresentado pela Secretaria Estadual de Saúde do Pará (SESPA) cujo relatório indica uma faixa etária entre 15 e 24 anos de idade (PARÁ, 2010).

No grupo óbito, 50 % estavam na faixa etária entre 18,8 e 42 anos, já no grupo sobrevivida, 75% dos pacientes apresentava idade abaixo dos 28 anos e 50% estavam na faixa etária entre 11 e 28 anos; relato semelhante foi observado em pacientes hospitalizados nos Estados Unidos cuja mediana de idade dos pacientes que foram a óbito foi de 26 anos (JAIN et al, 2009). A faixa etária para óbito em nosso trabalho concorda também com os dados obtidos por Kumar e colaboradores, os pacientes infectados pelo vírus *Influenza A (H1N1)* pandêmico no Canadá em 2010 eram jovens, porém os que apresentavam quadro crítico devido uma comorbidade e vieram a evoluir para óbito eram pacientes com uma média de idade de 42 anos (KUMAR et al, 2011). No México, a mediana para idade dos pacientes que não sobreviveram foi de 39 anos (DOMINGUEZ-CHARIT et al, 2009) e na Califórnia, de 46 anos (LOUIE et al, 2009).

O Ministério da Saúde do Brasil e a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2010), enquadraram como fator de risco para complicações por influenza pandêmica A (H1N1) as mulheres que se encontravam grávidas, independente da idade gestacional (BRASIL, 2010). Neste estudo, dos 745 pacientes notificados como SRAG, confirmados para influenza A (H1N1) pandêmica, 396 (53,2%) estavam grávidas, e estas representaram 38,9% (n= 14) dos óbitos. Vale a pena ressaltar que a maioria das mulheres grávidas que não sobreviveram estavam no terceiro trimestre da gravidez (5 pacientes, 35,7%).

Com relação ao número de óbito, nosso estudo apresentou uma percentagem superior ao da média nacional, pois até a semana epidemiológica 44, em 2009, o número de óbitos registrado foi de 1.528 dos 22.565 casos confirmados para influenza pandêmica, desses, 39,7% eram mulheres em idade fértil sendo que 24,1% estavam grávidas (BRASIL, 2009).

Nosso estudo apresentou semelhança ao encontrado no estado de São Paulo, dos pacientes estudados (2.472) e confirmados para influenza A (H1N1) pandêmico, 260 estavam grávidas e dessas, 21 evoluíram para óbito sendo que a maioria dos casos concentrou-se no segundo e terceiro semestre de gravidez (SÃO PAULO, 2009), em 24 estados norte americanos, 272 casos foram confirmados para gripe de linhagem suína, desses, 18 pacientes estavam grávidas e 12 (67%) estavam no terceiro trimestre de gravidez (JAIN et al, 2009). A gestação, especialmente no terceiro trimestre, é um fator de risco para complicações respiratórias pela infecção pelo influenza sazonal, sendo que este quadro esteve presente nos estudos de pacientes com infecção pelo influenza A (H1N1) 2009, em que cerca de 2 a 12%

dos casos eram gestantes (FORLEO-NETO, 2010). No Brasil até 17 de julho de 2010 foram registrados 727 óbitos pelo vírus pandêmico sendo que 69% eram mulheres em idade fértil, 36,9% eram gestantes e 53,5% evoluíram para óbito (BRASIL, 2010).

Conforme argumenta Jamieson e colaboradores, gestantes são particularmente susceptíveis a quadros mais graves, no qual, além de apresentarem uma chance maior de hospitalização em decorrência do quadro respiratório, apresentam taxas de letalidade maiores do que a população em geral (JAMIESON et al, 2009).

Em nosso estudo, observamos que um pouco mais da metade dos pacientes (50,7%) com SRAG pelo vírus *Influenza A (H1N1)* foram hospitalizados. Dos 36 pacientes que foram a óbito em nossa amostra, 35 (97,2%) estiveram hospitalizados. Em todo o território norte americano em 2009, dos 13.217 casos confirmados para infecção pelo novo vírus *Influenza A (H1N1)* pandêmico, 1082 (8,18%) necessitaram de internação (JAIN et al, 2009). A diferença nos números pode ser explicada pelo fato do Brasil só ter notificado os casos de SRAG, enquanto em outros países, consideraram-se todos os infectados, incluindo formas leves da doença.

Outro aspecto que apresentou relevância estatística foi observado no tempo decorrido entre o início dos sintomas e a data da internação, para os pacientes que evoluíram para óbito a mediana foi de 3 dias e para os pacientes que evoluíram com melhora do quadro clínico a mediana foi de 1 dia. Tal achado nos permite afirmar que quanto mais dias se esperou para internar, as chances do paciente complicar e evoluir para óbito aumentava. Em outros países, o tempo médio decorrido entre o início dos sintomas e a hospitalização variou de dois (Canadá, EUA) a seis dias (México) (KUMAR et al, 2011; LOUIE et al, 2009; DOMINGUEZ-CHERIT et al, 2009; DUARTE et al, 2009). Conforme orientação do Ministério da Saúde os pacientes que apresentassem sinais de alerta com sintoma clínico compatível com SRAG, deveria ter sido encaminhado imediatamente para hospitalização (BRASIL, 2009).

Quanto ao uso do oseltamivir, dos 745 pacientes da amostra, 269 fizeram uso do antiviral sendo que 244 evoluíram com melhora clínica e 25 evoluíram para óbito e dos 476 pacientes que não fizeram uso do oseltamivir como terapia, 9 evoluíram para óbito e 467 evoluíram com melhora quadro clínico. Apesar de 43,6% dos pacientes hospitalizados terem

feito uso do oseltamivir, 16.4% destes evoluíram para óbito o que corresponde a 75% do número total de óbitos analisado na amostra. Tal fato pode estar associado ao início tardio do antiviral, uma vez que a melhor eficácia está associada a um início precoce, nas primeiras 48 horas do início dos sintomas. O início precoce da terapia com oseltamivir em pacientes com SRAG pelo vírus influenza A (H1N1) pandêmico reduz o tempo de hospitalização assim como a progressão para um quadro mais severo da doença e posterior óbito (WHO, 2009).

Apenas 36.1% (n=269) dos 745 casos de gripe notificados evoluindo com SRAG utilizaram o oseltamivir. Um número superior foi observado no estudo de Jain e colaboradores: de 272 pacientes de 24 estados norte-americanos, 268 receberam terapia com antiviral, dos quais 188 receberam oseltamivir (JAIN et al, 2009). No México, Dominguez-Cherit e colaboradores observaram que dos 58 pacientes estudados 44 receberam oseltamivir (DOMINGUEZ-CHARIT et al, 2009); e no Canadá, dos 168 pacientes descritos no estudo, 152 foram medicados com oseltamivir (KUMAR et al, 2009). Na Irlanda, 155 pacientes usaram oseltamivir de um total de 205 casos confirmados (CULLEN et al, 2009).

Síndrome Respiratória Aguda Grave caracteriza-se pela presença de febre alta, tosse e dispnéia (BRASIL, 2010). De acordo com os resultados obtidos em nosso estudo, dos 745 pacientes com SRAG pelo vírus influenza A (H1N1) pandêmico, 724 (97,2%) pacientes apresentaram a tosse como sintoma, 721 (96,8%) apresentaram febre mesmo que referida e 611 (82%) apresentaram dispnéia. Ainda como sintoma relevante estatisticamente para o nosso trabalho, observamos a presença de dor de garganta em 524 (70.3%) pacientes, mialgia em 505 (67,8%) pacientes e coriza em 495 (66,4%) pacientes, tais sintomas estão de acordo com as orientações do Ministério da Saúde para SRAG.

A presença de tosse, febre e dispnéia como sintomas prevalentes em nosso estudo encontra-se de acordo com os sintomas referidos por pacientes em todo território nacional no ano de 2009, febre esteve presente em 93,9% das pessoas acometidas pelo influenza A (H1N1) pandêmico e tosse em 92,6% (SVS, 2010). No México, os mesmos sintomas prevalentes em nosso estudo também estiveram presentes, todos os pacientes estudados apresentaram febre e 98% dos pacientes apresentaram sintomas respiratórios como dispnéia e tosse (DOMINGUEZ-CHARIT et al, 2009) assim como observado em estudo realizado no Canadá, no qual 90,5% dos pacientes estudados tiveram febre e 94,6% apresentaram sintomas respiratório como tosse e dispnéia (KUMAR et al, 2009). Sintomas como dor de garganta,

cefaléia, mialgia e coriza estiveram presente em um pequeno número de pacientes e sintomas gastrointestinal, ocorreram em mais de 10% dos pacientes estudados, semelhante ao encontrado em diversos artigos da literatura (DAWOOD et al, 2009; JAIN et al, 2009; DOMINGUEZ-CHERIT et al, 2009; ECHEVARRÍA-ZUNO et al, 2009; LOUIE et al, 2009; KUMAR et al, 2010).

Quanto à presença de algum tipo de comorbidade nos pacientes estudados, 36% (n=268) apresentavam algum tipo de comorbidade associada, desses, 93,3% (n=250) evoluíram com melhora. Entre os pacientes que evoluíram a óbito, 18 (50%) apresentavam comorbidades, o que sugere que o risco de evolução mais severa da gripe em pacientes com alguma comorbidade é considerável. A evolução do paciente com alguma comorbidade para um quadro mais severo ou óbito se eleva quando este apresenta condições clínicas crônicas como pneumopatias, cardiopatias, hemoglobinopatias, insuficiência hepática, renais crônicos, doenças neurológicas, doenças metabólicas como diabetes melitus e obesidade grau III (BRASIL, 2010)

Considerando a amostra total deste estudo, observou-se comorbidades como asma em 145 pacientes (19,5%), outras pnemopatias em 81 (10,9%) pacientes e cardiopatia crônica em 29 (3,9%) pacientes. Apenas 14 (1,9%) pacientes apresentavam algum tipo de doença metabólica crônica e 10 (1,3%) pacientes eram obesos. Nosso trabalho apresenta semelhança com os dados encontrados em todo território nacional, nos quais 24,3% dos pacientes acometidos por gripe pandêmica apresentavam algum tipo de condição crônica de saúde sendo o grupo das pneumopatias o mais freqüente (17,9%), seguido das cardiopatias (9,9%), doença metabólica como diabetes (2,6%) e obesidade (menos de 1% dos casos) (SVS, 2010).

Uma frequência mais elevada de comorbidades foi descrita por Kumar e colaboradores, os quais relatam em seu estudo em uma amostra de 168 pacientes confirmados para influenza A (H1N1) pandêmico no Canadá, 165 (98,2%) apresentavam alguma comorbidade associada ao quadro clínico. As pneumopatias, incluindo pacientes asmáticos, estiveram entre as comorbidades mais freqüente (41,4% dos casos) (KUMAR et al, 2011). Louie e colaboradores também relataram pneumopatias, cardiopatias crônicas, obesidade e *diabetes melitus* entre as comorbidades mais frequentes associada ao quadro de influenza A (H1N1) pandêmica (LOUIE et al, 2009).

Entre os fatores de risco para evolução de um quadro mais severo ou aumento da possibilidade de evolução para óbito estão às doenças metabólicas crônicas, em primeiro lugar a obesidade seguida das pneumopatias, cardiopatias e *diabetes melitus* (WHO, 2010), confirmando o que foi encontrado em nosso estudo que em cada grupo de 15 pacientes com doença metabólica crônica ocorre 1 novo óbito, 8,3% dos pacientes que evoluíram para óbito, apresentavam alguma doença metabólica crônica.

6. CONCLUSÃO

- Análise de 745 casos de gripe pelo *vírus Influenza A (H1N1)* pandêmico ocorrido no estado do Pará no ano de 2009 e 2010 que evoluíram como SRAG e foram notificados no SINAN.
- 4.8% dos pacientes evoluíram para óbito e 95.2% para melhora do quadro clínico.
- A maioria dos casos ocorreu em mulheres.
- A média etária foi de 19 anos abrangendo um intervalo entre zero a 96 anos.
- 35.7% dos pacientes que foram a óbito eram mulheres e estavam no terceiro trimestre de gestação.
- 50.7% dos pacientes foram hospitalizados e 9.25% evoluíram para óbito, 97.2% do total de óbito da amostra.
- O tempo decorrido entre o início dos sintomas e a data da internação foi significativamente maior no grupo de pacientes que evoluíram a óbito.
- A maioria dos pacientes apresentou quadro clínico de febre, tosse e dispnéia.
- Menos da metade dos pacientes hospitalizados fizeram uso do oseltamivir e um número significativo evoluiu para óbito.
- A maioria dos pacientes que evoluíram para óbito apresentava uma pneumopatia associada incluindo asma.
- A doença metabólica estava presente em 8.3% dos pacientes que evoluíram para óbito sendo que em cada grupo de 15 pacientes com doença metabólica ocorre 1 novo óbito.
- O trabalho nos confirma certa peculiaridade da nova cepa, nos alerta para sinais e sintomas freqüentes e também para o grupo de risco.

REFERÊNCIAS

ANZIC. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. **New England Journal of Medicine**, 361;20. nejm.org november 12, 2009.

ARDEN, N. H. The epidemiology of influenza in children. **Pediatric Annals** 29, 678-82. 2000.

AYRES, M.; AYRES JR, M.; AYRES, D. L.; DOS SANTOS, A. A. S. **BioEstat 5: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas**. 5. ed. Belém-PA: Publicações Avulsas do Mamirauá, 2007. 361 p.

BIANCO, Rosana Del et al . Clinical aspects of influenza A (H1N1) in HIV-infected individuals in São Paulo during the pandemic of 2009. **Braz J Infect Dis**, Salvador, v. 15, n. 2, Apr. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 6ª ed., vol. II, p. 495, Brasília- D. F., 2005

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. . 8ª ed., vol. II, p. 495, Brasília-DF.,2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde. Gabinete Permanente de Emergências de Saúde Pública. **Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza – Versão III**. Brasília: Ministério da Saúde, 5 de agosto de 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Gabinete Permanente de Emergências de Saúde Pública. **Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – ESPII: INFLUENZA A (H1N1), Protocolo de Notificação e Investigação**. Brasília: Ministério da Saúde, maio de 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – ESPII: Diretrizes para o enfrentamento à pandemia de Influenza A (H1N1) – ações de atenção primária a saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 27 de agosto de 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – ESPII: Protocolo de Manejo Clínico de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) – Versão IV**. Brasília-DF., 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 – Análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009. **Boletim Eletrônico Epidemiológico**, ano 10, nº2. Brasília – DF., março de 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 – Monitoramento de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Hospitalizados. **Informe Técnico Mensal de Influenza**, nº1, Brasília, Março de 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 – Monitoramento de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Hospitalizados. **Informe Técnico Mensal de Influenza**, n°2, Brasília, Abril de 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 – Monitoramento de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Hospitalizados. **Informe Técnico Mensal de Influenza**, n°3, Brasília, Maio de 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 – Monitoramento de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Hospitalizados. **Informe Técnico Mensal de Influenza**, n°4, Brasília, Junho de 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 – Monitoramento de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Hospitalizados. **Informe Técnico Mensal de Influenza**, n°5, Brasília, Julho de 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 – Monitoramento de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Hospitalizados. **Informe Técnico Mensal de Influenza**, n°6, Brasília, Julho de 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Plano Brasileiro de Preparação para uma Pandemia de Influenza-Versão III**. Brasília – DF., abril de 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde (SUS). Balanço Parcial da Vacinação contra Gripe A (H1N1). Brasília – DF, 2010.

CARMO, H. C. ; OLIVEIRA, W. K. Risco de Pandemia de Influenza Pelo Vírus A (H1N1). **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 25(6): 1192-1193, Jun, 2009.

COHEN, J. M. ; MOSNIER, A. and Liwartovski. **Etude économique de l'impact de la grippe**. *GEIG-Open Rome*. 2000.

COLMAN, P. M. **Structure and function of the neuraminidase**. In *Textbook of Influenza*, pp. 65-73. Edited by K. G. Nicholson, R. G. Webster and A. J. Hay. Oxford: Blackwell Science Ltd. 1998.

CULLEN et al. Surveillance of the first 205 confirmed hospitalised cases of pandemic H1N1 influenza in Ireland , 28 April – 3 October 2009. Disponível em: < www.eurosurveillance.org>. Acessado em 27 de julho de 2011.

CDC. Update on avian Influenza A (H5N1) virus infection in Humans. **New England Journal of Medicina**, 358: 261-73, 2009.

CDC. Emergence of a novel swine-origin Influenza A (H1N1) virus in humans, **New England Journal of Medicina**, 361, 2009.

CLAAS, E. C.; OSTERHAUS, A. D.; VAN BEEK, R.; DE JONG, J. C.; RIMMELZWAAN, G. F.; SENNE, D. A.; KRAUSS, S.; SHORTRIDGE, K. F.; WEBSTER, R. G. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. **Lancet** 351, 472-7. 1998.

DAWOOD, F.S et al. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. **New England Journal of Medicine**, 2009; 360:2605-15, June 18, 2009.

DE JONG, J. C.; CLAAS, E. C. J.; OSTERHAUS, A. D. M. E.; WEBSTER, R. G.; LIM, W. L. A pandemic warning. **Nature** 389, 554. 1997.

DOMINGUEZ-CHERIT et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) in Mexico. **JAMA**, Vol 302, No. 17. November 4, 2009 (Reprinted).

DUARTE, Péricles Almeida Delfino et al . Pacientes com infecção por vírus A (H1N1) admitidos em unidades de terapia intensiva do Estado do Paraná, Brasil. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo, v. 21, n. 3, Agosto., 2009 .

ECHEVERÍA-ZUNO et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. Published online November 12, 2009.

FORLEO-NETO et al. Influenza. **Rev. da soc. bras. de medicina tropical**, vol. 36 (2): 267-274, mar-abr, 2003.

FOUCHIER, R. A.; MUNSTER, V.; WALLENSTEN, A.; BESTEBROER, T. M.; HERFST, S.; SMITH, D.; RIMMELZWAAN, G. F.; OLSEN, B.; OSTERHAUS, A.D. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. **Journal of Virology**.79 (5):2814-22. 2005.

HANCOCK, K et al. Cross-Reactive Antibody Responses to the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus. **N Engl J Med** (361), 2009 (Published ahead of print).

HATTA, M.; KAWAOKA, Y. The Continued pandemic threat posed by avian influenza viruses in Hong Kong. **Trends in Microbiology**. 10 (7): 340-44, 2002.

HILLERMAN, M.R. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. **Vaccine**, 20. 3068-3087, 2002.

JAIN, S et al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. **New England Journal of Medicine**, 361;20 nejm.org November 12, 2009.

JAMIESON et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. **Lancet**. Published ahead of print, Jul 29, 2009.

KUMAR et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. **JAMA**, Vol 302, No. 17. November 4, 2009(Reprinted).

KUMAR et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. **JAMA**, Vol 302, No. 17. November 4, 2010 (Reprinted).

LOUIE et al. Factors Associated With Death or Hospitalization Due to Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Infection in California. **JAMA**, Vol 302, No. 17. November 4, 2009 (Reprinted).

MAHMUD et al. Estimated cumulative incidence of pandemic (H1N1) influenza among pregnant women during the first wave of the 2009 pandemic. **CMAJ**, 182(14), october 5, 2010.

MARTINEZ, J.A.B. Influenza e publicações científicas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, vol.35, n.5, São Paulo, Mai. 2009.

MEDEIROS, R.; NAFFAKH, N.; MANUGUERRA, J.C.; VAN DER WERF, S. Structure et mécanismes de variation des virus grippaux. **Virologie**, Paris, 2002.

MILLER et al. Incidence of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet* 375: 1100–08, Vol 375, March 27, 2010.

MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. **Bacterial Coinfections in Lung Tissue Specimens From Fatal Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) United States, May-August 2009**. MMWR58:1071-1074, 2009.

MYERS, K. P.; OLSEN, C.W.; GRAY, G.C. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. **Clin Infect Dis**. 2007;44(8):1084-8.

NASSAR JUNIOR, Antonio Paulo et al . Apresentação clínica e evolução de pacientes com infecção por Influenza A (H1N1) que necessitaram de terapia intensiva durante a pandemia de 2009. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo, v. 22, n. 4, Dezembro. 2010.

NEUZIL, K. M.; REED, G. W.; MITCHEL, E. F.; JR. AND GRIFFIN, M. R. **Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women** [see comments]. *Jama* 281, 901-7. 1999.

PARÁ (estado). Secretaria de Estado de Saúde Pública. Sistema único de Saúde. Coordenação de Vigilância a Saúde. Análise dos Casos de Influenza Pandêmica A (H1N1) até a semana epidemiológica 10/2010 (13/03) no Estado do Pará. **Boletim Eletrônico Epidemiológico**, Belém-PA., 2010.

RIBEIRO, Sandra Aparecida et al . Síndrome respiratória aguda grave causada por influenza A (subtipo H1N1). **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 36, n. 3, June 2010 .

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Coordenadoria de Controle de Doenças. Características dos casos notificados de Influenza A/H1N1. **Revista de Saúde Pública**, vol.43, no.5, São Paulo, Out. 2009.

SIMONSEN, L.; CLARKE, M.J.; WILLIAMSON, G.D.; STROUP, D.F.; ARDEN, N.H.; SCHONBERG, L.B. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. **American Journal of Public Health** 87: 1944-1950, 2000.

World Health Organization - WHO. Plan Mundial de la OMS de Preparacion para una Pandemia de Influenza. **WHO**, Geneva, 2005.

World Health Organization - WHO. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. **New England Journal of Medicine**, 362;18 nejm.org may 6, 2010.

APÊNDICE A – FICHA DE NOTIFICAÇÃO

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

Nº

FICHA DE INVESTIGAÇÃO INFLUENZA HUMANA POR NOVO SUBTIPO (PANDÊMICO)

CASO SUSPEITO DE INFLUENZA HUMANA POR NOVO SUBTIPO (PANDÊMICO):
 Todo paciente procedente de área afetada que apresente temperatura >= 38°C E tosse OU dor de garganta OU dispnéia.

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		3 Data da Notificação																					
	2 Agravo/doença INFLUENZA HUMANA POR NOVO SUBTIPO (PANDÊMICO)		Código (CID) J11																					
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)																					
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas																				
Notificação Individual	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento																				
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4-Idade Gestacional Ignorada 5-Não 6-Não se aplica 8-Ignorado	13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado																				
	14 Escolaridade 3-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Escola fundamental completa (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Escola médio incompleta (antigo colegial ou 2º grau) 6-Escola médio completa (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10-Não se aplica																							
	15 Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe																					
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito																				
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)																					
	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)																					
	24 Geo campo 1		25 Geo campo 2																					
	26 Ponto de Referência		27 CEP																					
	28 (DDD) Telefone		29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periferia 9 - Ignorado																					
	30 País (se residente fora do Brasil)																							
	31 Data da Investigação																							
Dados Complementares do Caso																								
Antecedentes Epidemiológicos	32 Ocupação		33 Recebeu Vacina contra Gripe 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado																					
	34 Se sim, data da última dose		35 Recebeu Vacina Anti-Pneumocócica 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado																					
	36 Se sim, data da última dose		37 Contato com Caso Suspeito ou Confirmado de Influenza Humana por Novo Subtipo (até 10 dias antes do início dos sinais e sintomas)																					
	01 - Domicílio 05 - Posto de Saúde/Hospital 09 - Ignorado 02 - Vizinhança 06 - Outro Estado/Município 10 - Meio de Transporte 03 - Trabalho 07 - Sem História de Contato 11 - Outro 04 - Creche/Escola 08 - Outro País																							
	38 Informações sobre Deslocamento (datas e locais frequentados no período de até 10 dias antes do início dos sinais e sintomas)																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Data</th> <th>UF</th> <th>Município/Localidade</th> <th>País</th> <th>Meio de Transporte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>					Data	UF	Município/Localidade	País	Meio de Transporte															
Data	UF	Município/Localidade	País	Meio de Transporte																				
39 Contato com Aves Doentes ou Mortas até 10 dias antes do início dos sinais e sintomas? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		40 UF	41 Nome do Município	42 País																				
Dados Clínicos	43 Sinais e Sintomas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado																							
	<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Dispnéia	<input type="checkbox"/> Mialgia	<input type="checkbox"/> Diarréia																				
	<input type="checkbox"/> Tosse	<input type="checkbox"/> Dor de Garganta	<input type="checkbox"/> Conjuntivite	<input type="checkbox"/> Outros																				
<input type="checkbox"/> Calafrio	<input type="checkbox"/> Artralgia	<input type="checkbox"/> Coriza																						
44 Comorbidade																								
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/> Cardiopatia crônica	<input type="checkbox"/> Renal Crônico	<input type="checkbox"/> Imunodeprimido																					
	<input type="checkbox"/> Pneumopatia crônica	<input type="checkbox"/> Hemoglobinopatia	<input type="checkbox"/> Tabagismo																					
		<input type="checkbox"/> Doença Metabólica Crônica	<input type="checkbox"/> Outros																					

Influenza humana por novo subtipo (pandêmico)
Sinan NET
SVS 18/09/2006

