

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

BLENO LEONAM GONÇALVES DA COSTA

**FATORES DE RISCO PARA ÓBITO POR INFLUENZA A/H1N1 NO ESTADO DO
AMAZONAS, NO ANO EPIDÊMICO DE 2019**

MANAUS

2023

BLENO LEONAM GONÇALVES DA COSTA

**FAORES DE RISCO PARA ÓBITO POR INFLUENZA A/H1N1 NO ESTADO DO
AMAZONAS, NO ANO EPIDÊMICO DE 2019**

Dissertação apresentada como requisito para a defesa de Título de Mestre em Ciências da Saúde, no Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas, nível mestrado acadêmico. Linha de Pesquisa 3: Gestão, ética/bioética e tecnologia em saúde.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Barros de Castro

Co-orientador: Prof. Dr. Vanderson de Souza Sampaio

MANAUS

2023

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

C837f Costa, Bleno Leonam Gonçalves
Fatores de risco para óbitos por influenza A H1N1 no estado do Amazonas, no ano epidêmico de 2019 / Bleno Leonam Gonçalves Costa . 2023
39 f.: 31 cm.

Orientador: Daniel Barros de Castro
Coorientador: Vanderson de Souza Sampaio
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Influenza A Vírus. 2. H1N1 Subtipo. 3. Óbito;. 4. Vigilância em Saúde Pública. 5. Amazônia.. I. Castro, Daniel Barros de. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

BLENO LEONAM GONÇALVES DA COSTA

Defesa apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Estado do Amazonas como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Aprovado em 28 / 05 / 2023.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Daniel Barros de Castro

Presidente – Membro Interno - PPGCIS/UFAM



Prof.^a Dr.^a Barbara Aparecida Chaves

Membro Interno – PPGCIS/UFAM



Prof.^a Dr.^a Leise Gomes Fernandes

Membro Externo – FVS-RCP

AGRADECIMENTOS

“Gratidão é um sentimento de reconhecimento, uma emoção por saber que uma pessoa fez uma boa ação, um auxílio, em favor de outra. Gratidão é uma espécie de dívida, é querer agradecer a outra pessoa por ter feito algo muito de benéfico para ela.” diante disso, expresso o meu muito OBRIGADO.

A Deus, em sua infinita misericórdia para comigo, me dando o sustento e a força necessária para vencer os obstáculos da vida.

A minha amada esposa, Ítala Ariane Silva da Costa, por estar comigo nessa trajetória, por ter me presenteado com a nossa herança confiada por Deus, a nossa Isabel Costa, e por compreender momentos de isolamento e as vezes ausência, para que possamos alçar voos ainda maiores.

A minha amada filha, Isabel Silva Costa, por ser uma das coisas mais maravilhosas que aconteceu na minha vida e me ensina todos os dias e impulsiona a ser um ser humano melhor em tudo que me proponho a fazer.

Aos meus Pais, Manoel e Ivanizes, pelo amor, carinho, incentivo, apoio incondicional e ter me ensinado que através da educação podemos mudar de vida.

A meu irmão, Bruno Costa e sua família, pela parceria, cumplicidade e suporte nas mais diversas situações da vida.

Aos meus Sogros, Aldo e Nalda, pelas orações, pelo carinho, a presença e o cuidado com nossa família.

Aos meus cunhados, Gisah, Irlan e Andre, pelo carinho e por ser presente em nossa família.

Ao meu orientador, Dr. Daniel Barros de Castro, por ser além de professor um bom amigo, conselheiro, que aceita os desafios, que cobra, que corrige, mas também que elogia, engradece e se alegra com o êxito em minha formação acadêmica, você inspira a ser melhor a cada dia.

Aos meus amigos da FVS da SASS e do GCCI, por acreditar e me incentivar para novos aprendizados.

Aos meus pastores, Jorge e Luciana Cavalcante, Clodson e Eliana Assunção, por suas orações, pelo suporte, ombro amigo e incentivo nessa longa e estreita estrada da vida.

Aos meus amigos, por se fazerem presente, apoiando e acreditando que as conquistas são possíveis em seus mais altos patamares.

A minha amiga da trajetória acadêmica, Jessica Correa, pelas conversas, ajudas, conquistas e por terem vivenciado esse mestrado diretamente comigo.

Ao Professor, Dr. Vanderson Sampaio, pelos ensinamentos, disponibilidade e paciência durante esse percurso.

Ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde, na pessoa da Prof^a Dra. Roberta Lins, por todo auxílio durante este curso.

A agência de fomento do Governo do Estado do Amazonas (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Amazonas – FAPEAM), por todo suporte em diversos momentos.

E por fim, a todas as pessoas que direta e indiretamente me ajudaram, apoiaram e incentivaram para conclusão deste curso de mestrado.

RESUMO

Introdução: A influenza tipo A é responsável pelas epidemias sazonais de gripe, e frequentemente, estão associadas ao aumento das taxas de hospitalização e morte por pneumonia, especialmente em pacientes que apresentam condições e fatores de risco. No estado do Amazonas foram notificados 120 casos de infecção por Influenza A/H1N1 em 2019, sendo que 34 evoluíram para o óbito. Compreender os fatores prognósticos negativos em pacientes com influenza gravemente enfermos constitui importante passo para o adequado planejamento de estratégias para controle da epidemia e mitigação de danos. **Objetivo:** Identificar os fatores de risco para óbito por influenza A/H1N1 no estado do Amazonas, no ano epidêmico de 2019. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte prospectiva utilizando dados secundários da vigilância epidemiológica do estado do Amazonas. Foi utilizado o modelo de regressão logística para analisar a associação entre os fatores sociodemográficos e clínicos com o óbito por influenza. **Resultados:** Em 2019, foram registradas 161 hospitalizações por influenza A no Amazonas, dos quais 50% tinham idade entre 13 e 59 anos e 55% eram do sexo feminino. Pacientes com idade de 13 a 59 anos e de 60 anos ou mais, e os que apresentavam pneumopatia apresentaram maior risco de evoluir para óbito, enquanto o uso do antiviral foi fator de proteção. **Conclusão:** Nossos achados apontam que na conduta dos pacientes com influenza deve ser observada a idade e pneumopatias como fatores de risco ao óbito, enquanto o tratamento em tempo oportuno fica evidenciado como uma importante ferramenta para se evitar o óbito.

Palavras-chave: Influenza A Vírus, H1N1 Subtipo; Óbito; Vigilância em Saúde Pública; Amazônia.

ABSTRACT

Introduction: Type A influenza is responsible for seasonal flu epidemics and is often associated with increased rates of hospitalization and death from pneumonia, especially in patients who have conditions and risk factors. In the state of Amazonas, 120 cases of infection by Influenza A/H1N1 were reported in 2019, of which 34 evolved to death. Understanding the negative prognostic factors in critically ill patients with influenza is an important step towards the adequate planning of strategies for controlling the epidemic and mitigating damage. **Objective:** To identify the risk factors for death from influenza A/H1N1 in the state of Amazonas, in the epidemic year of 2019. **Methods:** A prospective cohort study was carried out using secondary data from epidemiological surveillance in the state of Amazonas. The logistic regression model was used to analyze the association between sociodemographic and clinical factors with death from influenza. **Results:** In 2019, 161 hospitalizations for influenza A were recorded in Amazonas, of which 50% were aged between 13 and 59 years and 55% were female. Patients aged 13 to 59 years and 60 years or older, and those with lung disease, had a higher risk of dying, while the use of antivirals was a protective factor. **Conclusion:** Our findings indicate that when dealing with patients with influenza, factors such as the age and pneumopathies should be observed as risk factors for death, while timely treatment is evidenced as an important tool to avoid death.

Key words: Influenza A/H1N1; Epidemic, Epidemiological surveillance; amazon; Severe Acute Respiratory Syndrome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Zona geográfica do estado do Amazonas.

Figura 2 – Números de casos de SRAG e morte por influenza A/H1N1 no ano de 2019, no estado do Amazonas.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e assistenciais em pacientes hospitalizados com influenza e fatores relacionados ao óbito, no estado do Amazonas, em 2019;

Tabela 2. Relação entre as características demográficas e o óbito em pacientes hospitalizados com influenza, no estado do Amazonas, em 2019;

Tabela 3. Relação entre as comorbidades e o óbito por influenza em pacientes hospitalizados, no estado do Amazonas, em 2019;

Tabela 4. Relação entre os sinais e sintomas e o óbito por influenza em pacientes hospitalizados, no estado do Amazonas, em 2019;

Tabela 5. Relação entre o uso de antiviral, tipo de estabelecimento e o óbito por influenza em pacientes hospitalizados, no estado do Amazonas, em 2019.

LISTA DE ABREVIATURAS

SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave;

OMS – Organização Mundial da Saúde;

OPAS – Organização Panamericana de Saúde;

UTI – Unidade de Terapia Intensiva;

Sivep-Gripe - Sistema de Informação de Vigilância da Gripe;

SINAN - Sistema de Informação de Agravos e Notificação

SIM - Sistema de Informações Sobre Mortalidade

SES - Secretaria de Saúde do Estado do Amazonas

FVS-RCP – Fundação de Vigilância em Saúde no Estado do Amazonas - Dra.
Rosemary Costa Pinto

PCR - Reação em Cadeia de Polimerase

CEP - Comitê de Ética e Pesquisa

RR – Risco Relativo

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 9 |
| 2. DESENVOLVIMENTO..... | 10 |
| 2.1 REFERENCIAL TEÓRICO | 10 |
| 2.1.1 INFLUENZA | 10 |
| 2.1.2 INFLUENZA NO MUNDO | 11 |
| 2.1.3 INFLUENZA NO BRASIL..... | 11 |
| 2.1.4 VIGILÂNCIA DA SRAG..... | 12 |
| 2.1.5 INFLUENZA, HOSPITALIZAÇÕES E ÓBITOS..... | 13 |
| 2.2 JUSTIFICATIVA | 13 |
| 3. OBJETIVO | 15 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL | 15 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 15 |
| 4. METODOLOGIA..... | 16 |
| 4.1 ÁREA DO ESTUDO | 16 |
| 4.2 FONTE DE DADOS | 16 |
| 4.3 TIPO DE ESTUDO..... | 17 |
| 4.4 ANÁLISE DE DADOS | 18 |
| 4.5 ASPECTOS ÉTICOS | 18 |
| 5. RESULTADOS | 19 |
| 5.1 ARTIGO 1:..... | 19 |
| Fatores de risco para óbitos por influenza A H1N1 no estado do Amazonas, no ano epidêmico de 2019..... | 19 |
| 6. REFERÊNCIAS | 36 |

1. INTRODUÇÃO

A influenza é uma doença respiratória aguda causada pelos vírus A, B, C e D, e vírus da gripe suína que pode causar infecções em humanos se as características antigênicas do vírus mudarem por meio de rearranjo. No ano de 2009, a pandemia disseminada por influenza A H1N1 registrou, até abril de 2010, pelo menos 17.483 óbitos no mundo (OMS, 2010). Estima-se que essas epidemias sazonais pelos vírus da influenza em todo o mundo resultem em cerca de 3 a 5 milhões de casos graves e em 290.000 a 650.000 mortes por complicações respiratórias (OPAS, 2017).

A infecção pelo vírus influenza pode se causar quadros clínicos que variam desde casos assintomáticos a complicações que podem levar a óbito. Em países de alta, média ou baixa renda, pacientes jovens adultos eram menos propensos a internarem do que os idosos nas épocas pandêmica e não pandêmica, além disso, os pacientes com uma ou mais comorbidades apresentaram duas vezes mais risco de internar (Coleman, 2018). No ano de 2021 os pacientes na faixa etária maior de 50 anos foram os que mais evoluíram para internação com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por influenza no Brasil (Brasil, 2021).

Muitos óbitos de pacientes com influenza são por causas secundárias como a pneumonia ou complicações cardíacas, sendo esta a mais comum nas populações acima de 60 anos, provavelmente devido à senescência imunológica e à maior chance de comorbidades presentes em idosos (Falsey, 2005; Yang, 2018).

No boletim epidemiológico do ministério da saúde de 2022 até a semana epidemiológica 40^a, em 8 de outubro de 2022, estavam em investigação para SRAG por influenza 31.503 casos, sendo no Amazonas 18 casos (Ministério da saúde, 2022).

A sazonalidade do vírus da influenza é diferente na região norte com relação às outras regiões do Brasil (Forleo-Neto, 2003). No Amazonas o inverno amazônico começa em novembro e perdura até maio, o que facilita a disseminação do vírus nesse período (FVS-RCP, 2021).

As influências socioeconômicas na distribuição de casos e óbitos no Brasil em 2020, demonstrou que quanto menor o índice de desenvolvimento humano e renda, maior o número de casos e óbitos na pandemia da Covid-19 no Brasil, o que chamou atenção para a região norte do país e principalmente o Amazonas (Diniz, 2022).

A gravidade dos casos de influenza pode variar por motivos relacionados à infecciosidade da cepa circulante, vulnerabilidade da população e a capacidade de captação do paciente pelos serviços de saúde em tempo oportuno. Conhecer os fatores de risco que levam o paciente com influenza a um pior prognóstico, permite que os profissionais de saúde definam o melhor manejo clínico, além de subsidiar os gestores na formulação de políticas de saúde pública. Mesmo o Brasil apresentando todos os anos surtos por influenza A, não há estudos no estado do Amazonas que descrevem os fatores de risco para o óbito por influenza na região.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1.1 INFLUENZA

A influenza é uma infecção viral aguda que afeta o sistema respiratório, apresenta elevada transmissibilidade e distribuição global (TAUBENBERGER e MORENS, 2006). Os principais sinais e sintomas em pacientes acometidos do vírus da influenza A H1N1 são febre, tosse, odinofagia, dispneia, mialgia, taquipneia, taquicardia, hipotensão, saturação <90% (BRASIL, 2017).

As complicações respiratórias podem evoluir rapidamente para SRAG e estão diretamente ligadas à resposta orgânica frente a uma infecção, que pode abranger desde uma leve infecção viral até um quadro de resposta inflamatória sistêmica, ou seja, sepse (SOARES & JANAHÚ, 2011).

Os dados epidemiológicos mostram a necessidade de avanços no tratamento oportuno com o antiviral e o adequado manejo clínico dos casos suspeitos para influenza, é válido ressaltar a importância da administração preferencialmente nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas (BRASIL, 2017).

2.1.2 INFLUENZA NO MUNDO

A influenza ainda é um dos maiores desafios de saúde pública no mundo. Por ano, estima-se que haja um bilhão de casos em todo o mundo, dos quais de 3 a 5 milhões são casos graves, resultando em 290 mil a 650 mil mortes por doenças respiratórias relacionadas à influenza (OPAS, 2017). Durante as pandemias, os vírus da gripe se espalham muito rapidamente do ponto de origem para o resto do mundo em várias ondas durante o ano devido à falta de imunidade pré-existente, o que também pode contribuir para o aumento da virulência (KRAMMER et al., 2018).

Devido a capacidade do vírus sempre mutações há sempre a possibilidade de surgimento de novas variantes durante endemias e epidemias (ALIJA, 2009). A sua transmissibilidade elevada facilita a rápida disseminação do vírus na sociedade, como por exemplo em escolas e lares de idosos, o que pode ocasionar epidemias sazonais no mundo.

As hospitalizações ocorrem principalmente em períodos sazonais e por diversos fatores, desde a pandemia de 2009 foi possível observar que a influenza ocasiona uma susceptibilidade no organismo da pessoa o que pode causar morbidade e mortalidade por efeitos virais diretos ou complicações bacterianas secundárias que tendem a se apresentar mais tarde (Lenzi et al., 2012; Jouvét et al., 2010).

2.1.3 INFLUENZA NO BRASIL

Os surtos sazonais do vírus da gripe geralmente ocorrem nos meses de inverno, quando a baixa umidade e as baixas temperaturas favorecem a transmissão (KRAMMER et al., 2018). As características clínicas e epidemiológicas da influenza A (H1N1) relacionadas a SRAG e mortalidade têm sido investigadas intensamente pelos estados desde o início da pandemia em 2009.

O perfil de internação na pandemia da influenza A (H1N1)pmd09 de 2009 é diferente quando comparado com os períodos de surtos sazonais atuais. Na influenza A (H1N1) 2009 maior parte dos pacientes que foram acometidos eram jovens, e nos

surtos sazonais, os pacientes com 40 anos ou mais apresentaram maior taxa de internação e mais riscos quando comparados com outras faixas etárias (LENZI et al., 2012).

No Brasil em 2021, até a semana epidemiológica 48^o, foram registrados 1.389 casos de SRAG causadas por influenza no Brasil, sendo que 162 foram a óbito, endo destes 12 casos e 1 óbito são de residentes do Amazonas (BRASIL, 2021). O boletim do ministério da saúde indica que mesmo durante a pandemia de Covid-19 o Amazonas continuava a registrar casos e óbitos por influenza.

2.1.4 VIGILÂNCIA DA SRAG

Historicamente diante da necessidade da monitorização da atividade do vírus da influenza, considerando a existência de vacinas para a prevenção da morbimortalidade, o ministério da saúde iniciou em 2000 a implantação do sistema de vigilância de influenza em âmbito nacional o qual tem unidades sentinelas para notificar casos de SRAG no Brasil (Saúde, 2004).

Foi estruturado um sistema de vigilância epidemiológica, baseado nas unidades sentinela que monitoram os atendimentos por síndrome gripal e o uso de dados secundários associados à doença. O principal objetivo do sistema de saúde de vigilância da influenza (SIVEP-Gripe) é monitorar as cepas dos vírus da influenza que circulam nas cinco regiões brasileiras, responder a situações inusitadas, avaliar o impacto da vacinação contra a doença, acompanhar a tendência da morbimortalidade associadas a doença e produzir e disseminar as informações epidemiológicas (Saúde, 2009).

Os surtos sazonais do vírus da gripe geralmente ocorrem nos meses de inverno, quando a baixa umidade e as baixas temperaturas favorecem a transmissão (KRAMMER et al., 2018). As características clínicas e epidemiológicas da influenza A (H1N1) relacionadas a SRAG e mortalidade têm sido investigadas intensamente pelos estados desde o início da pandemia em 2009.

2.1.5 INFLUENZA, HOSPITALIZAÇÕES E ÓBITOS

No Brasil na pandemia da Influenza A (H1N1)pdm09, os pacientes que apresentaram maiores risco para hospitalização, desenvolver a forma grave da doença e óbito, foram pacientes com alguma comorbidade, crianças, idosos e gestantes (ROSSETTO e LUNA, 2016). Em Hong Kong entre 1998 a 2013, A maioria das mortes ocorreu em pessoas ≥ 65 anos de idade. As proporções de mortes para hospitalizações em adultos ≥ 65 anos foram significativamente maiores para influenza A(H1N1) e A(H1N1)pdm09 em comparação com A(H3N2) e B (WU et al, 2017).

As faixas etárias que foram mais suscetíveis as hospitalizações no Brasil, são crianças com a idade menor de 1 ano e idosos com idade superior a 65 anos quando comparado com outras faixas etárias, em períodos antes, durante e após a pandemia de gripe A (H1N1)pdm09 (ROSSETTO e LUNA, 2016).

A vacinação e o estilo de vida saudável, seja por alguma doença crônica e o uso de antiviral em tempo oportuno tem se demonstrado como efeito protetor para hospitalizações e óbitos dos pacientes com influenza nos períodos sazonais no Brasil, durante e após a pandemia de gripe A (H1N1)pdm09 (ATAMNA et al, 2019).

Influências socioeconômicas na distribuição de casos e óbitos da Covid-19 no Brasil em 2020, demonstrou que quanto menor o índice de desenvolvimento humano e renda, maior o número de casos e óbitos na pandemia, o que chamou atenção para a região norte do país e principalmente o Amazonas (Diniz et al, 2020).

2.2 JUSTIFICATIVA

As epidemias causadas pelo vírus da gripe pandêmica Influenza A/H1N1 varia em magnitude e extensão a cada ano, assim como a gravidade da doença também pode mudar por motivos relacionados à infecciosidade da cepa circulante, vulnerabilidade da população e a capacidade de captação do paciente pelos serviços de saúde em tempo oportuno.

O conhecimento dos fatores associados às complicações e óbitos por Influenza permitem a identificação oportuna dos pacientes com maiores risco de evoluírem para um pior prognóstico permitindo às autoridades de saúde pública e

outros profissionais a definir melhor a admissão hospitalar, tratamento e incentivar a política e prática de vacinação. Mesmo o Brasil apresentando todos os anos surtos por influenza A, não há estudos no estado do Amazonas que descrevem os fatores de risco para o óbito por influenza na região. Analisar as epidemias de Influenza A/H1N1 e identificar os fatores de risco para óbitos entre os pacientes infectados, no estado do Amazonas, no período de 2019 é importante para nortear políticas de saúde pública.

3. OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a epidemia de influenza A/H1N1 e identificar os fatores de risco para óbitos entre os pacientes infectados no estado do Amazonas, no ano de 2019.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil demográfico e clínico dos pacientes hospitalizados por influenza A H1N1 no estado do Amazonas, em 2019;
- Identificar os fatores associados ao óbito por influenza A H1N1 no estado do Amazonas, no ano epidêmico de 2019.

4. METODOLOGIA

4.1 ÁREA DO ESTUDO

O estado do Amazonas está localizado na região norte do Brasil. O último censo realizado em 2010, o estado possui 3.480.985 habitantes, em 2021 a população estimada no estado é de 4.290.527 habitantes e possui 62 municípios, com 21% residindo em áreas rurais e 79% residindo em áreas urbanas, dos quais 52% vivem na capital Manaus (Figura 1).



Figura 1: Zona Geográfica do estado do Amazonas

Fonte: IBGE

4.2 FONTE DE DADOS

Os dados de casos da SRAG foram obtidos no banco de dados do SIVEP–Gripe. As informações sobre mortalidade foram obtidas nas bases de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), fornecidas pela Fundação de Vigilância em Saúde do Estado do Amazonas – Dra. Rosemary Costa Pinto (FVS-RCP) e da Secretaria de Saúde do Estado do Amazonas (SES).

4.3 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo de coorte prospectiva utilizando dados secundários da vigilância epidemiológica da SRAG no estado do Amazonas.

Foram selecionados registros de pacientes internados por SRAG com confirmação laboratorial para influenza, ou seja, com exames detectáveis por *Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), residentes no estado do Amazonas, independentemente de sexo, idade e raça, e que foram registrados no período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2019. Registros com similaridade em relação ao nome do paciente, data de nascimento e nome da mãe foram identificados e excluídos. Os fatores explicativos analisados foram as características sociodemográficas, os aspectos clínicos e os aspectos de assistência. O desfecho avaliado foi o óbito por influenza. Os dados do desfecho foram corrigidos por meio de *linkage* probabilístico entre as bases de dados do Sivep-Gripe e SIM (Figura 2).

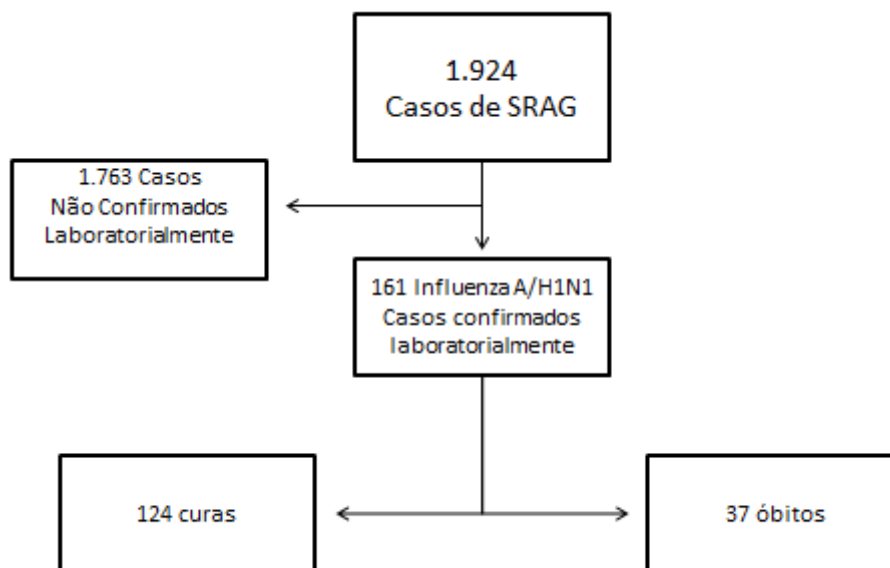


Figura 2. Números de casos de SRAG e morte por influenza A/H1N1 no ano de 2019 no estado do Amazonas

4.4 ANÁLISE DE DADOS

Foi realizado a análise de completude e inconsistência do banco de dados. Quando possível os dados foram reparados e quando apresentaram dados faltantes nos campos que comprometerem a análise, foram excluídos.

Para análise dos fatores associados aos óbitos, a variável dependente analisada foi a evolução do caso: casos de SRAG com desfecho de 'óbito', foram comparados àqueles com desfecho 'cura'; os registros sem preenchimento da evolução foram desconsiderados.

A inclusão das variáveis independentes no modelo de regressão múltipla hierarquizado foi realizada de forma ordenada e sequencial. Usando uma abordagem *stepwise*, permaneceram no modelo aquelas variáveis que apresentaram nível de significância menor que 5% ($p\text{-valor} < 0,05$), de maneira que todos os níveis eram ajustados pelas variáveis do próprio nível e níveis anteriores. A associação entre o óbito e as variáveis independentes estudadas foi expressa em valores Risco Relativo bruto e ajustado e seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%).

Foi realizada a análise no modelo de regressão multivariável/múltipla para evitar o viés de confusão. Aquelas variáveis que apresentaram nível de significância menor que 20% na regressão univariável foram consideradas para análise na regressão múltipla de forma hierarquizada e considerando as classes epidemiológicas, demográficas e clínicas. Dessa forma, foram calculadas as risco relativo ajustado para cada variável estudada. Para realizar a análise, o pacote estatístico R versão 3.6.3 (Holding the Windsock).

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, registrado sob o CAAE nº 13122019.9.0000.0005, parecer nº 3.335.162. Este conselho de revisão institucional dispensou a necessidade de consentimento informado por escrito dos participantes, pois o estudo envolveu apenas dados secundários e a confidencialidade das identidades dos pacientes foi protegida.

5. RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1:

Fatores de risco para óbitos por influenza A H1N1 no estado do Amazonas, no ano epidêmico de 2019.

Risk factors for deaths from influenza A H1N1 in the state of Amazonas, in the epidemic year 2019

Bleno Leonam Gonçalves da Costa^{1,2}, Vanderson de Souza Sampaio^{3,4}, Jéssica Anne Pereira Corrêa França¹, Leíse Gomes Fernandes², Daniel Barros de Castro^{1,2}

¹ Universidade Federal do Amazonas, Programa de pós-graduação em ciências da saúde, Manaus, Amazonas, Brasil

² Fundação de vigilância em saúde – Dra. Rosemary Costa Pinto, Manaus, Amazonas, Brasil

³ Fundação de Medicina Tropical – Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Amazonas, Brasil

⁴ Instituto Todos Pela Saúde - ITpS

Resumo

Introdução: Estima-se que as influências sazonais em todo o mundo resultem em cerca de 3 a 5 milhões de casos graves e em 290.000 a 650.000 mortes por complicações respiratórias relacionadas. Em 2021, foram registrados 1.389 casos de SRAG causadas por influenza, sendo que 162 foram a óbitos no Brasil e destes 12 são de residentes do Amazonas. **Objetivo:** Identificar os fatores de risco para óbito por influenza A/H1N1 no estado do Amazonas, no ano epidêmico de 2019. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte prospectiva utilizando dados secundários da vigilância epidemiológica do estado do Amazonas. Foi utilizado o modelo de regressão logística para analisar a associação entre os fatores sociodemográficos e clínicos com o óbito por influenza. **Resultados:** Em 2019, foram registradas 161 hospitalizações por influenza A no Amazonas, dos quais 50% tinham idade entre 13 e 59 anos e 55% eram do sexo feminino. Pacientes com idade de 13 a 59 anos e de 60 anos ou mais, e os que apresentavam pneumopatia apresentaram maior risco de evoluir para óbito, enquanto o uso do antiviral foi fator de proteção. **Conclusão:** Nossos achados apontam que na conduta para com os pacientes com influenza deve ser observada que fatores como faixa etária de 12 a 59 anos, 60 anos ou mais e pneumopatias como fatores de risco ao óbito, enquanto o tratamento em tempo oportuno fica evidenciado como um fator de proteção.

Palavras-chave: Influenza A Vírus, H1N1 Subtipo; Óbito; Vigilância em Saúde Pública; Amazônia.

Abstract

Introduction: Type A influenza is responsible for seasonal flu epidemics and is often associated with increased rates of hospitalization and death from pneumonia, especially in patients who have conditions and risk factors. In the state of Amazonas, 120 cases of infection by Influenza A/H1N1 were reported in 2019, of which 34 evolved to death. Knowing the temporal trends and spatial distribution patterns of influenza epidemics, understanding the negative prognostic factors in critically ill patients with influenza is an important step towards the adequate planning of strategies for controlling the epidemic and mitigating damage. **Objective:** To identify the risk factors for death from influenza A/H1N1 in the state of Amazonas, in the epidemic year of 2019. **Methods:** A prospective cohort study was carried out using secondary data from epidemiological surveillance in the state of Amazonas. The logistic regression model was used to analyze the association between sociodemographic and clinical factors with death from influenza. **Results:** In 2019, 161 hospitalizations for influenza A were recorded in Amazonas, of which 50% were aged between 13 and 59 years and 55% were female. Patients aged 13 to 59 years and 60 years or older, and those with lung disease, had a higher risk of dying, while the use of antivirals was a protective factor. **Conclusion:** Our findings indicate that when dealing with patients with influenza, factors such as the age range from 12 to 59 years, 60 years or more, and pneumopathies should be observed as risk factors for death, while timely treatment is evidenced as a factor of protection.

Key words: Influenza A/H1N1; Epidemic, Epidemiological surveillance; amazon; Severe Acute Respiratory Syndrome.

Introdução

A influenza A H1N, subtipo mais comum em circulação, é um importante causador de Síndrome Respiratória Aguda Grave – SRAG e foi o responsável pela pandemia em 2009. As apresentações clínicas da infecção por Influenza variam muito, desde um quadro gripal mais simples até complicações respiratórias que levam à hospitalização e ao óbito¹.

Estima-se que as influências sazonais em todo o mundo resultem em cerca de 3 a 5 milhões de casos graves e em 290.000 a 650.000 mortes por complicações respiratórias relacionadas². Em 2021, foram registrados 1.389 casos de SRAG causadas por influenza, sendo que 162 foram a óbitos no Brasil e destes 12 são de residentes do Amazonas³.

Em países de alta, média ou baixa renda, pacientes jovens adultos são menos propensos a internarem do que os idosos nas épocas pandêmica e não pandêmica, além disso, os pacientes com uma ou mais comorbidades apresentaram duas vezes mais risco de internar⁴. Pacientes com idade maior de 50 anos foram os que mais internaram com SRAG por influenza no Brasil em 2021³. Muitos óbitos de pacientes com influenza são por causas secundárias como a pneumonia ou complicações cardíacas, sendo está mais comum nas populações acima de 60 anos, provavelmente devido à senescência imunológica e à maior prevalência de comorbidades nessa população^{5,6}.

O conhecimento dos fatores associados às complicações e óbitos por Influenza no Amazonas permitem a identificação oportuna dos pacientes com maiores riscos de evoluírem para um pior prognóstico, permitindo às autoridades de saúde pública local e outros profissionais a definição de melhores protocolos clínicos durante a admissão hospitalar e o incentivo à imunização. Mesmo o Brasil apresentando todos os anos surtos por influenza A, não há estudos no estado do Amazonas que descrevem os fatores de risco para o óbito por influenza na região.

Este estudo teve como objetivo identificar os fatores de risco para óbito por influenza entre pacientes internados com SRAG, no estado do Amazonas, no período de 2019.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo de coorte prospectiva utilizando dados secundários da vigilância epidemiológica da SRAG no estado do Amazonas.

Os dados de casos da SRAG foram obtidos no banco de dados do Sistema de Informação de Vigilância da Gripe (SIVEP – gripe). As informações sobre mortalidade foram obtidas nas bases de dados Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), fornecidas pela Fundação de Vigilância em Saúde – Doutora Rosemary Costa Pinto (FVS – RCP).

Foram selecionados registros de pacientes internados por SRAG com confirmação laboratorial para influenza, ou seja, com exames detectáveis por *Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), residentes no estado do Amazonas, independentemente de sexo, idade e raça, e que foram registrados no período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2019. Registros com similaridade em relação ao nome do paciente, data de nascimento e nome da mãe foram identificados e excluídos. Os fatores explicativos analisados foram as características sociodemográfica: sexo, faixa etária e raça; os aspectos clínicos: paciente gestante, pneumopatia, renal, tuberculose, imunodeprimidos, hematológica, hepática, obesidade; os aspectos de assistência: uso de antiviral, tipo de estabelecimento internado, tempo de início de tratamento após os primeiros sintomas e tempo de internação após os primeiros sintomas. O desfecho avaliado foi o óbito por influenza. Os dados do desfecho foram corrigidos por meio de *linkage* probabilístico entre as bases de dados do Sivep Gripe e SIM. No processo, registros de pacientes que não tivessem assinalado óbito no Sivep Gripe, mas com registro no SIM em período compatível, foram considerados como óbitos para fins da análise.

O estado do Amazonas está localizado na região Norte do Brasil. Em 2021, a população estimada no estado foi de 4.290.527 habitantes, dos quais 52% vivem na capital Manaus.

Utilizamos um modelo de regressão logística univariado para identificação dos fatores de risco relacionados ao óbito. Associações entre os fatores demográficos, clínicos e assistência foram analisados separadamente na regressão logística múltipla para cada dimensão. Para a construção do modelo final da

regressão múltipla, selecionamos as variáveis explicativas que mostraram uma associação ao desfecho em um nível de significância menor que 0,2. As variáveis explicativas foram selecionadas e avaliadas se tinham associação com o desfecho a um nível de significância de 0,05. Para realizar a análise foi utilizado o aplicativo R versão 3.6.3.

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, registrado sob o CAAE nº 13122019.9.0000.0005, parecer nº 3.335.162.

Resultados

No estado do Amazonas, de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2019, foram notificados 1.924 casos de SRAG. Destes, 161 (8,4%) casos tiveram resultado laboratorial positivo para Influenza A/H1N1 e 37 evoluíram para óbito. A proporção de óbitos foi de 21,6% e de 24,7%, em indivíduos do sexo feminino e masculino, respectivamente. Nos pacientes com idade acima de 13 anos a proporção de óbitos foi superior a 25%, enquanto, nos menores de 13 anos, os óbitos corresponderam a 9,5% dos hospitalizados. Entre os pacientes com cardiopatia, diabetes, asma e imunocomprometidos, a proporção de óbitos foi o dobro dos pacientes sem essas comorbidades. Dos pacientes que não fizeram terapia, a proporção de óbito foi de 43,8%. Um total de 65% necessitou de internação 48 horas após o início dos sintomas (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e assistenciais em pacientes hospitalizados com influenza e fatores relacionados ao óbito, no estado do Amazonas, em 2019

| Característica | Cura | | Óbito | | Total | |
|-----------------------|---------|------|--------|------|---------|-----|
| | (n=124) | (%) | (n=37) | (%) | (n=161) | (%) |
| Sexo | | | | | | |
| Feminino | 69 | 78 | 19 | 22 | 88 | 55 |
| Masculino | 55 | 75 | 18 | 24.7 | 73 | 45 |
| Faixa etária | | | | | | |
| 0 a 12 anos | 38 | 91 | 4 | 9 | 42 | 26 |
| 13 a 59 anos | 57 | 71 | 23 | 29 | 80 | 50 |
| 60 anos ou mais | 29 | 74 | 10 | 26 | 39 | 24 |
| Raça | | | | | | |
| Branca | 10 | 62 | 6 | 38 | 16 | 10 |
| Preta | 3 | 100 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| Parda | 108 | 79 | 29 | 21 | 137 | 85 |
| Indígena | 2 | 67 | 1 | 33 | 3 | 2 |
| Gestante | | | | | | |
| Não | 21 | 72 | 8 | 28 | 29 | 81 |
| Sim | 6 | 86 | 1 | 14 | 7 | 19 |
| Vacinado | | | | | | |
| Não | 99 | 76 | 31 | 24 | 130 | 81 |
| Sim | 25 | 81 | 6 | 19 | 31 | 19 |
| Cardiopatia | | | | | | |
| Não | 114 | 80 | 29 | 20 | 143 | 89 |
| Sim | 10 | 56 | 8 | 44 | 18 | 11 |
| Asma | | | | | | |
| Não | 117 | 76 | 36 | 24 | 153 | 95 |
| Sim | 7 | 87.5 | 1 | 12.5 | 8 | 5 |
| Diabetes | | | | | | |
| Não | 114 | 79 | 30 | 21 | 144 | 89 |
| Sim | 10 | 59 | 7 | 41 | 17 | 11 |
| Pneumopatia | | | | | | |
| Não | 121 | 80 | 30 | 20 | 151 | 94 |
| Sim | 3 | 30 | 7 | 70 | 10 | 6 |
| Renal | | | | | | |
| Não | 121 | 77 | 37 | 23 | 158 | 98 |
| Sim | 3 | 100 | 0 | 0 | 3 | 2 |
| Tuberculose | | | | | | |
| Não | 122 | 77 | 36 | 23 | 158 | 98 |
| Sim | 2 | 67 | 1 | 33 | 3 | 2 |
| Imunodepressão | | | | | | |
| Não | 120 | 78 | 34 | 22 | 154 | 96 |
| Sim | 4 | 57 | 3 | 43 | 7 | 4 |
| Hematológica | | | | | | |
| Não | 124 | 78 | 35 | 22 | 159 | 99 |
| Sim | 0 | 0 | 2 | 100 | 2 | 1 |
| Hepática | | | | | | |
| Não | 124 | 77 | 37 | 23 | 161 | 100 |
| Sim | 0 | - | 0 | - | 0 | 0 |
| Obesidade | | | | | | |
| Não | 122 | 78 | 35 | 22 | 157 | 98 |
| Sim | 2 | 50 | 2 | 50 | 4 | 2 |

| | | | | | | |
|--|-----|----|----|----|-----|----|
| Antiviral | | | | | | |
| Não | 9 | 56 | 7 | 44 | 16 | 10 |
| Sim | 115 | 79 | 30 | 21 | 145 | 90 |
| Tipo de estabelecimento | | | | | | |
| Unidade básica de saúde | 3 | 60 | 2 | 40 | 5 | 3 |
| Hospital/Pronto Socorro | 119 | 77 | 35 | 23 | 154 | 97 |
| Início do tratamento foi até 48 h após o início dos primeiros sintomas | | | | | | |
| Não | 83 | 78 | 23 | 22 | 106 | 73 |
| Sim | 32 | 82 | 7 | 18 | 39 | 27 |
| Se a internação foi até 48 h após o início dos primeiros sintomas | | | | | | |
| Não | 80 | 78 | 23 | 22 | 103 | 65 |
| Sim | 43 | 78 | 12 | 22 | 55 | 35 |

Foi observada associação entre a ocorrência de óbito e a idade. Na análise múltipla, as faixas etárias de 13 a 59 anos (RR ajustado = 5.32, IC 95%: 2.20 – 1.36) e a de 60 anos ou mais (RR ajustado = 11,9, IC 95%: 2.20 – 4,48) mostraram maior risco de evolução ao óbito, quando controladas pelo sexo e raça (Tabela 2).

Tabela 2. Relação entre as características demográficas e o óbito em pacientes hospitalizados com influenza, no estado do Amazonas, em 2019

| Características | RR | 95% CI | | <i>p</i> -valor | Ajustado RR | 95% CI | | <i>p</i> -valor |
|-----------------|------|--------|-------|-----------------|-------------|--------|-------|-----------------|
| | | Menor | Maior | | | Menor | Maior | |
| Sexo | | | | | | | | |
| Feminino | | | | | | | | |
| Masculino | 1.19 | 0.57 | 2.49 | 0.64 | 1.79 | 0.79 | 4.3 | 0.18 |
| Faixa etária | | | | | | | | |
| 0 a 12 anos | | | | | | | | |
| 13 a 59 anos | 3.83 | 1.34 | 13.8 | 0.021 | 5.32 | 2.20 | 1.36 | 0.00 |
| 60 anos ou mais | 3.28 | 0.99 | 12.9 | 0.064 | 11.9 | 2.20 | 4.48 | 0.00 |
| Raça | | | | | | | | |
| Branca | | | | | | | | |
| Preta | 0.00 | - | 1.09 | 0.99 | 0.00 | - | 6.2 | 0.99 |
| Parda | 0.45 | 0.15 | 1.41 | 0.99 | 0.75 | 0.22 | 2.89 | 0.66 |
| Indígena | 0.83 | 0.03 | 1.07 | 0.89 | 2.47 | 0.08 | 4.47 | 0.54 |

As comorbidades associadas ao óbito foram: cardiopatia (RR = 3.14, IC 95%: 1.11 – 8.7), asma (RR = 0.46, IC 95%: 0.02 – 2.73), pneumopatias (RR = 9.41, IC 95%: 2.46 – 45.7) e obesidade (RR = 3.49, IC 95%: 0.41 – 29.9). Na análise múltipla, as comorbidades relacionadas ao óbito independente das demais foram pneumopatia com o aumento de risco de óbito em 68,8% (RR ajustado = 30.2, IC 95%: 3.99 – 7.72), obesidade que manteve com relação ao óbito (RR ajustado = 5.18, IC 95%: 59 – 4533) e diabetes pode estar relacionada com o óbito com aumento de 22% o risco de ir a óbito (RR = 3.42, IC 95%: 0.98 – 1.16) (Tabela 3).

Tabela 3. Relação entre as comorbidades e o óbito por influenza em pacientes hospitalizados, no estado do Amazonas, em 2019

| Características | RR | 95% CI | | <i>p</i> -valor | Ajustado RR | 95% CI | | <i>p</i> -valor |
|-----------------|------|--------|-------|-----------------|-------------|--------|-------|-----------------|
| | | Menor | Maior | | | Menor | Maior | |
| Gestante | | | | | | | | |
| Sim | 0.44 | 0.02 | 3.16 | 0.47 | 0.72 | 0.03 | 6.40 | 0.79 |
| Cardiopatia | | | | | | | | |
| Sim | 3.14 | 1.11 | 8.7 | 0.027 | 1.58 | 0.40 | 5.51 | 0.49 |
| Asma | | | | | | | | |
| Sim | 0.46 | 0.02 | 2.73 | 0.048 | 0.29 | 0.01 | 2.64 | 0.375 |
| Diabetes | | | | | | | | |
| Sim | 2.66 | 0.9 | 7.53 | 0.067 | 3.42 | 0.98 | 1.16 | 0.05 |
| Pneumopatia | | | | | | | | |
| Sim | 9.41 | 2.46 | 45.7 | 0.002 | 30.2 | 3.99 | 7.72 | 0.00 |
| Renal | | | | | | | | |
| Sim | 0 | - | 5.99 | 0.99 | 0.00 | - | 5.18 | 0.99 |
| Tuberculose | | | | | | | | |
| Sim | 1.69 | 0.08 | 18.1 | 0.67 | 0.08 | 0.00 | 1.960 | 0.15 |
| Imunodeprimido | | | | | | | | |
| Sim | 2.65 | 0.5 | 12.6 | 0.22 | 1.34 | 0.11 | 9.18 | 0.78 |
| Hematológico | | | | | | | | |
| Sim | 2039 | 0 | - | 0.99 | 3459 | 0.00 | - | 0.99 |
| Obesidade | | | | | | | | |
| Sim | 3.49 | 0.41 | 29.9 | 0.022 | 2.90 | 0.12 | 3.67 | 0.41 |

Nas características relacionadas ao atendimento assistencial, o uso de antiviral se mostrou como um fator de proteção (RR = 0.34, IC 95%: 0.12 – 1.01).

Controlando pelos demais fatores, o uso de antiviral (RR ajustado = 0,35, IC 95%: 0.12 – 1.05) não mostrou associação com o óbito. Não houve diferença quando o tratamento ou a internação ocorreu até 48 horas após início dos sintomas (Tabela 4).

Tabela 4. Relação entre assistência a pacientes e o óbito por influenza em pacientes hospitalizados, no estado do Amazonas, em 2019

| Características | RR | 95% CI | | <i>p</i> -valor | Ajustado RR | 95% CI | | <i>p</i> -valor |
|--|------|--------|-------|-----------------|-------------|--------|-------|-----------------|
| | | Menor | Maior | | | Menor | Maior | |
| Fez uso de antiviral | | | | | | | | |
| Sim | 0.34 | 0.12 | 1.01 | 0.045 | 0.35 | 0.12 | 1.05 | 0.054 |
| Tipo de estabelecimento | | | | | | | | |
| Unidade básica de saúde | | | | | | | | |
| Hospital e pronto socorro | 0.44 | 0.07 | 3.45 | 0.038 | 0.48 | 0.07 | 3.94 | 0.447 |
| Tratamento iniciou até 48h após primeiros sintomas | | | | | | | | |
| Sim | 2.37 | 0.59 | 8.48 | 0.19 | 0.61 | 0.15 | 2.64 | 0.501 |
| Internação foi até 48h após primeiros sintomas | | | | | | | | |
| Sim | 1.61 | 0.53 | 4.41 | 0.37 | 1.11 | 0.28 | 3.73 | 0.870 |

O modelo da análise multivariada mostra que a pneumopatia (RR ajustado = 13,5, IC 95%: 2,83 - 844) e obesidade (RR ajustado = 4,31, IC 95%: 0,3 – 4907) estão relacionada e aumentam o risco de evolução ao óbito, enquanto o uso de antiviral mostrou proteção (RR ajustado = 0,22 IC 95%: 0,06 – 78) (Tabela 5).

Tabela 5. Relação final entre características demográficas, clínicas, assistência e o óbito por influenza em pacientes hospitalizados, no estado do Amazonas, em 2019

| Características | Ajustado RR | 95% CI | | <i>p</i> -valor |
|----------------------|----------------|--------|-------|-----------------|
| | | Menor | Maior | |
| Faixa etária | | | | |
| 0 a 12 anos | - | - | - | - |
| 13 a 59 anos | 4.12 | 1.59 | 1.111 | 0.004 |
| 60 anos ou mais | 5.19 | 1.06 | 2.647 | 0.043 |
| Raça | | | | |
| Branca | - | - | - | - |
| Preta | 0.00 | 0 | 5.947 | 0.991 |
| Parda | 0.56 | 0.14 | 2.130 | 0.422 |
| Indígena | 1.18 | 0.03 | 2.506 | 0.916 |
| Cardiopatia | | | | |
| Sim | 2.19 | 0.51 | 8.670 | 0.272 |
| Diabetes | | | | |
| Sim | 1.02 | 0.24 | 3.670 | 0.981 |
| Pneumopatia | | | | |
| Sim | 8.33 | 1.72 | 4.808 | 0.010 |
| Obesidade | | | | |
| Sim | 2.23 | 0.18 | 2.392 | 0.492 |
| Fez uso de antiviral | | | | |
| Sim | 0.24 | 0.07 | 8.300 | 0.022 |

DISCUSSÃO

Nossos achados apontam que os casos fatais de influenza A/H1N1 no estado do Amazonas, em 2019, tiveram relação com as doenças pré-existentes e com a oportunidade de tratamento quimioterápico. Pacientes com pneumopatia, obesidade e cardiopatas mostraram maior risco de evoluírem para óbito por influenza. A idade também foi um fator que mostrou um risco aumentado para óbito, enquanto o uso de antiviral mostrou-se como um fator de proteção para os pacientes.

No Amazonas, em 2019, pacientes na faixa etária de 13 a 59 anos e 60 anos ou mais apresentaram maior risco de óbito por Influenza. A faixa etária de 13 a 59

anos que mostrou um risco aumentado, segue o mesmo comportamento da pandemia de influenza A(H1N1)pdm09 em Hong Kong em 2009, que foi caracterizada por uma mudança de idade da mortalidade para pessoas mais jovens e adultos⁷. Já os pacientes com 60 anos ou mais, devido à senescência imunológica, espera-se maior frequência de causas secundárias como pneumonia e complicações cardíacas, o que pode corroborar para desfechos fatais^{5,6}.

Nesse estudo, pacientes com cardiopatia mostraram risco aumentado de evoluir para óbito na análise univariada. No entanto, a associação não permaneceu significativa na análise múltipla. Apesar disso, é importante observar que a cardiopatia se desencadeia de processos que alteram transitoriamente a função endotelial e podem desestabilizar placas ateroscleróticas vulneráveis e levar à eventual oclusão da artéria coronária, a principal causa de infarto do miocárdio. Por meio das vias inflamatórias e de coagulação, as infecções por influenza podem aumentar a expressão de citocinas pró-inflamatórias que aumentam a tendência à coagulação⁸.

As infecções virais do trato respiratório desempenham um papel fundamental na patogênese das exacerbações de asma^{9,10}. A estimativa de pacientes com influenza durante a pandemia de 2009, hospitalizados e que relataram comorbidades como asma, doença pulmonar crônica e imunocomprometidos foram quase o dobro quando comparados a pacientes na pandemia da COVID-19¹⁰, complicações essas que podem resultar na exacerbação do quadro clínico de pacientes infectados¹¹, isso pode justificar o maior risco desses pacientes evoluírem para óbito quando acometidos pelo vírus da influenza.

Pacientes com pneumopatias mostraram maior risco de óbito por influenza em nosso estudo. A infecção por influenza pode levar a exacerbação de doença pulmonar crônica subjacente, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquite crônica, um declínio na função pulmonar em indivíduos com cística fibrose¹², e colaborar para o óbito por conta da rápida descompensação respiratória.

Na análise univariada do presente estudo, a obesidade foi um fator associado ao óbito, porém na multivariada final a obesidade deixou de estar relacionada. Quando analisada em um maior número de pacientes, a obesidade está associada e aumenta o risco para o óbito no Brasil¹³. Em países asiáticos, entre 2009 e 2011, a

obesidade aumentou significativamente o risco de morte, complicações críticas e complicações graves para a infecção por influenza A(H1N1)pdm09¹⁴. Esta comorbidade é caracterizada por um estado de inflamação crônica de baixo grau, além de níveis conturbados de nutrientes circulantes e hormônios metabólicos¹⁵, e está associada a um conjunto de condições patológicas que, juntas, são definidas clinicamente como a Síndrome Metabólica^{16,17}.

Os pacientes desse estudo que fizeram uso do antiviral, tiveram o risco de evoluir para óbito reduzido, sendo o antiviral um fator de proteção. O tratamento com um inibidor da neuraminidase deve, portanto, ser iniciado o mais rápido possível, ou seja, no pronto-socorro onde os pacientes são atendidos pela primeira vez. Essa prescrição precoce, associada às medidas de precaução com gotículas e higiene das mãos, deve melhorar o manejo de pacientes hospitalizados por influenza durante as epidemias¹⁸. A eficácia do antiviral é maior quando o tratamento é iniciado dentro de 48 horas após os primeiros sintomas¹⁹, o antiviral ainda tem um efeito protetor e está associado aos benefícios do tratamento, mesmo quando administrado mais de 48 horas após o início dos sintomas²⁰.

CONCLUSÃO

Nossos achados apontam que na conduta para com os pacientes com influenza deve ser observada que fatores como faixa etária de 12 a 59 anos, 60 anos ou mais e pneumopatias como fatores de risco ao óbito, enquanto o tratamento em tempo oportuno fica evidenciado como um fator de proteção. Esses resultados servem de subsídio para identificar pacientes de risco e evitar desfechos fatais por meio da implementação de medidas de prevenção e tratamento direcionadas para esses pacientes. Além disso, os resultados reafirmam a importância do tratamento oportuno como medida de prevenção de óbitos.

LIMITAÇÕES

Este estudo apresenta algumas limitações, principalmente relacionadas à análise de dados secundários, como a possibilidade de ocorrência de subnotificação ou de erros de classificação. Para reduzir tais erros, optamos por incluir apenas casos que foram confirmados por exames laboratoriais.

Referências

1. Lycett SJ; Duchatel F; Digard P. Uma breve história da gripe aviária. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 24 de junho de 2019; 374(1775): 20180257. Doi: [10.1098/rstb.2018.0257](https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0257).
2. Organização Panamericana de Saúde, 2017. <https://www.paho.org/fr/node/81680>. Acessado em 01/06/2021.
3. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Influenza: monitoramento até semana epidemiológica 48 de 2021. Boletim epidemiológico especial, volume 48 - 2021.
4. Coleman BL, Fadel SA, Fitzpatrick T, Thomas SM. Fatores de risco para resultados sérios associados à influenza em pacientes com renda alta, baixa e média: revisão sistemática da literatura e metanálise. 2017. *Influenza ou outros vírus.* 2018; 12:22-29. Doi: 10.1111/irv.12504.
5. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Christopher Cox, Walsh EE. Infecção pelo vírus sincicial respiratório em idosos e adultos de alto risco. *O novo jornal ingles da medicina* 352;17.
6. Talbot HK. Influenza em adultos mais velhos. *Infect Dis Clin N Am.* 2017. 0891-5520/17.
7. Yang L, Wong CM, Chiu SS, Cowling BJ, Peiris JS. Estimation of excess mortality and hospitalisation associated with the 2009 pandemic influenza. *Hong Kong Med J = Xianggang yi xue za zhi.* 2018;24(5):19–22.
8. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 1 de junho de 2016;1(3):274.
9. Jackson DJ, Johnston SL. O Papel do Vírus em Exacerbações Agudas da Asma. 01 de junho de 2010. *Jornal de Alergia e Imunologia Clínica.* Volume 125, Edição 6, P1178-1187. doi:10.1016/j.jaci.2010.04.021.
10. Pengfei LI, Yining W, Maikel PP, Zhongren MA, Qiuwei P. Comparando Sistemáticamente o COVID 19 com a Pandemia de Influenza de 2009 Para Pacientes Hospitalizados. 2020. *Jornal Internacional de Doenças Infecciosas.* Doi:10.1016/j.ijid.2020.11.127.
11. Reed C, Chaves SS, Pérez A, D’Mello T, Diário PK, Aragão D, Manso TI, Farley MM, Ryan P, Lynfield R, Morin CA, Hancock EB, Bennett NM, Zansky SM, Tomás A, Lindegren MA, SchaffnerG, Finelli L. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 59, Edição 2, 15 de julho de 2014, Páginas 166–174, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu285>
12. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Ver. Lancet* 2017: 390:697-708. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30129-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30129-0).
13. Lenzi L, Silva LR, Mello AR, Grochocki MHC, Pontarolo R. Fatores relacionados ao óbito pela influenza pandêmica A (H1N1) 2009 em pacientes tratados com oseltamivir. *Rev. Bras Enferm.* 2013 set-out; 66(5): 715–21. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672013000500012>.
14. Sun Y, Wang Q, Yang G, Lin C, Zhang Y, Yang P. Peso e prognóstico para a infecção por influenza A(H1N1)pdm09 durante o período da pandemia entre 2009 e

2011: revisão sistemática de estudos observacionais com meta-análise. *Infectious Diseases*, 16 de julho de 2016. Doi: [10.1080/23744235.2016.1201721](https://doi.org/10.1080/23744235.2016.1201721).

15. Millner JJ, Beck MA. Micronutrientes, imunologia e inflamação O impacto da obesidade na resposta imune à infecção. *NS Proceeding of the Nutrition Society*, 71, 298–306 14 de março de 2012. Doi:[10.1017/S0029665112000158](https://doi.org/10.1017/S0029665112000158).

16. Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. A rodovia da inflamação: metabolismo acelera o tráfego inflamatório na obesidade. *Rev. Immunol* 2012 Set; 249(1): 218–238. Doi:[10.1111/j.1600-065X.2012.01151.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01151.x).

17. Honce R, Schultz-Cherry S. Impacto da obesidade na patogênese do vírus da influenza A, resposta imune e evolução. *Frente. Immunol.*, 10 de maio de 2019.

18. Martinot M, Gronwald A, Gerber V, Greigert V, Rosolen B, Briel D, Zadeh MM, Thibaud E. Analysis of delays in the prescription of oseltamivir in hospitals and potential for improvement. *Med Mal Infect* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.10.008>.

19. Dobson J, Whitley R, Pocock S, Monto A. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385: 1729-37.

20. Hernu R, Chroboczek T, Madeline T, Casalegno JS, Lina B, Cour M, et al. Early oseltamivir therapy improves the outcome in critically ill patients with influenza: a propensity analysis. *Intensive Care Med* 2017. Doi: [10.1007/s00134-017-4953-3](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4953-3).

6. REFERÊNCIAS

Organização Mundial da Saúde. Alerta e Resposta Global. Pandemia H1N1 2009. Atualização Pandemia H1N1 2010. Acessado em Janeiro de 2020. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>

Organização Panamericana de Saúde, 2017. <https://www.paho.org/fr/node/81680>. Acessado em 01/06/2021.

Coleman BL, Fadel SA, Fitzpatrick T, Thomas SM. Fatores de risco para resultados sérios associados à influenza em pacientes com renda alta, baixa e média: revisão sistemática da literatura e metanálise. 2017. *Influenza ou outros vírus*. 2018; 12:22-29. Doi: 10.1111/irv.12504.

Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Influenza: monitoramento até semana epidemiológica 48 de 2021. *Boletim epidemiológico especial, volume 48 - 2021*.

Diniz MTM, Júnior MACO, Pereira VHC, Rocha GC. Análise da influência de Variáveis Socioeconômicas na distribuição de casos e óbitos de Covid-19 no Brasil. *Geog Ens Pesq, Santa Maria*, v.25, e43, 2022.

Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Christopher Cox, Walsh EE. Infecção pelo vírus sincicial respiratório em idosos e adultos de alto risco. *O novo jornal ingles da medicina* 352;17. 2005.

Yang L, Wong CM, Chiu SS, Cowling BJ, Peiris JS. Estimativa do excesso de mortalidade e hospitalização associada à gripe pandêmica de 2009. *Hong Kong Med J = Xianggang yi xue za zhi*. 2018;24(5):19–22.

Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Influenza: monitoramento até semana epidemiológica 40 de 2022. *Boletim epidemiológico, volume 40 - 2022*.

TAUBENBERGER, J. K.; MORENS, D. M. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Revista Biomedica*, v. 17, n. 1, p. 69-79, 2006.

ALIJA FJR. Gripe. 2009. *Revista médica de homeopatia* 2009;2(3):127-36.

Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kezierska K, Doherty PC, Palese P, Shaw ML, Treanor J, Webster RG, Sastre AG. Influenza. *Resenhas da natureza, iniciadores de doenças*, ID de citação do artigo: (2018) 4:3.

Forleo-Neto E, Halker E, Santos VJ, Paiva TM, Toniolo-Neto J. Influenza. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36-267-274, mar-abr, 2003.

Fundação de vigilância em saúde do Amazonas – Dra. Rosemary Costa Pinto- FVS - RCP, 2021.

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, 2018.

Soares SCS, Janahú LTA. O suporte ventilatório no tratamento da influenza A H1N1 em unidades de terapia intensiva. 2011. Ver Pan-Amaz Saude 2011; 2(1): 79-84. doi: 10.5123/S2176-6223201100100010

Lenzi L, Mello AM, Silva LR, Grochocki MHC, Portarolo R. Influenza Pandêmica A (H1N1) 2009: fatores de risco para internamento. 2012. J Bras Pneumol. 2012;38(1):57-65

Jouvet, P., Hutchison, J., Pinto, R., Menon, K., Rodin, R., Choong, K., et al. 2010. Doença crítica em crianças com infecção por influenza A/pH1N1 2009 no Canadá. *Pediatr. Crit. Cuidados médicos.*

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

Rossetto EV, Luna EJA,. Estudo descritivo da pandemia da influenza A (H1N1) pdm09 no Brasil, 2009-2010. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* 2016; 58:78.

Wu P, Presanis AM, Bond HS, Lau EHY, Fang VJ, Cowling BJ. Uma análise conjunta de hospitalizações e mortalidade associadas à gripe em Honh Kong, 1998-2013. 2017. *Relatórios científicos* 7:929. DOI:10.1038/s41598-017-01021-x

Atamna A, Babitch T, Bracha M, Sorek N, Haim BZ, Elis A, Bishara J, Avni T. Estatinas e resultados de pacientes hospitalizados com gripe 2017-2018 confirmados em laboratório. *Jornal da Europa de microbiologia clínica e doenças infecciosas.* 2019. DOI: 10.1007/s10096-019-03684-y

Lycett SJ; Duchatel F; Digard P. Uma breve história da gripe aviária. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 24 de junho de 2019; 374(1775): 20180257. Doi: 10.1098/rstb.2018.0257.

Talbot HK. Influenza em adultos mais velhos. *Infect Dis Clin N Am.* 2017. 0891-5520/17.

Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 1 de junho de 2016;1(3):274.

Jackson DJ, Johnston SL. O Papel do Vírus em Exacerbações Agudas da Asma. 01 de junho de 2010. *Jornal de Alergia e Imunologia Clínica.* Volume 125, Edição 6, P1178-1187. doi:10.1016/j.jaci.2010.04.021.

Pengfei LI, Yining W, Maikel PP, Zhongren MA, Qiuwei P. Comparando Sistemáticamente o COVID 19 com a Pandemia de Influenza de 2009 Para Pacientes Hospitalizados. 2020. *Jornal Internacional de Doenças Infecciosas.* Doi:10.1016/j.ijid.2020.11.127.

Reed C, Chaves SS, Pérez A, D'Mello T, Diário PK, Aragão D, Manso TI, Farley MM, Ryan P, Lynfield R, Morin CA, Hancock EB, Bennett NM, Zansky SM, Tomás A, Lindegren MA, Schaffner G, Finelli L. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 59, Edição 2, 15 de julho de 2014, Páginas 166–174, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu285>

Paules C., Subbarao K. Influenza. *Ver. Lancet* 2017: 390:697-708. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30129-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30129-0).

Lenzi L, Silva LR, Mello AR, Grochocki MHC, Pontarolo R. Fatores relacionados ao óbito pela influenza pandêmica A (H1N1) 2009 em pacientes tratados com oseltamivir. *Rev. Bras Enferm.* 2013 set-out; 66(5): 715–21. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672013000500012>.

Sun Y, Wang Q, Yang G, Lin C, Zhang Y, Yang P. Peso e prognóstico para a infecção por influenza A(H1N1)pdm09 durante o período da pandemia entre 2009 e 2011: revisão sistemática de estudos observacionais com meta-análise. *Infectious Diseases*, 16 de julho de 2016. Doi: [10.1080/23744235.2016.1201721](https://doi.org/10.1080/23744235.2016.1201721).

Millner JJ, Beck MA. Micronutrientes, imunologia e inflamação O impacto da obesidade na resposta imune à infecção. *NS Proceeding of the Nutrition Society*, 71, 298–306 14 de março de 2012. Doi: [10.1017/S0029665112000158](https://doi.org/10.1017/S0029665112000158).

Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. A rodovia da inflamação: metabolismo acelera o tráfego inflamatório na obesidade. *Rev. Imunol* 2012 Set; 249(1): 218–238. Doi: [10.1111/j.1600-065X.2012.01151.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01151.x).

Honce R, Schultz-Cherry S. Impacto da obesidade na patogênese do vírus da influenza A, resposta imune e evolução. *Frente. Immunol.*, 10 de maio de 2019.

Martinot M, Gronwald A, Gerber V, Greigert V, Rosolen B, Briel D, Zadeh MM, Thibaud E. Analysis of delays in the prescription of oseltamivir in hospitals and

potential for improvement. *Med Mal Infect* (2018),
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.10.008>.

Dobson J, Whitley R, Pocock S, Monto A. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385: 1729-37.

Hernu R, Chroboczek T, Madeline T, Casalegno JS, Lina B, Cour M, et al. Early oseltamivir therapy improves the outcome in critically ill patients with influenza: a propensity analysis. *Intensive Care Med* 2017. Doi: 10.1007/s00134-017-4953-3.