

Influenza pandêmica A (H1N1) 2009: fatores de risco para o internamento*

Pandemic influenza A (H1N1) 2009: risk factors for hospitalization

Luana Lenzi, Ângela Maron de Mello, Lineu Roberto da Silva,
Mônica Holtz Cavichiolo Grochocki, Roberto Pontarolo

Resumo

Objetivo: Avaliar os aspectos da influenza pandêmica A (H1N1) 2009 em pacientes hospitalizados a fim de identificar os fatores de risco para o internamento e, conseqüentemente, para o agravamento da doença. **Métodos:** Estudo observacional e retrospectivo realizado entre março e dezembro de 2010. Os dados foram coletados a partir do Sistema Nacional de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde. Foram incluídos somente os pacientes hospitalizados e não hospitalizados com confirmação laboratorial da infecção durante o período de estudo. As variáveis referentes às características demográficas e clínicas foram avaliadas estatisticamente a fim de comparar as taxas de internamento na presença ou na ausência desses fatores. Os fatores de risco foram identificados por regressão logística. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 4.740 pacientes com confirmação laboratorial da infecção. Desses, 1.911 foram internados, e 258 (13,5%) foram a óbito. Os fatores de risco para o internamento foram idade (faixa etária de 20 a 29 anos), etnia negra ou indígena, presença de algumas comorbidades (cardiopatias, pneumopatias, nefropatias, hemoglobiнопатia, imunodepressão, diabetes, obesidade, puerpério e tabagismo), número alto de comorbidades associadas, e alguns sintomas (dispneia, diarreia, vômito, dor torácica, hemoptise, pneumonia e sibilos). Níveis maiores de escolaridade e uso precoce do oseltamivir foram relacionados a fatores de proteção. A hospitalização contribuiu para o aumento da sobrevida. **Conclusões:** O conhecimento das características epidemiológicas que podem estar associadas a internação, gravidade da doença e mortalidade podem ser úteis na adoção de medidas preventivas e no diagnóstico e tratamento precoce da doença, colaborando para a diminuição dos óbitos e da necessidade de hospitalização.

Descritores: Vírus da influenza A subtipo H1N1; Hospitalização; Fatores de risco; Oseltamivir.

Abstract

Objective: To evaluate pandemic influenza A (H1N1) 2009 in hospitalized patients in order to identify risk factors for hospitalization and, consequently, for the worsening of the disease. **Methods:** This retrospective observational study was conducted between March and December of 2010. The data were collected from the Brazilian Ministry of Health National Case Registry Database. We included only patients (inpatients and outpatients) in whom H1N1 infection was confirmed (via laboratory testing) during the study period. The variables regarding demographic and clinical characteristics were statistically evaluated in order to compare the hospitalization rates in the presence or absence of these factors. Risk factors were identified by logistic regression analysis. **Results:** We included 4,740 patients with laboratory confirmation of H1N1 infection. Of these, 1,911 individuals were hospitalized, and 258 (13.5%) died. The risk factors for hospitalization were age (20–29 years), African or Indigenous ethnicity, presence of specific comorbidities (heart disease, lung disease, kidney disease, hemoglobinopathy, immunosuppression, diabetes, obesity, puerperium, and smoking), a high number of comorbidities, and specific symptoms (dyspnea, diarrhea, vomiting, chest pain, hemoptysis, pneumonia, and wheezing). Higher levels of education and early use of oseltamivir were found to be protective factors. Hospitalization contributed to an increase in survival. **Conclusions:** Knowledge of the epidemiological characteristics that can be associated with hospitalization, disease severity, and mortality can be helpful in the adoption of preventive measures, as well as in the early diagnosis and treatment of disease, which might contribute to the reduction in the numbers of hospitalizations and deaths.

Keywords: Influenza A virus, H1N1 subtype; Hospitalization; Risk factors; Oseltamivir.

*Trabalho realizado na Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Endereço para correspondência: Roberto Pontarolo. Rua Prefeito Lothário Meissner, 632, Jardim Botânico, CEP 80210-170, Curitiba, PR, Brasil. Tel. 55 41 3360-4094. E-mail: pontarolo@ufpr.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 14/07/2011. Aprovado, após revisão, em 14/10/2011.

Introdução

A influenza possui distribuição universal, ocorrendo habitualmente na forma sazonal ou endêmica, com surtos localizados.⁽¹⁾ Entretanto, devido à capacidade do vírus de sofrer mutações frequentes, quando a população entra em contato com uma nova variante viral, podem ocorrer episódios de epidemia ou pandemia.⁽²⁾ Sua capacidade de propagação e difusão é elevada e pode repercutir sobre a morbidade e a mortalidade de grupos específicos da população.^(3,4)

Geralmente, a influenza apresenta-se como uma infecção viral assintomática ou oligossintomática com evolução benigna e autolimitada. No entanto, a gravidade da doença pode ser alterada pelos diferentes contextos geográficos e condições sazonais, podendo variar, ainda, em função de o vírus adaptar-se ou não ao seu novo hospedeiro.⁽⁵⁻⁹⁾

As principais causas de mortalidade são devidas ao comprometimento respiratório, que eleva a gravidade clínica do paciente. O intenso comprometimento respiratório associado aos quadros graves de influenza é descrito como síndrome respiratória aguda grave.^(10,11)

Ao findar o surto da doença, a nova variante viral passa a circular entre a população, concomitantemente ao vírus sazonal.⁽¹²⁾ Por esse motivo, justifica-se a necessidade do pleno conhecimento sobre a doença, a evolução clínica e os fatores de risco para complicações e para o óbito. Os estudos epidemiológicos e clínicos realizados até o momento indicaram que a pandemia de influenza A (H1N1) 2009 possuía características significativamente diferentes da infecção causada pela gripe sazonal. Portanto, a obtenção de informações sobre o espectro clínico das manifestações e sobre os fatores de risco para a forma grave da doença, assim como sobre o tratamento e a evolução em pacientes com a influenza pandêmica A (H1N1) 2009, é de elevada importância.⁽¹³⁾

Assim, sabendo-se que os casos mais graves foram internados, conhecendo-se as características desses indivíduos e a relação dessas características com a necessidade de hospitalização, pode-se investigar quais foram os fatores de risco para as complicações e, conseqüentemente, da possibilidade de óbito pela doença.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, realizado entre março e dezembro de 2010. Utilizou-se como fonte de dados o Cadastro de Notificação da Influenza Pandêmica A (H1N1) 2009 do Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde, Brasil.⁽¹⁴⁾ As consultas para a obtenção da base de dados foram realizadas por meio eletrônico e pela avaliação direta dos formulários de notificação da doença, os quais foram disponibilizados pelo Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná.

A população do estudo foi composta por pacientes do estado do Paraná que foram hospitalizados em decorrência da infecção pelo vírus da influenza pandêmica A (H1N1) 2009, com diagnóstico realizado por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase.

Para o estudo dos fatores que apresentaram relação com o internamento foram incluídas as seguintes variáveis: idade, etnia, escolaridade, comorbidades, principais sinais e sintomas, desfechos (cura e óbito), tratamento com oseltamivir, data do início dos sintomas, data do internamento, tempo para o início do tratamento a partir do início dos sintomas, resultados de radiografia de tórax e vacinação contra a influenza. Foram considerados vacinados os indivíduos que responderam afirmativamente no campo referente à vacinação contra influenza, independentemente da data de recebimento da vacina. Consideraram-se como principais sintomas aqueles abordados no formulário de notificação, registrados como “sim” ou “não” separadamente, e os de livre entrada (campo “outros”) que apresentavam uma relação significativa com o desfecho internamento entre os pacientes incluídos no estudo.

A diferenciação entre pacientes internados e pacientes não internados foi realizada pela informação “sim” ou “não” coletada do campo “hospitalização” do formulário de notificação do SINAN. A informação sobre o tratamento com oseltamivir foi obtida do campo “observações” (livre entrada). Somente foram consideradas as informações dos pacientes que iniciaram o tratamento antes da internação, a fim de realizarmos as comparações com os pacientes não internados.

Na análise estatística, buscou-se comparar as taxas de internamento nos pacientes, categorizados de acordo com a presença ou a ausência de cada uma das variáveis pesquisadas. Essas comparações foram realizadas pelo teste do qui-quadrado, para variáveis categóricas, e pelo teste t de Student, para variáveis contínuas. A verificação da proporção de distribuição das variáveis em cada grupo (internados e não internados) foi realizada pelo teste Z. A pesquisa dos fatores de risco para o internamento foi realizada por regressão logística, utilizando-se como medida de associação OR e IC95%. Foram incluídas, nessa análise, as variáveis significativas na relação com o internamento e que apresentaram as maiores proporções desse desfecho segundo resultado do teste Z. A comparação da sobrevida dos pacientes internados e dos não internados que evoluíram ao desfecho óbito foi realizada pelo método de Kaplan-Meier. As análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), considerando como significativos os valores de $p < 0,05$.

Este estudo cumpriu os princípios contidos na Declaração de Helsinki, atendeu a legislação específica do Brasil e foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa institucional, sob o número de registro 938.063.10.06 e CAAE 0038.0.091.000-10.

Resultados

Durante a pandemia de 2009, 4.740 pacientes apresentaram diagnóstico laboratorial da infecção por influenza A (H1N1) 2009 no estado do Paraná, não havendo inconsistências ou ausência de dados nos formulários de notificação. Dentre esses pacientes, 1.911 foram hospitalizados, dos quais 258 (13,5%) evoluíram ao óbito. Entre os 2.829 pacientes não internados, foram observados 15 óbitos (0,5%), dos quais 6 faleceram antes de buscar auxílio nos serviços de saúde, sendo o diagnóstico confirmado laboratorialmente por material coletado após a morte. A média de idade dos pacientes internados que evoluíram ao óbito foi de 37,7 anos (variação, 0-90 anos). O tempo médio para o internamento a partir do início dos sintomas foi de 2,9 dias (variação, 0-39 dias).

Em relação à faixa etária, 88,5% dos pacientes internados apresentavam menos de 50 anos de

idade, sendo a maioria pertencente à faixa etária de 20 a 29 anos. Somente 2,8% dos pacientes internados apresentavam idade igual ou superior a 60 anos.

As taxas de internamento em cada faixa etária podem ser verificadas pelas proporções de internamentos, obtidas pela razão entre o número de pacientes internados e o total de pacientes pertencentes a cada grupo conforme a idade. Essa análise permitiu a obtenção do gráfico ilustrado na Figura 1.

A Tabela 1 apresenta as características dos pacientes e a relação dessas com o desfecho internamento. Buscou-se avaliar quais as características relacionadas ao indivíduo que poderiam ser definidas como fatores de risco para o internamento.

A Figura 2 ilustra a curva de Kaplan-Meier comparando os tempos de sobrevida dos pacientes internados e daqueles não internados que foram a óbito. São indicados os tempos médios de sobrevida e seu IC95%.

Nos formulários de 1.704 pacientes, havia informações acerca da vacinação contra influenza. Desses pacientes, 131 haviam sido vacinados, dos quais 7 (5,3%) foram a óbito, e 1.573 não haviam recebido a vacina, dos quais 203 (12,9%) foram a óbito. Houve diferenças significativas ($p = 0,011$) nas taxas de mortalidade entre os grupos, sendo que a maior proporção de óbitos ocorreu entre os pacientes não vacinados. Também, em relação às taxas de internamento e à vacinação contra influenza, houve diferenças significativas ($p < 0,001$). Entre os pacientes vacinados, 29,6% necessitaram hospitalização; entre os pacientes não vacinados, essa taxa

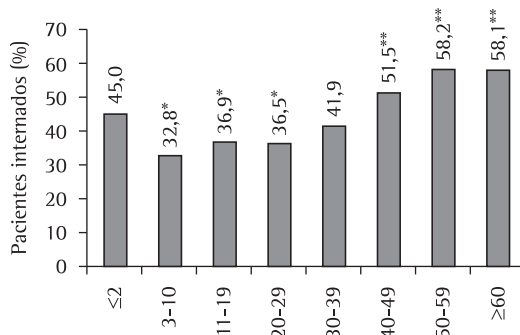


Figura 1 – Distribuição dos pacientes por faixa etária em relação ao desfecho internamento. *Menores proporções de internamento. **Maiores proporções de internamento.

Tabela 1 – Características dos pacientes e relação com o desfecho internamento.^a

| Características | Grupos | | p | Z |
|---|--------------|----------------|---------|-----|
| | Internados | Não internados | | |
| Idade, anos ^b | 25,8 (0-90) | 22 (0-83) | < 0,001 | - |
| Gênero | | | | |
| Masculino | 865 (45,3) | 1.348 (47,7) | 0,106 | - |
| Feminino | 1.046 (54,7) | 1.481 (52,3) | | |
| Etnia | | | | |
| Branco | 1.530 (80,1) | 2.348 (83,0) | 0,004 | < 1 |
| Negro | 49 (2,6) | 41 (1,4) | | > 1 |
| Amarelo | 22 (1,1) | 40 (1,4) | | - |
| Pardo | 191 (10,0) | 244 (8,6) | | - |
| Indígena | 30 (1,6) | 23 (0,8) | | > 1 |
| Não informado | 89 (4,6) | 133 (4,7) | | - |
| Escolaridade | | | | |
| Com algum nível de escolaridade | 1.076 (56,3) | 1.733 (61,2) | < 0,001 | < 1 |
| Analfabetos | 17 (0,9) | 9 (0,3) | | > 1 |
| Com comorbidades | 610 (28,3) | 566 (20,0) | < 0,001 | > 1 |
| Sadios (sem comorbidades) | 1.301 (71,7) | 2.263 (80,0) | | < 1 |
| Comorbidades | | | | |
| HAS | 66 (3,4) | 59 (2,1) | 0,004 | > 1 |
| Obesidade | 32 (1,7) | 16 (0,6) | < 0,001 | > 1 |
| Cardiopatias | 94 (4,9) | 50 (1,8) | < 0,001 | > 1 |
| Pneumopatias | 209 (10,9) | 208 (7,3) | < 0,001 | > 1 |
| Nefropatias | 28 (1,5) | 19 (0,7) | 0,007 | > 1 |
| Hemoglobinopatia | 18 (0,9) | 9 (0,3) | 0,005 | > 1 |
| Imunodepressão | 64 (3,3) | 37 (1,3) | < 0,001 | > 1 |
| Tabagismo | 136 (7,1) | 123 (4,3) | < 0,001 | > 1 |
| Diabetes | 72 (3,8) | 36 (1,3) | < 0,001 | > 1 |
| Nº comorbidades | | | | |
| Nenhuma | 1.301 (68,1) | 2.263 (80,0) | < 0,001 | < 1 |
| Uma | 326 (17) | 351 (12,4) | | > 1 |
| Duas | 217 (11,3) | 178 (6,3) | | > 1 |
| Três | 48 (2,5) | 33 (1,2) | | > 1 |
| Quatro | 13 (0,5) | 2 (0,1) | | > 1 |
| Cinco | 4 (0,2) | 2 (0,1) | | > 1 |
| Sete | 2 (0,1) | 0 (0,0) | | > 1 |
| Oseltamivir | | | | |
| Tratados | 943 (49,3) | 884 (31,2) | < 0,001 | < 1 |
| Não tratados | 69 (3,6) | 21 (0,7) | | > 1 |
| Tempo início do tratamento, dias ^b | 2,9 (0-49) | 2,0 (0-20) | < 0,001 | - |
| Gravidez | 162 (8,5) | 190 (6,7) | 0,071 | - |
| Desfechos | | | | |
| Cura | 1.653 (86,5) | 2.814 (99,5) | < 0,001 | < 1 |
| Óbito | 258 (13,5) | 15 (0,5) | | > 1 |

HAS: hipertensão arterial sistêmica; < 1: menores proporções de internamento; > 1: maiores proporções de internamento.

^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em média (variação).

foi de 41,0%, revelando que a proporção de internamentos foi maior no grupo de pacientes não vacinados.

Buscou-se também avaliar a relação das manifestações clínicas da doença como fator

de risco para o internamento, cujos resultados estão representados na Tabela 2.

As variáveis relacionadas ao indivíduo e à doença que apresentaram relação significativa com o internamento foram analisadas por

regressão logística a fim de identificar os possíveis fatores de risco para a internação. Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

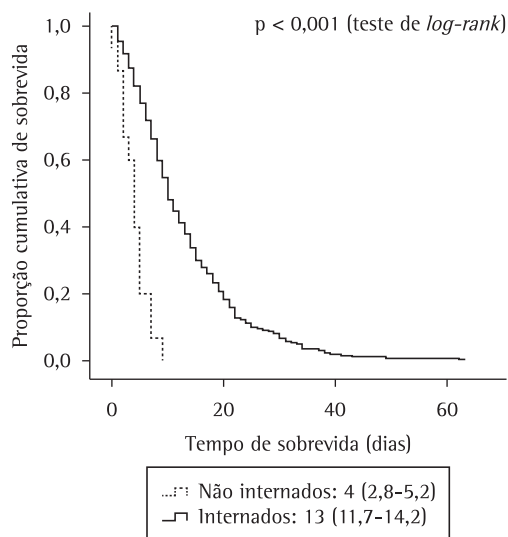


Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier comparando os tempos de sobrevida dos pacientes internados e não internados que foram a óbito. São indicados os tempos médios de sobrevida e seu IC95%.

A escolaridade e o uso do oseltamivir apresentaram-se como fatores de proteção ao internamento, diminuindo a OR para a ocorrência desse desfecho. As demais variáveis foram classificadas como fatores de risco para o internamento.

Discussão

As características epidemiológicas da influenza A (H1N1) 2009 relacionadas à internação, gravidade da doença e mortalidade têm sido intensamente investigadas desde o início da pandemia.

Conforme os resultados obtidos, o perfil epidemiológico da influenza pandêmica difere do encontrado na influenza sazonal. A maior parte dos pacientes acometidos por essa infecção foram adultos jovens, enquanto, na influenza sazonal, a maior incidência ocorre em idosos (acima dos 65 anos) e em crianças menores que 2 anos.^(1,3,6,10,12,15)

Os resultados indicaram maiores percentuais de casos em adultos jovens e baixa incidência em idosos, sugerindo que há diferenças entre as faixas etárias dos pacientes internados em

Tabela 2 – Relação de sintomas e resultados de radiografia de tórax com internamento.^a

| Variáveis | Grupos | | p | Z |
|-------------------------|--------------|--------------|---------|-----|
| | Sintomas | Internados | | |
| Febre | 1.828 (95,6) | 2.706 (95,6) | 0,994 | - |
| Tosse | 1.813 (95,0) | 2.685 (94,9) | 0,953 | - |
| Calafrio | 1.154 (60,4) | 1.735 (61,3) | 0,514 | - |
| Dispneia | 1.247 (65,2) | 1.049 (37,1) | < 0,001 | > 1 |
| Dor de garganta | 1.004 (52,5) | 1.663 (58,8) | < 0,001 | < 1 |
| Artralgia | 691 (36,2) | 1.080 (38,2) | 0,159 | - |
| Mialgia | 1.215 (63,6) | 1.871 (66,1) | 0,070 | - |
| Conjuntivite | 161 (8,4) | 269 (9,5) | 0,203 | - |
| Coriza | 1.072 (56,1) | 1.834 (64,8) | < 0,001 | < 1 |
| Diarreia | 259 (13,5) | 318 (11,2) | 0,017 | > 1 |
| Vômito | 189 (9,9) | 194 (6,9) | < 0,001 | > 1 |
| Náuseas | 54 (2,8) | 99 (3,5) | 0,198 | - |
| Cefaleia | 424 (22,2) | 790 (27,9) | < 0,001 | < 1 |
| Dor abdominal | 26 (1,4) | 32 (1,1) | 0,481 | - |
| Dor torácica | 45 (2,3) | 28 (1) | < 0,001 | > 1 |
| Hemoptise | 12 (0,6) | 3 (0,1) | 0,002 | > 1 |
| Pneumonia | 15 (0,8) | 4 (0,1) | 0,001 | > 1 |
| Sibilos | 9 (0,5) | 3 (0,1) | 0,014 | > 1 |
| Radiografia de tórax | | | | |
| Normal | 175 (22,9) | 166 (42,2) | | < 1 |
| Infiltrado intersticial | 464 (60,7) | 197 (50,1) | | > 1 |
| Consolidação | 64 (8,4) | 16 (4,1) | < 0,001 | > 1 |
| Misto | 61 (8) | 14 (3,6) | | > 1 |

< 1: menores proporções de internamento; e > 1: maiores proporções de internamento. ^aValores expressos em n (%).

Tabela 3 – Pesquisa dos fatores de risco para o internamento por regressão logística.

| Fatores de risco | OR | IC95% | p |
|--------------------------|--------|--------------|---------|
| Idade (contínua, anos) | 1,016 | 1,012-1,020 | < 0,001 |
| Etnia | | | |
| Branco | 1,000 | - | 0,004 |
| Negro | 1,834 | 1,205-2,791 | 0,005 |
| Amarelo | 0,844 | 0,500-1,426 | 0,526 |
| Pardo | 1,201 | 0,984-1,467 | 0,072 |
| Indígena | 2,002 | 1,158-3,459 | 0,013 |
| Escolaridade | 0,815 | 0,724-0,917 | 0,001 |
| Comorbidades | | | |
| Ter comorbidade | 1,894 | 1,648-2,178 | < 0,001 |
| N° comorbidades | 1,471 | 1,361-1,591 | < 0,001 |
| Cardiopatias | 2,875 | 2,030-4,073 | < 0,001 |
| Pneumopatias | 1,547 | 1,265-1,893 | < 0,001 |
| Nefropatias | 2,199 | 1,225-3,949 | 0,008 |
| Hemoglobinopatia | 2,979 | 1,336-6,646 | 0,008 |
| Imunodepressão | 2,615 | 1,737-3,936 | < 0,001 |
| Tabagismo | 1,686 | 1,311-2,167 | < 0,001 |
| Diabetes | 3,038 | 2,027-4,551 | < 0,001 |
| Obesidade | 2,994 | 1,638-5,472 | < 0,001 |
| Puerpério | 10,397 | 1,278-84,573 | 0,029 |
| Manifestações clínicas | | | |
| Dispneia | 3,187 | 2,823-3,597 | < 0,001 |
| Diarreia | 1,238 | 1,039-1,475 | 0,017 |
| Vômito | 1,491 | 1,209-1,838 | < 0,001 |
| Dor torácica | 2,412 | 1,500-3,881 | < 0,001 |
| Hemoptise | 5,953 | 1,678-21,122 | 0,006 |
| Pneumonia | 5,587 | 1,852-16,861 | 0,002 |
| Sibilos | 4,457 | 1,205-16,486 | 0,025 |
| Tratamento | | | |
| Oseltamivir | 0,325 | 0,198-0,534 | < 0,001 |
| Tempo para tratar (dias) | 1,171 | 1,120-1,224 | < 0,001 |

decorrência da infecção por influenza A (H1N1) 2009 e as faixas etárias da população do estado do Paraná e de todo o Brasil. Conforme dados obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística,⁽¹⁶⁾ os indivíduos com idade inferior a 50 anos totalizaram 84,1% e 78,4% dos brasileiros e dos paranaenses, respectivamente, sendo que a maior parte dessas populações pertencia à faixa etária de 11 a 19 anos. Em relação aos indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, foram encontradas as proporções de 8,6% e 11,2% em toda a população brasileira e nos indivíduos residentes no Paraná, respectivamente. Esse resultado sugere que a distribuição dos casos de maior gravidade clínica e que, portanto, necessitaram

internamento, não obedeceu à distribuição dos habitantes em geral, o que reforça a observação da idade como um fator de risco nessa infecção.

A idade média dos pacientes internados foi significativamente superior à idade média dos pacientes não internados, coincidindo com o observado em outros estudos.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Os indivíduos com idade superior a 40 anos apresentaram maiores taxas de hospitalização e, portanto, maior risco quando comparados com os pacientes das demais faixas etárias, conforme ilustrado na Figura 1. Os pacientes dessas faixas etárias apresentavam maiores frequências de outras comorbidades, verificadas como fator de risco para o agravamento. Esse fato concorda com o observado, visto que as formas mais graves

da doença foram observadas nesses indivíduos. Já a maior incidência em jovens poderia ser explicada pela maior exposição desses ao vírus da influenza pandêmica A (H1N1) 2009.⁽²⁰⁻²³⁾ Esses resultados sugerem que características demográficas do indivíduo, dentre elas, a idade, podem apresentar relação como um fator de risco nessa infecção.

Não houve diferenças em relação ao gênero dos pacientes. Em relação à etnia, os resultados sugerem que pacientes negros e indígenas apresentaram maiores percentuais de internamentos, ao contrário dos pacientes brancos, que apresentaram percentual significativamente menor. Essa observação pode estar associada a características de acesso aos serviços de saúde, de moradia e de hábitos de vida.

A análise dos internamentos segundo a escolaridade revelou que os pacientes analfabetos, comparados aos que apresentavam algum nível de escolaridade, apresentaram uma proporção de internamento significativamente maior. A relação entre o nível de escolaridade e a gravidade da doença pode ser associada à classe social do indivíduo. Esse resultado sugere que os hábitos, as condições de vida e o conhecimento sobre a doença apresentam uma relação com a gravidade clínica da infecção.

Os pacientes que apresentavam alguma comorbidade associada à infecção por influenza apresentaram proporções de internamentos significativamente maiores do que os pacientes considerados sadios (que não apresentavam comorbidades). Todas as comorbidades ou outras condições clínicas associadas pesquisadas apresentaram relações significativas com o internamento, ocorrendo em maior proporção nos pacientes internados. Além disso, verificou-se que alguns pacientes apresentavam mais de uma comorbidade associada. Observando os pacientes em relação ao número de comorbidades associadas, verificou-se que somente nos pacientes sem comorbidades a proporção de internamentos foi menor; nos demais grupos, contendo de uma a sete comorbidades, a proporção de casos de internamentos foi significativamente maior do que de não internamentos. As comorbidades encontradas como fator de risco coincidem com achados de outros estudos.^(24,25)

Os pacientes que foram tratados com o antiviral oseltamivir apresentaram menores taxas de internamento, comparados aos não tratados. Ainda, em relação ao tratamento, observou-se que o tempo médio para iniciar a terapia após o início dos sintomas foi maior nos pacientes que necessitaram internação. Em relação ao tempo para iniciar o tratamento, o atraso da terapia antiviral pode impactar na gravidade da doença e na mortalidade dos pacientes com influenza pandêmica A (H1N1) 2009, concordando com os resultados de outros estudos.^(13,25)

Em relação às gestantes, os resultados obtidos com os indivíduos incluídos no presente estudo não sugeriram diferenças significativas dessas com a necessidade de hospitalização. A não observância da gestação como fator de risco para o internamento nessa amostra populacional avaliada difere dos resultados encontrados em outros estudos⁽²⁶⁻²⁸⁾ e do observado na influenza sazonal, na qual as gestantes estão mais sujeitas ao risco de agravamento e de hospitalização.^(18,29)

A ocorrência do desfecho óbito foi significativamente maior entre os pacientes internados. Entretanto, a curva de Kaplan-Meier, realizada com os pacientes que evoluíram ao óbito, revelou que os pacientes internados apresentaram um tempo de sobrevida maior do que os pacientes não hospitalizados. Esse resultado sugere que a intensidade de cuidados dispensados aos casos graves que foram hospitalizados contribuiu no aumento significativo da sobrevida, conforme ilustrado na Figura 2. O aumento do tempo de sobrevida observado entre os pacientes internados pode permitir a adoção de medidas que favoreçam a evolução ao prognóstico de cura da doença nos pacientes que apresentam agravamento do quadro clínico.

Em relação às manifestações clínicas da infecção, a diarreia e a pneumonia, assim como os sintomas dispneia, vômito, dor torácica, hemoptise e sibilos foram os mais frequentes e apresentaram relações significativas com o desfecho hospitalização, ocorrendo em maior proporção entre os pacientes internados. Os sintomas cefaleia e dor de garganta ocorreram em maior proporção nos pacientes que não necessitaram de internamento. Além disso, os resultados dos exames de radiografia do tórax realizados durante a investigação da doença apresentaram uma relação direta com

o internamento. Os pacientes que apresentaram alterações radiológicas foram internados em uma maior proporção que os pacientes cujos resultados na radiografia de tórax foram normais.

Em relação ao tempo médio para o internamento a partir do início dos sintomas, outros estudos apresentaram uma variação entre 1 e 4 dias.^(17,19) Esses resultados, coincidentes com o obtido no presente estudo, sugerem que, apesar da baixa gravidade e letalidade dessa infecção, nos casos em que ocorre agravamento do quadro clínico, a evolução da doença é rápida.

A vacinação contra influenza parece diminuir a letalidade da infecção por essa cepa pandêmica, assim como as taxas de hospitalização. Estudos sugerem uma possível imunidade cruzada entre a cepa pandêmica e cepas previamente circulantes entre a população. Assim, essa imunidade pré-existente conferida pelo contato prévio com cepas antigênicamente semelhantes e utilizadas na composição das vacinas pode ter colaborado na diminuição da gravidade clínica da doença, justificando assim as menores taxas de óbito e de internamento observadas entre os pacientes vacinados.

Conforme os resultados apresentados, os pacientes internados apresentavam um maior número de fatores de risco para o óbito (comorbidades, maior idade e ausência do tratamento com oseltamivir), apresentando, portanto, maior gravidade do quadro clínico. O grande número de variáveis responsáveis pelo incremento do risco para o agravamento e consequente óbito pela infecção justificam o elevado número de pacientes internados.

Os fatores de risco para o internamento foram idade, presença de algumas comorbidades (cardiopatas, pneumopatias, nefropatias, hemoglobinopatia, imunodepressão, diabetes, obesidade, puerpério e tabagismo), número de comorbidades associadas, presença de alguns sintomas (dispneia, vômito, dor torácica, hemoptise e sibilos) e de algumas manifestações clínicas (diarreia e pneumonia). Níveis maiores de escolaridade e uso precoce do oseltamivir foram relacionados a fatores de proteção. A hospitalização dos pacientes contribuiu para o aumento da sobrevivência, e a vacinação contra a influenza pareceu diminuir a gravidade clínica da infecção por essa cepa pandêmica, refletindo em menores taxas de internamento e de óbito.

Agradecimentos

Agradecemos a equipe do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná – Laurina Setsuko Tanabe, Vera Lucia Kobayashi, Adiloir Mendes da Silva, Mirian Marques Woiski e Daniele Akemi Arita – responsáveis pelo registro e manutenção dos dados no sistema eletrônico do SINAN.

Referências

1. Tumpey TM, Belser JA. Resurrected pandemic influenza viruses. *Annu Rev Microbiol.* 2009;63:79-98.
2. Ramos Alija FJ. La gripe [Article in Spanish]. *Rev Med Homeopat.* 2009;2(3):127-36.
3. Badia Llach X, Roset Gamisans M, Francés Tudel JM, Alvarez Sanz C, Rubio Terrés C. Study of flu costs [Article in Spanish]. *Aten Primaria.* 2006;38(5):260-7
4. de Mateo S, Larrauri A, Mesonero C. Influenza surveillance. New solutions to an old problem [Article in Spanish]. *Gac Sanit.* 2006;20(1):67-73.
5. Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol.* 2009;45(3):169-73.
6. Chang LY, Shih SR, Shao PL, Huang DT, Huang LM. Novel swine-origin influenza virus A (H1N1): the first pandemic of the 21st century. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(7):526-32.
7. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009;339:b5106.
8. Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low- and high-risk patients. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl 2:ii11-ii24.
9. Reddy D. Responding to pandemic (H1N1) 2009 influenza: the role of oseltamivir. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl 2:ii35-ii40.
10. Restrepo MI, Mazo M, Anzueto A. Influenza A (H1N1). Experience in the United States [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2010;46 Suppl 2:13-8.
11. Montané E, Lecumberri J, Pedro-Botet ML. Influenza A, pregnancy and neuraminidase inhibitors [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 2011;136(15):688-93.
12. Vaqué Rafart J, Gil Cuesta J, Brotons Agulló M. Main features of the new influenza virus a pandemic (H1N1) [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 2009;133(13):513-21.
13. Mikić D, Nozić D, Kojić M, Popović S, Hristović D, Dimitrijević RR, et al. Clinical manifestations, therapy and outcome of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in hospitalized patients. *Vojnosanit Pregl.* 2011;68(3):248-56.
14. Portal da saúde. [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2011 Jul 12]. Cadastro de Informações da Influenza A (H1N1). Available from: <http://portalweb04.saude.gov.br/influenza/default.asp>
15. Ribeiro SA, Brasileiro GS, Soleiman LN, Silva CC, Kavaguti CS. Severe acute respiratory syndrome caused by the influenza A (H1N1) virus. *J Bras Pneumol.* 2010;36(3):386-9.

16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística- IBGE [homepage on the Internet]. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [cited 2011 Jul 12]. Censo demográfico e contagem de população. Available from: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?z=cd&to=11&i=P&tc=200>
17. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1935-44.
18. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009;302(17):1880-7.
19. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302(17):1872-9.
20. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect*. 1992;7(1):26-37.
21. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective-- Emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med*. 2009;361(3):279-85.
22. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med*. 2009;361(7):674-9.
23. Azziz-Baumgartner E, Smith N, González-Alvarez R, Daves S, Layton M, Linares N, et al. National pandemic influenza preparedness planning. *Influenza Other Respi Viruses*. 2009;3(4):189-96.
24. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009;302(17):1896-902.
25. Lee EH, Wu C, Lee EU, Stoute A, Hanson H, Cook HA, et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *Clin Infect Dis*. 2010;50(11):1498-504.
26. Lapinsky SE. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit Care Med*. 2010;38(4 Suppl):e52-7.
27. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ*. 2007;176(4):463-8.
28. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1998;148(11):1094-102.
29. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 1999;354(9186):1277-82.

Sobre os autores

Luana Lenzi

Doutorando em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Ângela Maron de Mello

Coordenadora. Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde, Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Lineu Roberto da Silva

Epidemiologista. Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde, Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Mônica Holtz Cavichiolo Grochocki

Diretora Técnica. Consórcio Paraná Saúde, Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Roberto Pontarolo

Professor Associado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.