

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA E AVALIAÇÃO EM
SAÚDE**

KAMILLA LELIS RODRIGUES DE ARAUJO

**Perfil epidemiológico e fatores associados à Síndrome Respiratória
Aguda Grave em Goiás, no período de 2013-2018**

Goiânia-GO

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese

2. Nome completo do autor

Kamilla Lelis Rodrigues de Araujo

3. Título do trabalho

Perfil epidemiológico e fatores associados à Síndrome Respiratória Aguda Grave em Goiás, no período de 2013-2018.

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Lara Lívia Santos da Silva, Usuário Externo**, em 19/01/2021, às 08:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

Documento assinado eletronicamente por **KAMILLA LELIS RODRIGUES DE ARAUJO, Usuário Externo**, em 19/01/2021, às 10:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do



[Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1810179** e o código CRC **35558DF9**.

Referência: Processo nº 23070.038599/2020-88

SEI nº 1810179

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA E AVALIAÇÃO EM
SAÚDE

KAMILLA LELIS RODRIGUES DE ARAUJO

Perfil epidemiológico e fatores associados à Síndrome Respiratória
Aguda Grave em Goiás, no período de 2013-2018

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação da
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal de Goiás

Orientador: Prof. Dr. Yves Mauro
Fernandes Ternes

Coorientadora: Profa. Dra. Lara Lívia
Santos da Silva

Goiânia-GO

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Lelis Rodrigues de Araujo, Kamilla
Perfil epidemiológico e fatores associados à Síndrome Respiratória Aguda Grave em Goiás, no período de 2013-2018. [manuscrito] / Kamilla Lelis Rodrigues de Araujo. - 2020.
74 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Yves Mauro Fernandes Ternes; co-orientador Dr. Lara Livia Santos da Silva.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde, Goiânia, 2020.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, tabelas, lista de figuras.

1. Influenza Humana. 2. Vigilância. 3. Epidemiologia. 4. Síndrome Respiratória Aguda Grave. I. Mauro Fernandes Ternes, Yves, orient. II. Título.

CDU 614



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata nº 54 da sessão de Defesa de Dissertação de **Kamilla Lelis Rodrigues de Araújo**, que confere o título de Mestre em Assistência e Avaliação em Saúde, na área de concentração em **Assistência e Avaliação em Saúde**.

Aos **dois dias do mês de setembro de dois mil e vinte**, a partir das 08:30 horas, na Sala virtual: <https://meet.google.com/dsr-xwcf-ret>, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada “Perfil epidemiológico e fatores associados à Síndrome Respiratória Aguda Grave em Goiás, no período de 2013-2018”. Os trabalhos foram instalados pela Coorientadora, Professora Doutora Lara Livia Santos da Silva - IPTSP/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professor Doutor João Bosco Siqueira Júnior - IPTSP/UFG, membro titular externo; Professora Doutora Angela Adamski da Silva Reis - ICB/UFG, membro titular interno. Durante a arguição os membros da banca não fizeram sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação, tendo sido a candidata aprovada pelos seus membros. Proclamados os resultados pela Professora Doutora Lara Livia Santos da Silva, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos dois dias do mês de setembro de dois mil e vinte.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Lara Livia Santos da Silva, Usuário Externo**, em 09/09/2020, às 10:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Angela Adamski Da Silva Reis, Professora do Magistério Superior**, em 11/09/2020, às 10:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Bosco Siqueira Júnior, Professor do Magistério Superior**, em 23/09/2020, às 11:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1540107** e o código CRC **B9AB851B**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço infinitamente a Deus, por ter me concedido, em todas as vezes que roguei, sabedoria, calma e paciência. Por nunca ter me deixado fraquejar para chegar até o final deste trabalho e processo de crescimento profissional.

A minha família que sempre me apoiou e me incentivou. A minha mãe que sempre priorizou minha educação e me mostrou a importância dos estudos, e por isso, foi possível que eu chegasse até aqui.

Ao meu orientador Prof. Dr. Yves Mauro Fernandes Ternes por ter me aceitado como aluna e ter acreditado que eu seria capaz. Obrigada pela orientação e aprendizado, por fazer possível a realização de tornar-me mestre.

A Profa. Dra. Lara Livia Santos da Silva, minha coorientadora, por sua ajuda incontestável. Deus a colocou no meu caminho para me mostrar que era possível.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde, por todo conhecimento compartilhado.

SUMÁRIO

RESUMO.....	12
APRESENTAÇÃO.....	14
1.INTRODUÇÃO.....	15
2.REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1Definição e Agente etiológico.....	16
2.2Epidemiologia.....	18
2.3Vigilância Epidemiológica da Síndrome Respiratória Aguda Grave.....	21
2.4Manifestações clínicas da doença.....	23
2.5Tratamento.....	24
2.6Vacina e medidas de controle.....	26
3.JUSTIFICATIVA.....	29
4.OBJETIVOS.....	30
4.1Objetivo Geral.....	30
4.2Objetivos Específicos.....	30
5.MÉTODO.....	31
5.1Delineamento do estudo e fonte de dados.....	31
5.2População, critérios de inclusão e exclusão.....	31
5.3Aspectos Éticos.....	32
5.4Processamento e análise dos dados.....	32
5.5Conflitos de interesse.....	33
6. RESULTADOS.....	33
ARTIGO-Fatores associados à Síndrome Respiratória Aguda Grave em uma Região Central do Brasil.....	34
7.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
PRODUTOS.....	53
CAPITULO EBOOK- Avaliação da Efetividade do Tratamento com Antivirais para Internações por Síndrome Respiratória Aguda Grave.....	54
ANEXOS.....	66

LISTAS DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos pacientes notificados por SRAG em Goiás e características relacionadas à prevenção, tratamento e evolução da doença, 2013-2018.....	48
Tabela 2 – Análise dos fatores associados ao óbito para os casos notificados por SRAG em Goiás, 2013 a 2018.....	50
Tabela 3 – Fatores associados à internação em UTI para os casos notificados por SRAG em Goiás, 2013 a 2018.....	51
Figura 1 – Ilustração tridimensional mostrando os diferentes recursos de vírus influenza, incluindo as proteínas de superfície hemaglutinina (H) e neuraminidase (N).....	16
Figura 2 – Evolução temporal dos óbitos e internações por SRAG em Goiás e do número de casos segundo diagnóstico etiológico, 2013-2018.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH1N1_{pdm09} – Vírus Influenza A H1N1 pandêmico 2019

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

Cov - Coronavírus

COVID 19 – Doença causada pelo novo coronavírus

ESPII – Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional

EUA – Estados Unidos da América

EPIs – Equipamentos de Proteção Individual

EUA – Estados Unidos da América

FluNet – Influenza Net

HA – Hemaglutinina

HPIV – Vírus Parainfluenza Humanos

MERS-CoV - Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio

MS – Ministério da Saúde

NICs – *Nacional Influenza Center*

NA – Neuraminidase

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

PNI – Programa Nacional de Imunização

PPGAAS - Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde

RT-PCR – Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real

SARS – *Severe Acute Respiratory Syndrome* (Síndrome Respiratória Aguda Grave)

SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (Síndrome Respiratória Aguda Grave de Coronavírus 2)

SG – Síndrome Gripal

SIH – Sistema de Informação Hospitalar

SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave

Sinan – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

Sislab – Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública

GISRS – Sistema Global de Vigilância e Resposta à Gripe

SpO2 – Saturação de Oxigênio

SUS – Sistema Único de Saúde

Suvisa – Superintendência de Vigilância em Saúde em Goiás

SVS – Secretária de Vigilância em Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

UFG – Universidade Federal de Goiás

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

RESUMO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma síndrome que, além dos sintomas clássicos de gripe, apresenta sinais de agravamento com alta morbimortalidade. Assim, representa grande preocupação para a saúde pública, constituindo-se uma doença de importância epidemiológica que deve ser notificada e investigada. Neste sentido, o objetivo deste estudo foi analisar o perfil epidemiológico e os fatores associados aos casos de SRAG notificados no Estado de Goiás, durante o período de 2013 a 2018. Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, com dados obtidos das fichas de investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação Influenza Web. Modelos de regressão logística foram realizados para verificar a associação entre as variáveis de exposição e os desfechos internação em UTI e óbitos dos casos de SRAG, utilizando o software SPSS 25.0. Entre 2013 e 2018, foram notificados 4.832 casos de SRAG em Goiás. Durante todo o período analisado, a maior frequência de casos foi atribuída ao vírus Influenza (A ou B), sendo o principal diagnóstico etiológico Influenza A (22,3%), com o subtipo de Influenza H1N1 pandêmico 2009 (H1N1_{pdm09}) (17,9%) predominante. Maior tempo de início do tratamento com antiviral em dias foi associado à maior chance de internação em UTI enquanto a ausência de vacinação prévia contra influenza, maior tempo para início do tratamento com o antiviral e idade mais avançada se mostraram associados aos óbitos. Desta forma, o estudo evidenciou elevada frequência de SRAG no estado de Goiás entre os anos 2013 e 2018, sendo o vírus Influenza AH1N1_{pdm09} o principal agente etiológico. Entre os fatores relacionados à internação em UTI e óbito, foram observados o maior tempo de início de tratamento, o status vacinal e maior faixa etária, o que ressalta a necessidade do monitoramento constante da situação epidemiológica desta doença, para a adoção de medidas de saúde pública de prevenção e controle.

Palavras-chave: Influenza Humana; Vigilância; Epidemiologia; Síndrome Respiratória Aguda Grave.

ABSTRACT

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) is a condition that, in addition to classic symptoms of influenza, shows signs of worsening with high morbidity and mortality. Thus, is a major concern for public health, being a disease of epidemiological importance, that must be notified and investigated. Therefore, the aim of this study was analyze the epidemiological profile and associated factors of SARS reported in the state of Goiás, between 2013 to 2018. This is a retrospective cohort study, with data obtained from the National disease notification system - Influenza Web. Logistic regression analysis was performed to verify the association between death and ICU admission and exposure variables by using the SPSS 25.0 statistical package program. Between 2013 and 2018, 4,832 cases of SARS were reported in Goiás. During the analyzed period, the majority of cases was attributed to Influenza virus (A or B), mainly Influenza A (22.3%), with predominance of pandemic H1N1 Influenza 2009 subtype H1N1pdm09 (17,9%). Among the variables related to ICU admission, longer time to start antiviral treatment in days was associated with an increase in hospitalization while the absence of previous influenza vaccination, longer time to start antiviral treatment and older age were associated with deaths. Thus, this study showed a high frequency of SARS in the state of Goiás between the years 2013 and 2018, with the Influenza A virus (H1N1pdm09) being the main etiological agent. Among the factors related to admission to the ICU and death, the time of initiation of treatment with antiviral, vaccination status and age of the patient were observed, which highlights the need for constant monitoring of the epidemiological situation of this disease, in order to adopt public health measures for prevention and control.

Keywords: Human Influenza; Surveillance; Epidemiology; Acute Respiratory Distress Syndrome.

APRESENTAÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma doença com elevada morbimortalidade em todo o mundo, o que justifica medidas de vigilância da doença, com o objetivo de recomendar medidas de saúde pública de prevenção e controle (1). Como enfermeira, acredito que o conhecimento do perfil epidemiológico desta doença, assim como os fatores associados às complicações, é extremamente necessário para dar subsídios aos órgãos de vigilância em saúde para o planejamento de ações de prevenção e controle da doença, assim como para os profissionais da saúde que atuam diretamente na assistência e cuidado desses pacientes.

Esta dissertação foi elaborada segundo as normas do Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde (PPGAAS) da Universidade Federal de Goiás, sendo os resultados e discussão apresentados por meio de um artigo científico intitulado “Fatores associados aos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em uma região central do Brasil”, aprovado na Revista Ciência & Saúde Coletiva/Abrasco, na data de 10 de agosto de 2020.

Nos Anexos, consta um capítulo do ebook “Ensino, Assistência e Avaliação de Tecnologias em Saúde”, que tem como título “Avaliação da Efetividade do Tratamento com Antivirais para Internações por Síndrome Respiratória Aguda Grave”, produzido na disciplina “Avaliação de Serviços em Saúde” pela mestranda.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome Gripal (SG) ou gripe é uma infecção viral caracterizada pelo início repentino de febre alta, dores musculares, dor de cabeça e mal-estar, tosse, dor de garganta e rinite, que afeta principalmente o nariz, garganta, brônquios e, ocasionalmente, pulmões. Os vírus são transmitidos de pessoa para pessoa através de gotículas e pequenas partículas produzidas quando as pessoas infectadas tosse ou espirram. A SRAG ocorre como uma complicação da SG onde o indivíduo apresenta sinais de gravidade. A maioria das pessoas infectadas se recupera dentro de uma a duas semanas;no entanto, em pessoas com condições médicas especiais devido ao seu estado mais suscetível, como crianças, jovens, idosos, gestantes, a infecção pode levar a complicações graves, pneumonia e morte (2).

Segundo a literatura, a SRAG apresenta associação com desfechos graves como aumento do risco de internação hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e óbito (3). Alguns fatores estão associados com essas complicações, como indivíduos portadores de doenças crônicas, extremos etários, certos tipos de vírus, ausência de vacinação prévia, uso de medicamentos antivirais após 72 horas do início dos sintomas, características que devem ser investigadas (4,5).

A vigilância epidemiológica global do vírus influenza é realizada através do sistema Influenza Net (FluNet). Os dados inseridos no sistema são essenciais para rastrear o movimento global do vírus e interpretar os dados epidemiológicos (6). No Brasil, uma das estratégias da vigilância do vírus Influenza é a vigilância universal dos casos em pacientes hospitalizados, que atendam à definição de caso para SRAG, através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Os casos são notificados e os dados são incorporados à base nacional, em um banco de dados, permitindo que as vigilâncias tenham conhecimento imediato dos casos e possam intervir oportunamente (1,7,8).

Apesar do aumento da capacidade global de vigilância da síndrome e de melhor compreensão da sazonalidade e epidemiologia dos vírus respiratórios,

as estimativas da carga da doença associada à influenza são limitadas em alguns países, e a síndrome persiste como importante problema de saúde pública, gerando estados de alerta a cada sazonalidade. Dessa forma, é importante identificar pacientes e situações clínicas com maior risco de desenvolver complicações, situações passíveis de risco para a população e, assim, instituir medidas de controle do vírus para a prevenção e proteção da população (1,7,9).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Definição e Agente etiológico

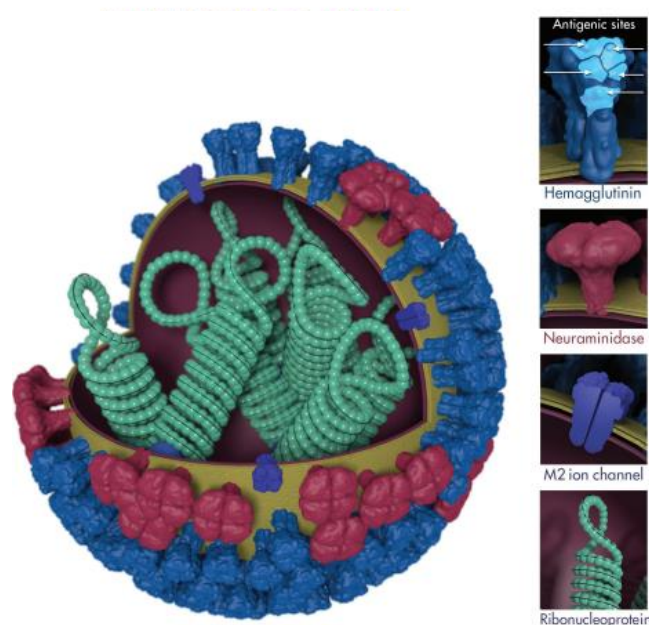
A SG é um quadro respiratório infeccioso contagioso causada por vírus influenza e outros agentes etiológicos que infectam o trato respiratório superior. Estes podem causar doenças leves e autolimitadas a quadros mais graves e, às vezes, pode levar à morte devido às suas complicações, como pneumonia (10). Dentre suas formas de agravamento tem-se a SRAG, em que os pacientes apresentam um quadro gripal associado à dispneia ou taquipneia (frequência respiratória igual ou acima de 20 incursões por minuto) ou hipoxemia, com saturação de Oxigênio(SpO₂) < 95% em ar ambiente. Os principais agentes etiológicos são os vírus influenza, vírus sincicial respiratório (VSR), parainfluenza, adenovírus, além de outros agentes (11).

O vírus influenza é caracterizado conforme a estrutura do seu capsídeo viral, classificados em 4 tipos, sendo os tipos A, B, C e D. Os vírus influenza do tipo A são classificados em subtipos de acordo com as combinações de duas proteínas localizadas na superfície do vírus, a Hemaglutinina (HA ou H) e a Neuraminidase (NA ou N) (13).

A proteína H está ligada ao reconhecimento e infecção das células do trato respiratório, onde o vírus se multiplica. A proteína N está associada à liberação das partículas virais da superfície das células infectadas. Existem 18 subtipos diferentes de hemaglutinina e 11 subtipos diferentes de neuraminidase (H1 a H18 e N1 a N11). A Figura 1 mostra o vírus influenza em

ilustração tridimensional com seus diferentes recursos, incluindo as proteínas de superfície H e N (8,9).

Figura 1– Ilustração tridimensional mostrando os diferentes recursos de vírus influenza, incluindo as proteínas de superfície hemaglutinina (H) e neuraminidase (N).



Fonte: Adaptado do *Centers for Disease Control and Prevention/CDC*(9)

O vírus influenza A é caracterizado de acordo com a distribuição da H e N, sendo divididos em diferentes cepas (14). Os vírus A H1N1 pandêmico 2009 (H1N1pdm2009), o vírus AH3N2 e o AH2N2 causam infecção em humanos. Outros vírus circulam entre animais e podem ocasionalmente infectar humanos, porém com capacidade diminuída de disseminar (15), como o H7N9 e H7N2 que circula entre aves, o suíno H1N1, mas pode causar infecções em humanos. As infecções por influenza A são o único tipo que causam pandemias e são responsáveis pela maioria das hospitalizações (16).

Já o vírus influenza B é subdividido em duas linhagens diferenciadas antigenicamente, Victoria e Yamagata, e não são classificadas em subtipos. A circulação das cepas da influenza B é menor que a da influenza A e possuem menor risco de infecção pela doença, em comparação com o vírus da influenza A (14,16). Contudo, possui grande capacidade em causar surtos e epidemias, como ocorre com o tipo A.

Os vírus influenza (tipos A e B) possuem grande capacidade de sofrer mutações através de dois processos chamados “*drift*” e “*shift*”. Por meio desses mecanismos ocorre o surgimento de vírus com características genéticas diferentes dos já conhecidos. É a principal razão pela qual a composição da vacina contra a gripe deve ser revisada e atualizada a cada ano para acompanhar a evolução dos vírus influenza (14).

A chamada “*deriva antigênica*” ocorre continuamente ao longo do tempo à medida que o vírus se replica, levando ao surgimento de vírus antigenicamente diferentes. Dessa forma, o sistema imunológico pode não reconhecer e prevenir infecções causadas pelos novos vírus influenza. A “*mudança antigênica*” ocorre nos vírus Influenza A, resultando em novas proteínas N e H, levando ao surgimento de novos subtipos de vírus A com uma nova combinação de N e H. Esses processos provocam alterações suficientes nos vírus de modo que os anticorpos do indivíduo não reconhecem e neutralizam os novos vírus influenza (14).

O vírus influenza tipo C causa infecções em humanos e suínos, mas é detectado com muito menos frequência e geralmente causa infecções leves. Dessa forma, apresentam implicações menos significativas de saúde pública (17). Em 2011, nos Estados Unidos da América (EUA), um novo tipo de vírus influenza, o D, foi identificado em suínos e bovinos. Em 2014, na França, foi identificada a circulação desse novo tipo de vírus influenza em bovinos. Não se sabe muito sobre sua probabilidade de causar infecção em seres humanos, mas é um patógeno com potencial ameaça à saúde pública (14).

Os vírus parainfluenza humano (HPIV) são agentes respiratórios que causam doenças do trato respiratório superior e inferior, especialmente em crianças pequenas. São encontrados os tipos 1 a 4, sendo os tipos HPIV 1 e HPIV 2 mais comuns em crianças. O HPIV 3 é mais frequentemente associado

à bronquiolite, bronquite e pneumonia. O HPIV 4, é menos frequente, estando associado à doença leve em crianças e doença como pneumonia e bronquite em adultos. Apresentam sazonalidade de acordo com a região geográfica, com maior circulação no outono (16,18).

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um agente viral que causa infecção do trato respiratório superior e inferior, especialmente em crianças, idosos e adultos imunocomprometidos. Esse vírus é causador de infecções nosocomiais, especialmente por suas partículas serem altamente contagiosas. O vírus é a causa mais comum de infecções agudas do trato respiratório inferior como bronquiolite e pneumonia nas crianças, provocando sintomas respiratórios (19). Casos graves podem causar hipóxia e insuficiência respiratória aguda em crianças pequenas e bebês, que podem precisar de ventilação mecânica em UTI. A maioria das crianças se recupera completamente, mas algumas desenvolvem um risco aumentado de função pulmonar comprometida, como asma e sibilos. Quase todas as crianças terão sido infectadas com VSR até os dois anos de idade (19,20).

2.2 Epidemiologia

Dados da OMS mostram que até o final do ano de 2019, antes da pandemia do novo coronavírus (21), que hoje é o principal agente etiológico da SRAG, havia em todo o mundo predomínio do vírus influenza A, seguido do vírus influenza B em casos de SRAG. Na subtipagem do vírus influenza A, observamos predomínio do vírus do vírus A(H1N1pdm2009) seguido do vírus A (H3N2) (22).

De acordo com os registros até o final do ano de 2019, observou-se diferentes cenários do vírus influenza pelos continentes. No hemisfério norte, a atividade da influenza permanecem níveis baixos na maioria dos países, assim como em países da Europa. Nos países da Ásia, a atividade da gripe diminuiu em relação ao ano anterior. Na África, a atividade permanece elevada em alguns países, em comparação com os anos anteriores. Na América Central, a atividade foi baixa até o final de 2019, com níveis baixos de hospitalização. Nas zonas temperadas do hemisfério sul, a atividade da influenza voltou a níveis inter-sazonais na maioria dos países, se comparada

aos anos anteriores. Dessa forma, observamos que a frequência da doença é maior em países em desenvolvimento, em comparação com países desenvolvidos (22).

No Brasil, até o final do ano de 2019 foram relatadas poucas detecções de vírus influenza, com declínio do número de casos. Observa-se maior circulação do vírus influenza A(H1N1_{pdm2009}), seguido do VSR (29, 30). Dentre os casos de influenza, encontramos maior frequência de influenza A(H1N1_{pdm2009}), seguido por influenza A não subtipado, influenza B e influenza A(H3N2). Em relação à distribuição geográfica, a região Sudeste e Sul registrou a maior quantidade de amostras positivas, com o maior número de casos de SRAG por influenza (27).

Em dezembro de 2019, um número crescente de casos de pneumonia de etiologia desconhecida foi relatado em Wuhan, China. Em janeiro de 2020, um novo coronavírus foi identificado pelo CDC Chinês do esfregaço da garganta de um paciente e foi posteriormente denominado SARS-CoV-2, pela OMS. O novo coronavírus, causador da COVID-19, rapidamente se espalhou alcançando todas as províncias da China além de outros países (23,24). A OMS declarou, em janeiro de 2020, que o surto da doença causada pelo novo coronavírus constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – o mais alto nível de alerta da Organização. Em 11 de março de 2020, esta doença foi caracterizada como uma pandemia (25).

Em 28 de setembro de 2020, foram registrados 32.968.853 casos confirmados e 995.836 mortes de COVID-19, relatados em 216 países (26). Países como Estados Unidos da América (EUA), Brasil, Reino Unido, Itália, França, entre outros estão entre os com maiores frequências de casos e óbitos. Muitos países continuam a registrar aumento no número de novos casos e óbitos, especialmente na região das Américas, Ásia e Brasil. No Brasil, o número de casos e mortes continua a aumentar substancialmente, mesmo diante as medidas de distanciamento social recomendadas (25,26).

Alguns pacientes apresentam condições e fatores de risco para complicações, como é o caso de crianças, idosos, gestantes e puérperas e, portanto, merecem atenção especial. Em crianças e bebês, alteração nas

condições respiratórias são as principais causas de parada cardiorrespiratória. Gestantes apresentam risco aumentado pelas modificações fisiológicas da gravidez. Idosos e puérperas apresentam o sistema imune mais suscetível e, assim, ficam mais propensos a infecções. Dessa forma, todos os pacientes com condições/fatores de risco devem ser orientados para retornar ao serviço de saúde para nova avaliação, quanto a critérios de agravamento (29).

Nas crianças, a frequência da doença é maior e, o prognóstico da doença tende a ser menos favorável, por isso demanda maior atenção (29). Estudos mostram que quando há alguma condição clínica pré-existente ou comorbidade, como por exemplo, asma, imunossupressão, doença pulmonar crônica, distúrbio neurológico, o prognóstico nessa faixa etária tende a ser pior (13). Entre pessoas acima de 65 anos, são maiores as frequências de doença grave e morte, principalmente, entre aquelas que têm condições médicas que aumentam o risco de complicações da gripe (14).

2.3 Vigilância Epidemiológica da Síndrome Respiratória Aguda Grave

A vigilância epidemiológica da gripe, mediante as unidades sentinela, tem como objetivo identificar os tipos e subtipos virais circulantes, prever possíveis cenários de epidemias, caracterizar a tendência temporal dos vírus respiratórios, contribuir para a elaboração da plataforma da vacina para a próxima sazonalidade, identificar e isolar novos vírus, dentre outros, auxiliando assim na formulação de políticas para aprimorar a capacidade de preparação e resposta (14).

Em 2004, após a ameaça da gripe aviária altamente patogênica, o CDC iniciou um programa internacional de fortalecimento do sistema de vigilância da influenza com governos nacionais, em todo o mundo. O programa concentrou-se no fortalecimento de dois sistemas de preparação: diagnósticos laboratoriais de rotina para detectar vírus da gripe sazonais e vigilância sentinela de rotina para doença semelhante à gripe e infecção respiratória aguda grave. Com a implantação desse programa, houve um aumento substancial de países que se associou ao CDC para fortalecer a capacidade de vigilância da influenza durante os anos. Esse programa permitiu aos países detectar vírus da

influenza e tomar decisões baseadas em evidências, contribuindo na redução de riscos (30).

Em 2009, um novo vírus influenza A(H1N1) surgiu designado como vírus influenza A(H1N1_{pdm09}). Foi primeiramente detectado nos Estados Unidos e depois se espalhou rapidamente pelo mundo. Este novo vírus H1N1 continha uma combinação única de genes da influenza não identificados anteriormente em animais ou pessoas. Poucas pessoas tinham imunidade contra esse vírus e a vacina ofereceu pouca proteção, resultando em milhões de hospitalizações e mortes (14).

Em abril de 2009, o Brasil declarou a epidemia do vírus influenza A(H1N1_{pdm09}) como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (31), com casos notificados em quase todos os estados, confirmados por laboratórios de referência (32).

No Brasil, a rede de laboratórios para vigilância de influenza faz parte do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (Portaria MS/SVS nº 2.031, de 23 de setembro de 2004), e é constituída por 27 Laboratórios Estaduais Centrais de Saúde Pública (Lacen), dois Laboratórios de Referência Regional (LRR) e um Laboratório de Referência Nacional (LRN). O Laboratório de Referência Nacional está localizado na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro/RJ, e os dois Laboratórios de Referência Regional estão localizados no Instituto Adolfo Lutz (IAL), em São Paulo/SP, e no Instituto Evandro Chagas (IEC), em Ananindeua/PA (8). Em Goiás ocorre identificação dos vírus respiratórios pelo Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (Lacen-GO).

Por meio do diagnóstico laboratorial é possível a identificação dos agentes etiológicos, tipagem e subtipagem dos vírus circulantes, análise antigênica e genética dos vírus, identificação de novos subtipos virais, bem como o monitoramento da resistência aos antivirais (8).

Os laboratórios nacionais usam a Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (RT-PCR) como o principal método para detectar o vírus circulante, com melhorias nos diagnósticos laboratoriais de influenza, pois esse método

possui alta sensibilidade e rapidez no diagnóstico (8). Conforme fluxo estabelecido pelo Lacen, realiza-se a testagem para os vírus influenza (A e B), e as amostras não detectáveis são submetidas posteriormente para pesquisa dos vírus Parainfluenza 1, 2 e 3, Adenovírus, VSR e Metapneumo vírus humano (33).

Uma das estratégias fundamentais para o monitoramento da SRAG é o preenchimento das fichas de notificação e o funcionamento das unidades sentinelas (34). Desde o ano 2000, todas as capitais brasileiras possuem uma rede de unidades sentinelas, nos diversos serviços públicos e privados de saúde, para identificação dos vírus circulatórios no país, que monitoram a circulação dos vírus através de casos notificados da doença (28).

Essas unidades realizam a vigilância de casos de SG e SRAG em pacientes atendidos em serviços de urgência e emergência e internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), respectivamente. São responsáveis por identificar os vírus respiratórios circulantes, realizando coleta de amostras e enviando material para identificação viral nos laboratórios de referência. Assim, é possível monitorar a sazonalidade das hospitalizações por SRAG, identificar cepas virais para a formulação de vacinas, e identificar os vírus em circulação dos pacientes notificados (35,36).

Após a pandemia de 2009, o Ministério da Saúde preconizou a notificação compulsória somente dos casos graves de influenza. A partir de 2012, a ficha de notificação passou por modificações e a vigilância epidemiológica alterou o monitoramento para SRAG, e todo caso desta síndrome deve ser notificado à vigilância epidemiológica de cada município (34).

Os dados gerados pela vigilância virológica são importantes para o monitoramento da evolução dos vírus influenza circulantes, assim como detecção de possíveis amostras resistentes aos antivirais e/ou amostras com potencial pandêmico (8). Ademais, os dados gerados pelos laboratórios de referência no Brasil são enviados para o CDC, Centro Colaborador da OMS na Américas, que subsidiam a tomada de decisão da composição anual da vacina contra influenza (8).

2.4 Manifestações clínicas da Síndrome Respiratória Aguda Grave

A SG, segundo o Ministério da Saúde (MS) (2018), é uma infecção respiratória onde o indivíduo pode apresentar febre de início súbito, tosse, dor de garganta, cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico. A SRAG se caracteriza com o surgimento de sinais de agravamento, como o aparecimento de dispneia ou taquipneia ou hipoxemia – saturação de oxigênio $SpO_2 < 95\%$, sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória, exacerbação de doenças pré-existentes e hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente. Crianças podem apresentar, também, batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência (28).

Entre as complicações têm-se as queixas respiratórias, a fadiga e o mal-estar, além de pneumonia bacteriana e por outros vírus, sinusite, otite, desidratação, piora de doenças crônicas como insuficiência cardíaca, asma ou diabetes. Apresenta resolução espontânea em sete a dez dias, embora alguns sintomas possam permanecer por um período maior, como fadiga e mal-estar (28).

2.5 Tratamento

É importante que todos os pacientes suspeitos de SRAG recebam o tratamento com os antivirais. Segundo o protocolo para tratamento da Influenza do MS, o tratamento oportuno deve ser iniciado, preferencialmente, dentro das 48 horas após o início dos sintomas (31,40).

Os benefícios do uso do antiviral em pacientes suspeitos de influenza já foram amplamente comprovados por estudos clínicos (9,38-41). Além do uso de medicamentos sintomáticos e da hidratação, está indicado o uso de fosfato de oseltamivir (Tamiflu®) e zanamivir (Relenza®). Estes medicamentos são indicados como terapêutica precoce, mesmo na suspeita da doença pelo vírus, pois reduzem a duração dos sintomas e a ocorrência de complicações da doença (28).

Essa classe de medicamentos, os inibidores de neuraminidases (oseltamivir e zanamivir), são drogas de escolha para o tratamento e profilaxia da influenza. O oseltamivir deve ser considerado a primeira escolha terapêutica, enquanto o zanamivir somente está indicado em casos de intolerância gastrointestinal grave, alergia e resistência ao fosfato de oseltamivir (7).

O tratamento com oseltamivir reduz a duração dos sintomas e contribui na eliminação do vírus em pessoas com infecções por influenza não complicadas, mesmo quando o tratamento foi iniciado 48 horas ou mais após o início da doença (42). Pode, também, diminuir o desenvolvimento de complicações graves, como a pneumonia, insuficiência renal, infecções bacterianas, internação em UTI, bem como diminuir as taxas de hospitalização e aumentar a sobrevivência dos pacientes tratados. Mesmo quando os inibidores da neuraminidase são usados tardiamente, após 48 horas do início dos sintomas, os pacientes mostraram resultados favoráveis, contribuindo na sobrevivência desses pacientes (39,42).

Segundo estudo realizado por Sambaturu e colaboradores (35) com indivíduos adultos, o tratamento com oseltamivir reduziu o tempo de alívio dos sintomas em 16,8 horas, o que representa redução de 7 para 6,3 dias. O zanamivir, em adultos, reduziu o tempo para o alívio dos sintomas em 0,6 dias o que equivale à redução na duração dos sintomas de 6,6 para 6,0 dias. Em crianças, o oseltamivir reduziu o tempo em cerca 29 horas. O oseltamivir reduziu as taxas de pneumonia na população que recebeu o medicamento e zanamivir mostrou redução do risco de bronquite em adultos (38,40).

Um estudo realizado em 2013 mostrou que o oseltamivir reduziu o risco de complicações do trato respiratório inferior em pacientes ambulatoriais com infecção por influenza confirmada por laboratório (41) e uma revisão realizada com crianças para identificar os benefícios do tratamento com o oseltamivir mostrou que o uso do antiviral reduziu significativamente a duração da doença (0,6 – 34 horas) e o risco de desenvolver complicações, como otite média (43).

Esses medicamentos também são usados na quimioprofilaxia para contatos de SRAG em indivíduos que tiveram contato com caso suspeito ou confirmado para influenza nas últimas 48 horas, sendo o fosfato de oseltamivir

o antiviral de escolha para a prevenção da influenza. O uso da medicação deve ser realizada por 10 dias, com a dosagem de acordo com a faixa etária (34).

São considerados indivíduos em risco para possível quimioprofilaxia os profissionais de laboratório não vacinados ou vacinados a menos de 15 dias que possam ter manipulado amostras clínicas de origem respiratória que contenham o vírus influenza sem uso adequado de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) e profissionais de saúde, não vacinados ou vacinados a menos de 15 dias, que tenham realizado procedimentos invasivos geradores de aerossóis ou na manipulação de secreções de caso suspeito sem o uso adequado de EPIs (34).

Para o tratamento de pacientes com a COVID-19 é recomendado utilizar oseltamivir em SRAG sem diagnóstico até resultado de RT-PCR para SARS-CoV-2. Se positivo, suspender o uso (44).

2.6 Vacina e medidas de controle

A OMS publica atualizações anuais com recomendações das vacinas que deverão compor a vacina para a temporada seguinte. Esta orientação se baseia em dados da vigilância do vírus em todo o mundo entre 5 a 8 meses anteriores e ocorre de 6 a 9 meses antes da implantação da vacina. Há sempre várias cepas em circulação, portanto, os especialistas combinam a caracterização e a modelagem antigênica e genética, prevendo quais cepas tendem a predominar na temporada seguinte (45). É importante a caracterização antigênica na avaliação da similaridade entre os vírus vacinais de referência e os vírus circulantes, para que sua efetividade seja maior (47).

No Brasil, a estratégia de vacinação contra a influenza foi incorporada ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 1999, com o objetivo de reduzir internações, complicações e mortes na população alvo. Existem diversas vacinas contra a influenza que diferem quanto à sua composição, tipo e quantidade de antígenos, presença de adjuvantes e conservantes (43).

É recomendado que todas as pessoas pertencentes ao grupo prioritário recebam a vacina, preferencialmente antes do início da circulação do vírus influenza, entre as estações de outono e inverno, seu período de sazonalidade

(47). Fazem parte deste grupo: indivíduos com 60 anos ou mais de idade, crianças na faixa etária de 6 meses a menores de 6 anos de idade, gestantes, puérperas (até 45 dias após o parto), trabalhadores da saúde, professores das escolas públicas e privadas, povos indígenas, portadores de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais, adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas, população privada de liberdade e funcionários do sistema prisional. A vacina também é disponibilizada na rede privada, onde toda a população pode ser imunizada (1,47).

De acordo com recomendações do PNI e informações da vigilância epidemiológica, nas campanhas de vacinação contra a gripe é utilizada vacina trivalente que contém os antígenos purificados inativados, de duas cepas do tipo A (H1N1 e H3N2) e uma cepa do tipo B, sem adição de adjuvantes. Sua composição é determinada a cada ano pela OMS para o hemisfério sul (17). A vacina quadrivalente é disponibilizada no Brasil apenas em clínicas privadas, possui todas as cepas da vacina trivalente, e adicionalmente uma cepa do vírus influenza B (47).

Mesmo com uma efetividade da vacina na faixa de 40% a 60% (50), o CDC (14) continua a recomendar a vacinação contra influenza, pois esta estratégia previne infecções com os atuais vírus influenza circulantes. A vacinação pode ser altamente impactante, particularmente quando a absorção da vacina é distribuída de maneira ideal entre os grupos etários, podendo evitar hospitalizações e óbitos (12,16-18).

Em um estudo (45) realizado nos Estados Unidos, entre os anos de 2017-2018, com adultos e crianças, mostrou que alguns fatores contribuem para a baixa efetividade das vacinas, como por exemplo, idade (idosos acima de 50 anos), condições coexistentes (doenças prévias) e o substrato usado para produzi-las (48). A H é o principal alvo dos anticorpos neutralizantes, e pequenas modificações nessa proteína podem causar alterações antigênicas no vírus e diminuir a efetividade da vacina. Vacinas de proteínas recombinantes contendo H e N podem fornecer proteção adicional, especialmente quando ocorrer incompatibilidade antigênica de H entre as cepas circulantes e as vacinais, o que evidencia a necessidade de uma vacina

da gripe “universal” que proteja contra variações sazonais da deriva da influenza, assim como cepas pandêmicas em potencial, resultando em melhor durabilidade do que as vacinas atuais apresentam (46,48).

Dessa forma, é recomendada a vacinação para todas as pessoas pertencentes ao grupo prioritário para que haja proteção contra complicações clínicas da doença e, assim, reduzir a disseminação do vírus, morbidade e mortalidade (1,13,47).

Os idosos, uma população vulnerável, quando recebem a vacina apresentam redução nas taxas de infecção. Um estudo realizado nos EUA com idosos acima de 50 anos de idade mostrou que a vacina contra influenza foi associada a uma redução de cerca de 60% no risco de hospitalização (51). Assim, a vacinação nessa faixa etária continua sendo a principal forma de prevenção contra a doença (52,53).

Aliada às estratégias de vacinação, é de grande importância a adoção de outras medidas de prevenção e controle da influenza, que podem evitar a transmissão da doença: frequente higienização das mãos; utilizar lenço descartável para higiene nasal; cobrir nariz e boca ao espirrar ou tossir; evitar tocar mucosas de olhos, nariz e boca; não compartilhar objetos de uso pessoal; manter os ambientes bem ventilados; evitar contato próximo a pessoas que apresentem sinais ou sintomas da doença; evitar aglomerações e ambientes fechados (1).

A principal medida de prevenção da transmissão entre pacientes e profissionais de saúde é a precaução padrão e deve ser adotada no cuidado de todos os pacientes, independentemente dos fatores de risco ou doença de base. Entre essas medidas destacam-se: higiene das mãos antes e após contato com o paciente, uso de EPI são contato com sangue e secreções, uso de óculos e máscara se houver risco de respingos, e o descarte adequado de resíduos (28).

3. JUSTIFICATIVA

A SRAG, causada principalmente pelo vírus influenza, e mais recentemente também pelo SARS-CoV-2, é uma síndrome de elevada morbimortalidade e distribuição global. O vírus influenza, assim como os demais vírus respiratórios que podem ocasionar desde uma gripe oligossintomática a casos graves de pneumonia e evolução a óbito, representam grande relevância na saúde pública, pois podem provocar epidemias que afetam grande número de pessoas, evidenciado por aumento nas internações e mortalidade. Assim, a vigilância constante dos casos associados à SRAG permite conhecer o perfil epidemiológico, bem como os principais fatores associados às complicações desta doença, com o objetivo de subsidiar ações de prevenção e controle.

O cenário atual, com a pandemia da COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, agravou a situação dos sistemas de saúde, levando a necessidade de ações para contenção da mobilidade social com o distanciamento social, bem como a velocidade e urgência de testagem de medicamentos e vacinas, como estratégias para tentar evitar a disseminação do vírus, reduzir o impacto da doença e permitir a estruturação do sistema de saúde.

Sua grande abrangência clínica evidencia a importância em monitorar a circulação dos vírus causadores de SRAG, assim como a caracterização genética dos vírus com rápido processo evolutivo, quanto às estratégias de prevenção e controle.

Para tanto, a análise da distribuição e frequência da doença é de grande valia para o fortalecimento da vigilância da influenza no Estado de Goiás e no país, por contribuir no escopo de evidências acerca do perfil de circulação dos vírus respiratórios, principalmente do vírus influenza, caracterizar os casos graves e os fatores epidemiológicos associados, e auxiliarna detecção precoce e prevenção de cenários epidêmicos no Estado.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Analisar o perfil epidemiológico e os fatores associados à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) notificados no Estado de Goiás, no período de 2013 a 2018.

4.2 Objetivos Específicos

1. Identificar a frequência e distribuição dos casos notificados por SRAG;
2. Avaliar os fatores associados às internações e óbitos por SRAG;
3. Identificar o perfil de distribuição dos vírus respiratórios associados às internações e óbitos por SRAG.

5.MÉTODO

5.1 Delineamento do estudo e fonte de dados

Estudo de coorte retrospectiva, mediante análise das informações referentes aos casos notificados de SRAG no Estado de Goiás. Os dados foram obtidos das fichas de investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) Influenza Web, mediante solicitação à Superintendência de Vigilância em Saúde de Goiás (Suvisa).

5.2 População, critérios de inclusão e exclusão

Todos os casos notificados no Sistema Sinan Web influenza, residentes no Estado de Goiás, independente da faixa etária, foram considerados elegíveis para o estudo. Os casos que não atenderam à definição de caso para SRAG, segundo o MS, não foram incluídos nas análises. A partir de 2012, a ficha de notificação foi modificada e a vigilância epidemiológica direcionou o monitoramento para SRAG. Dessa forma, foram coletados os dados notificados entre os anos de 2013 a 2018.

5.3 Aspectos Éticos

Este projeto foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás-CEP/HC/UFG, de número 2.964.631. E ao Comitê de Ética em Pesquisa vinculado diretamente ao Centro de Excelência em Ensino, Pesquisa e Projetos “Leide das Neves Ferreira” (GCEEPP-LNF), de número 3.004.194. Este estudo atendeu as condições estabelecidas pela resolução MS/CNS 466/2012.

5.4 Processamento e análise dos dados

Na análise descritiva, os dados foram apresentados em frequências absolutas e relativas segundo cada categoria em análise (características sociodemográficas e do tratamento e evolução).

Modelos de regressão logística foram realizados para verificar a associação entre as variáveis independentes e os desfechos “internação em UTI” e “óbitos”. Para estas análises foram consideradas como variáveis dependentes “internação em UTI” e “óbitos”. Como variáveis independentes têm vacinação prévia contra influenza, uso de antiviral, isolamento do vírus Influenza A/B, VSR, outros vírus respiratórios, tempo para o início do tratamento com o antiviral e faixa etária.

Inicialmente foi realizada análise bivariada testando a associação das variáveis independentes com as variáveis de desfecho pelo cálculo do *OddsRatio* (OR) e do valor de p . As variáveis cuja associação com o desfecho apresentou p -valor menor ou igual a 0,20 foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada. Em seguida foi realizada regressão logística múltipla não condicional pelo método de máxima verossimilhança.

O modelo foi saturado progressivamente com a adição de cada uma das variáveis, observando-se, para fins de inclusão no modelo definitivo, seus efeitos sobre a precisão do mesmo e sobre o ajuste das demais variáveis. Em todas as análises, foi considerado o nível de significância de 5%. Para a análise estatística dos dados foi utilizado o software SPSS 25.0.

5.5 Conflitos de interesse

Os pesquisadores envolvidos neste estudo não possuem envolvimento financeiro com nenhuma organização ou entidade com interesse financeiro sobre o assunto estudado ou materiais utilizados.

6. RESULTADOS

Como forma de apresentar os resultados, foi elaborado o artigo intitulado *Fatores associados à Síndrome Respiratória Aguda Grave em uma Região Central do Brasil*, que foi aceito para publicação no periódico *Ciência & Saúde Coletiva/ABRASCO*, em agosto de 2020.

Fatores associados à Síndrome Respiratória Aguda Grave em uma Região Central do Brasil

Factors associated with Severe Acute Respiratory Syndrome in a Brazilian central region

Kamilla Lelis Rodrigues de Araujo (<https://orcid.org/0000-0002-0090-358X>)¹

Érika Carvalho de Aquino (<https://orcid.org/0000-0002-5659-0308>)²

Lara Livia Santos da Silva (<https://orcid.org/0000-0002-8948-7884>)²

Yves Mauro Fernandes Ternes (<https://orcid.org/0000-0002-6240-3054>)²

Abstract *Severe Acute Respiratory Infection (SARI) is a notifiable syndrome that must be investigated. This study aimed to analyze the epidemiological profile and factors associated with SARI-related hospitalization and deaths reported in Goiás. Retrospective cohort study, with data from the investigation files of the Notifiable Diseases Information System's Influenza Web. Multivariate analysis methods were employed to verify the association between exposure variables with the outcomes of ICU admission and death. A total of 4,832 SARI cases were reported in Goiás from 2013 to 2018. The primary etiological diagnosis was Influenza A (22.3%) with the predominant subtype A (H1N1pdm09), followed by the Respiratory Syncytial Virus. A total of 34.6% of the patients required ICU admission, and 19% died. A longer time to start treatment with antivirals was associated with a higher likelihood to have an ICU admission, while a previous non-vaccination against Influenza, longer time to start treatment, and older age were associated with a higher likelihood to suffer death. The study showed a high frequency of respiratory diseases caused by the Influenza virus in Goiás and that the severity of the syndrome, characterized by ICU admission and deaths, is associated with the start of antiviral treatment vaccine status, and patient's age.*

Key words *Human Influenza, Surveillance, Epidemiology, Severe Acute Respiratory Infection*

Resumo *A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) deve ser notificada e investigada. O objetivo do estudo foi analisar o perfil epidemiológico e fatores associados à internação e óbitos por SRAG notificados em Goiás. Estudo de coorte retrospectiva, com dados das fichas de investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação Influenza Web. Métodos de análise multivariada foram realizados para verificar a associação entre variáveis de exposição com os desfechos internação em UTI e óbito. Entre 2013 e 2018 foram notificados 4.832 casos de SRAG em Goiás. O principal diagnóstico etiológico foi influenza A (22,3%) com o subtipo A (H1N1pdm09) predominante, seguido pelo Vírus Sincicial Respiratório. 34,6% dos pacientes necessitaram de internação em UTI e 19% evoluíram para o óbito. Maior tempo de início do tratamento com antiviral foi associado à maior chance de internação em UTI, enquanto a não vacinação prévia contra a influenza, maior tempo para início do antiviral e idade mais avançada foram associados à maior chance de óbito. O estudo mostrou uma elevada frequência de doenças respiratórias provocadas pelo vírus Influenza no estado de Goiás e que a gravidade da síndrome, caracterizada pela internação em UTI e óbitos, está associada com o tempo de início do tratamento com o antiviral, o status vacinal e a idade do paciente.*

Palavras-chave *Influenza Humana, Vigilância, Epidemiologia, Síndrome Respiratória Aguda Grave*

¹ Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde, Universidade Federal de Goiás (UFG). Av. Rúda Quadra 41A, Lote 10, Vila Brasília. 74905-760 Aparecida de Goiânia GO Brasil.

kamillalelis@hotmail.com

² Instituto de Patologia

Tropical e Saúde Pública, Departamento de Saúde Coletiva, UFG. Goiânia GO Brasil.

Introdução

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma síndrome respiratória viral infecciosa causada por vírus influenza e outros agentes etiológicos, como o vírus sincicial respiratório (VSR), parainfluenza e adenovírus, que infectam o trato respiratório superior¹. Os pacientes apresentam um quadro gripal associado à dispneia ou taquipneia (frequência respiratória igual ou acima de 20 incursões por minuto) ou hipoxemia, com saturação de oxigênio (SpO₂) < 95% em ar ambiente².

Trata-se de uma doença de importância epidemiológica que deve ser notificada e investigada. O monitoramento epidemiológico de SRAG no Brasil ocorre por meio da vigilância epidemiológica da doença por meio do preenchimento das fichas de notificação, através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), e funcionamento das unidades sentinelas. Essas unidades funcionam monitorando os casos hospitalizados e óbitos por SRAG, com o objetivo de identificar os vírus respiratórios circulantes^{2,3}. Assim, todos os casos suspeitos de SRAG são hospitalizados, notificados e investigados para a doença¹.

Por meio da vigilância epidemiológica da SRAG é possível prevenir e monitorar os casos graves da síndrome, identificar os tipos e subtipos virais circulantes, realizar análise antigênica e genética dos vírus, identificar novos subtipos virais, monitorar a resistência aos antivirais e a demanda de atendimento pela doença e controlar os possíveis surtos, visando a tomada de decisão em saúde pública para sua prevenção e controle⁴.

Em todo o mundo, a circulação dos vírus influenza permanece elevada, com o vírus sazonal A sendo o mais prevalente⁵. O Brasil apresenta o mesmo perfil de circulação, com a maior prevalência do vírus influenza A H1N1 pandêmico 2009 (H1N1pdm09), conforme boletim epidemiológico do Ministério da Saúde⁶. Este cenário mudou recentemente com a pandemia pelo novo coronavírus, que iniciou no final de 2019 na China, e teve seus primeiros casos no Brasil no início de 2020⁷.

A SRAG pode evoluir para complicações, que levam ao aumento do risco de internação hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com o uso de ventilação mecânica, e inclusive ao óbito⁸. Alguns fatores estão associados a um pior prognóstico, como a presença de doenças crônicas, extremos etários, cepa viral, ausência de vacinação prévia e uso de medicamentos antivirais

após 72 horas do início dos sintomas, características que devem ser investigadas^{9,10}.

Dessa forma, o objetivo do estudo foi analisar o perfil epidemiológico e os fatores associados à internação e óbitos por SRAG em uma região central do Brasil, entre os anos 2013 e 2018.

Métodos

Estudo de coorte retrospectiva com análise de dados referente aos casos notificados de SRAG e sua evolução durante a internação no estado de Goiás. Localizado na região Centro-Oeste, ocupa uma área de 340.125.715 km², sendo o sétimo estado brasileiro em extensão territorial. Está na oitava colocação do Índice de Desenvolvimento Humano do país (IDH igual a 0,735)¹¹.

Todos os casos notificados de SRAG segundo a definição do Ministério da Saúde², no Sinan Influenza Web, residentes no estado de Goiás, independente da faixa etária, foram considerados elegíveis para o estudo. A SRAG é definida, segundo o Ministério da Saúde, como o indivíduo de qualquer idade que apresente quadro de síndrome gripal (febre, tosse ou dor de garganta, e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia) associado a um quadro de dispneia ou saturação de oxigênio SpO₂ < 95%².

A coleta dos dados foi realizada em 10 de abril de 2019. Em 2012, houve modificação na ficha de notificação e a vigilância epidemiológica direcionou o monitoramento de influenza por novo subtipo pandêmico para SRAG. Para que as análises fossem conduzidas de forma homogênea com as mesmas variáveis, optou-se por utilizar os dados a partir do ano de 2012. Dessa forma, foram coletados os dados notificados entre os anos de 2013 e 2018.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa vinculado diretamente ao Centro de Excelência em Ensino, Pesquisa e Projetos “Leide das Neves Ferreira” (GCEEPP-LNF), e ao Comitê de Ética em Pesquisa vinculado ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG), e atendeu as condições estabelecidas pela resolução MS/CNS 466/2012.

Análise estatística dos dados

Na análise descritiva, foram obtidas frequências absolutas e relativas segundo cada categoria em análise (características sociodemográficas e dados sobre a prevenção, tratamento e evolução da doença). Métodos de análise multivariada dos

dados foram utilizados para verificar a associação entre as variáveis de exposição e desfechos (óbitos e internação em UTI), sendo consideradas como variáveis de exposição a vacinação prévia, uso de antiviral, presença do vírus Influenza A/B, VSR, outros vírus respiratórios, tempo de tratamento em dias e faixa etária.

Inicialmente foi realizada análise bivariada testando a associação das variáveis de exposição com os desfechos pelo cálculo do Odds Ratio (OR) e valor de *p*. As variáveis cuja associação com o desfecho apresentou $p \leq 0,20$ foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada. Este modelo foi saturado progressivamente com a adição de cada uma das variáveis, observando-se, para fins de inclusão no modelo definitivo, seus efeitos sobre a precisão do mesmo e sobre o ajuste das demais variáveis. As variáveis consideradas associadas com o desfecho apresentaram, ao final, valor de $p < 0,05$. Para a análise estatística dos dados foi utilizado o Software IBM SPSS Statistics versão 25.0.

Resultados

Entre 2013 e 2018, foram notificados 4.832 casos de SRAG em Goiás. O maior percentual de notificações ocorreu no sexo feminino (53,4%) e na faixa etária de 20 a 59 anos (45,8%). Demais dados sociodemográficos estão apresentados na Tabela 1.

Com relação à prevenção, tratamento e evolução da síndrome, somente 20,7% dos pacientes foram vacinados previamente contra influenza e 70,7% deles fizeram uso de antiviral. Em 34,6% dos casos houve internação em UTI e 19% dos pacientes evoluíram para óbito (Tabela 1).

Em relação à etiologia, observou-se predomínio do vírus influenza A, seguido do VSR em todo período de estudo. Na subtipagem do vírus, ocorreu predomínio do vírus influenza A (H1N1pdm09). Já os casos sem etiologia, definidos como SRAG não especificada, observamos um total de 2.796 pacientes, o que corresponde a aproximadamente 58% das notificações, com um aumento de notificações nos anos de 2016 e 2018. Nestes mesmos anos, houve também um aumento significativo de casos em comparação com as outras sazonalidades e, consequentemente, do número de internações em UTI e óbitos (Figura 1).

A Tabela 2 apresenta os resultados das análises bivariadas e multivariadas entre as variáveis de exposição com o desfecho óbito. Na análise

bivariada observou-se maior chance de óbito nos indivíduos que não utilizaram antiviral, naqueles cuja SRAG foi causada pelo vírus influenza A ou B, com maior número de dias para o início do tratamento e de idade mais avançada. Na análise multivariada, por sua vez, as variáveis uso de antiviral, infecção por influenza A ou B e por VSR perderam associação com o desfecho, mantendo associação as variáveis tempo de início do tratamento e faixa etária. Observou-se também na análise multivariada maior chance de óbito nos indivíduos que não se vacinaram previamente contra influenza.

Para o desfecho internação em UTI, na análise bivariada, observou-se que o não uso de antiviral, infecção por influenza A ou B, pelo VSR e por outros vírus respiratórios reduziram a chance de internação em UTI, enquanto o maior tempo de início do tratamento aumentou a chance dessa complicação. Na análise multivariada as variáveis infecção por influenza A ou B e por VSR continuaram associadas negativamente com o desfecho enquanto a variável tempo de início do tratamento permaneceu associada positivamente com o desfecho (Tabela 3).

Discussão

Com este estudo foi possível observar as notificações por SRAG no estado de Goiás por um período de seis anos. Analisando as características sociodemográficas dos casos confirmados, observou-se que não houve diferença significativa em relação ao sexo, ao contrário de estudos realizados na Nova Zelândia, Estados Unidos e França em que o sexo feminino foi predominante¹²⁻¹⁶. Em relação à faixa etária, o maior número de pessoas acometidas estava com idade entre 20 e 59 anos, grupo que não faz parte da indicação de vacinação contra a influenza pelo Ministério da Saúde do Brasil. Alta frequência de casos também foi observada em grupos considerados de maior risco, crianças menores de cinco anos (28,6%) e idosos acima de 60 anos (15,0%), como observado em outros estudos^{12,17,18}. É claro na literatura que indivíduos em extremos etários possuem maior risco para quadros respiratórios, como gripe e pneumonia^{19,20}.

O Brasil possui um dos maiores programas de imunização do mundo, com um volume muito grande de doses ministradas contra diversas doenças, além de ser gratuito²¹. E dentre essas vacinas está a contra a influenza, incorporada no Programa Nacional de Imunizações (PNI) em

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes notificados por SRAG em Goiás e características relacionadas à prevenção, tratamento e evolução da doença, 2013-2018 (n=4.832).

Características	N	%
Sexo		
Masculino	2250	46,6%
Feminino	2581	53,4%
Ignorado	1	0,0%
Faixa etária		
0 a 5 anos	1381	28,6%
6 a 19 anos	512	10,6%
20 a 59 anos	2213	45,8%
60 anos e mais	724	15,0%
Ignorado	2	0,0%
Gestação		
1º trimestre	47	1,0%
2º trimestre	104	2,2%
3º trimestre	125	2,6%
Idade gestacional ignorada	5	0,1%
Não	1236	25,6%
Não se aplica	3147	65,1%
Ignorado	168	3,5%
Cor da pele		
Branca	1471	30,4%
Negra	235	4,9%
Amarela	53	1,1%
Parda	2438	50,5%
Indígena	5	0,1%
Ignorado	630	13,0%
Escolaridade		
Sem escolaridade	110	2,3%
Fundamental	809	16,7%
Médio	800	16,6%
Superior	311	6,4%
Não se aplica	1423	29,4%
Ignorado	1379	28,5%
Prevenção, tratamento e evolução		
Vacinação prévia		
Sim	998	20,7%
Não	2854	59,1%
Ignorado	980	20,3%
Uso de antiviral		
Sim	3416	70,7%
Não	1203	24,9%
Ignorado	213	4,4%
Hospitalização		
Sim	4797	99,3%
Não	30	0,6%
Ignorado	5	0,1%

continua

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes notificados por SRAG em Goiás e características relacionadas à prevenção, tratamento e evolução da doença, 2013-2018 (n=4.832).

Características	N	%
Internação em UTI		
Sim	1670	34,6%
Não	2969	61,4%
Ignorado	193	4,0%
Evolução		
Alta	3740	77,4%
Óbito	920	19,0%
Ignorado	172	3,6%

UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

1999²², que é disponibilizada gratuitamente para os grupos de risco de todo o país, dentre eles: crianças na faixa etária de seis meses a menores de seis anos de idade, gestantes, puérperas, portadores de doenças crônicas não transmissíveis, entre outros. Foi observado neste estudo que 59,1% dos indivíduos acometidos por SRAG não receberam vacinação prévia contra influenza. Vale ressaltar que o maior número de casos em nosso estudo se encontra na faixa etária não coberta pela vacinação, oferecida pelo PNI. Mesmo não sendo ofertada a toda população por meio do SUS, a vacinação contra influenza está disponível na rede privada de saúde. É importante destacar que a vacinação contra a influenza, como medida de saúde pública, auxilia na redução das hospitalizações, especialmente em pessoas do grupo de risco (crianças menores de cinco anos, idosos e gestantes)²³. No entanto, vários fatores influenciam na efetividade da vacina, como a compatibilidade das cepas circulantes com as cepas da vacina, resposta imunológica do indivíduo, vacinação prévia pela mesma cepa da vacina vigente, dentre outros^{24,25}.

Na suspeita da doença, todos os pacientes devem iniciar o tratamento com antiviral o mais precoce possível, mesmo sem a identificação etiológica². A administração do antiviral pode reduzir a duração da sintomatologia, carga viral, bem como a capacidade de transmissão²⁶. O não uso do antiviral e/ou o uso inadequado (acima de 48 horas do início dos sintomas) está associado a complicações da infecção pelo vírus, como agravamento seguido de internação em UTI e evolução a óbito⁸, e o não uso do medicamento foi observado em 24,9% dos pacientes no presente estudo. Dessa forma, é necessário fortalecer as ações para o manejo adequado dos pacientes

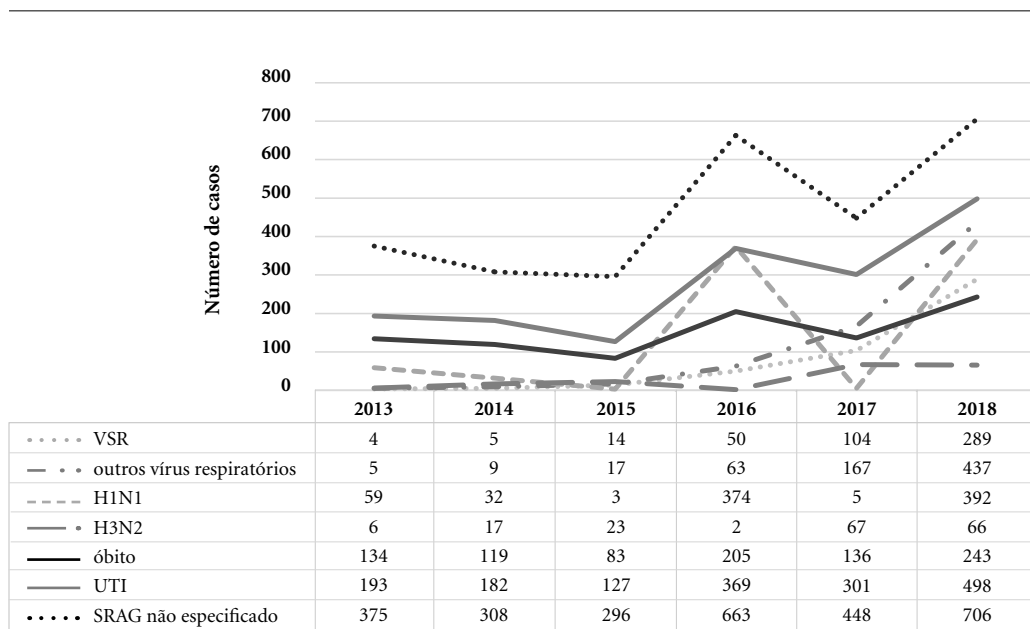


Figura 1. Evolução temporal dos óbitos e internações em UTI por SRAG em Goiás e do número de casos segundo diagnóstico etiológico, 2013-2018.

VSR: Vírus Sincial Respiratório; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

com SRAG como estratégia de redução dos casos graves desta doença.

Entre os agentes etiológicos foi observado que o vírus influenza é o mais prevalente, seguido do VSR. Entre os vírus Influenza houve maior frequência do vírus A (H1N1pdm09), seguido pelo A (H3N2) e o vírus influenza B. Observou-se variações de ano a ano para ambos os patógenos, que pode ser devido a diferentes cepas e padrões de circulação dos vírus a cada sazonalidade²⁷, o que destaca a importância de estimar a carga da doença associada à infecção pelos vírus, bem como fortalecer as ações de vigilância na investigação epidemiológica da síndrome, o que corrobora com as medidas de saúde pública^{4,28}. Este mesmo padrão de circulação viral é observado em outros estudos onde os vírus A (H1N1pdm09) representam a maioria dos vírus identificados²⁹⁻³¹.

Interessante ressaltar que em 2016 e 2018 foi observado aumento significativo dos casos de SRAG no estado de Goiás. Acredita-se que este cenário se deve ao fato de que nos anos anteriores (2015 e 2017), a cobertura vacinal para alguns grupos específicos, como portadores de comor-

bidades, ficou abaixo da meta de 90%, favorecendo uma maior circulação viral nas sazonalidades seguintes.

A identificação do vírus influenza em pacientes sintomáticos está associada a um maior risco de complicações respiratórias, representado pelos óbitos e internação em UTI, além de outros fatores contribuírem, como faixa etária do paciente, cepa viral, status vacinal e uso de antiviral²⁷. Observou-se, em nosso estudo, que 19% dos pacientes evoluíram para óbito e 34,6% internação em UTI, conforme observado em outros estudos^{8,32}. Ainda, observou-se que a chance de ter um desfecho grave (óbito e internação em UTI) foi maior em adultos jovens ou idosos, quando comparado com crianças, naqueles que não se vacinaram previamente contra a influenza, e com maior tempo em dias do início do tratamento com o antiviral. Segundo Naudion et al.³³, este vírus é o mais associado às complicações da síndrome e, da mesma forma, o não uso do antiviral e a ausência de imunização estão relacionados com as complicações³³. Outros estudos apontam que pacientes que fizeram uso do antiviral e tiveram va-

Tabela 2. Fatores associados ao óbito para os casos notificados por SRAG em Goiás, 2013 a 2018.

Características	Óbito		Regressão logística bivariada				Regressão logística multivariada			
	Sim (n=920)	Não (n=3740)	Ignorado (n=172)	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p	
Vacina	Não	2353	110	1,19	0,96-1,49	0,117	1,49	1,10-2,03	0,011	
	Sim	847	33	ref	-	-	ref	-	-	
	Ignorado	540	29							
Antiviral	Não	857	51	1,83	1,56-2,15	<0,001	2,54	0,63-10,21	0,189	
	Sim	2784	103	ref	-	-	ref	-	-	
	Ignorado	99	18							
Influenza A ou B	Positivo	884	32	1,36	1,15-1,60	<0,001	1,17	0,89-1,54	0,247	
	Negativo	2401	56	ref	-	-	ref	-	-	
	Ignorado	455	84							
VSR	Positivo	429	8	0,25	0,17-0,36	<0,001	0,73	0,41-1,30	0,285	
	Negativo	2706	73	ref	-	-	ref	-	-	
	Ignorado	605	91							
Outros vírus respiratórios	Positivo	617	12	0,41	0,32-1,01	0,462	-	-	-	
	Negativo	3112	86	ref	-	-	ref	-	-	
	Ignorado	11	74							
Tempo início tratamento	0 a 2 dias	1091	48	ref	-	-	ref	-	-	
	3 a 5 dias	991	32	1,43	1,13-1,81	0,002	1,4	1,02-1,91	0,035	
	6 a 8 dias	402	11	2,06	1,57-2,70	<0,001	1,99	1,38-2,88	<0,001	
Faixa etária	9 dias ou mais	268	11	2,08	1,52-2,8	<0,001	1,73	1,13-2,66	0,012	
	Ignorado	988	70							
	0 a 5 anos	116	52	ref	-	-	ref	-	-	
6 a 19 anos	6 a 19 anos	432	17	1,52	1,10-2,11	0,011	1,09	0,59-2,01	0,776	
	20 a 59 anos	507	81	3,26	2,63-4,04	<0,001	2,49	1,65-3,76	<0,001	
	60 anos e mais	234	22	5,23	4,08-6,69	<0,001	5,21	3,29-8,26	<0,001	
Ignorado	0	2	0							

VSR: Vírus Sincicial Respiratório.

Tabela 3. Fatores associados à internação em UTI para os casos notificados por SRAG em Goiás, 2013 a 2018.

Características	Internação em UTI			Regressão logística bivariada				Regressão logística multivariada*			
	Sim (n=1670)	Não (n=2969)	Ignorado (n=193)	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p		
Vacina	Não	1890	90	1,01	0,86-1,18	0,938	-	-	-		
	Sim	655	42	ref	-	-	ref	-	-		
	Ignorado	424	61								
Antiviral	Não	789	42	0,83	0,72-0,95	0,009	0,7	0,18-2,74	0,611		
	Sim	2109	94	ref	-	-	ref	-	-		
	Ignorado	71	57								
Influenza A ou B	Positivo	761	40	0,79	0,68-0,91	0,001	0,79	0,65-0,95	0,014		
	Negativo	1756	111	ref	-	-	ref	-	-		
	Ignorado	452	42								
VSR	Positivo	331	11	0,57	0,46-0,71	<0,001	0,56	0,41-0,75	<0,001		
	Negativo	2050	124	ref	-	-	ref	-	-		
	Ignorado	588	58								
Outros vírus respiratórios	Positivo	462	15	0,82	0,67-1,06	0,02	0,69	0,55-1,32	0,06		
	Negativo	2460	156	ref	-	-	ref	-	-		
	Ignorado	47	22								
Tempo início tratamento	0 a 2 dias	861	38	ref	-	-	ref	-	-		
	3 a 5 dias	744	31	1,31	1,11-1,55	0,002	1,27	1,04-1,55	0,019		
	6 a 8 dias	276	15	1,88	1,52-2,32	<0,001	1,94	1,51-2,49	<0,001		
Faixa etária	9 dias ou mais	200	9	1,61	1,26-2,05	<0,001	1,53	1,14-2,06	0,005		
	Ignorado	888	100								
	0 a 5 anos	875	37	ref	-	-	-	-	-		
Faixa etária	6 a 19 anos	307	18	1,14	0,92-1,41	0,241					
	20 a 59 anos	1345	104	1,06	0,92-1,22	0,427					
	60 anos e mais	440	34	1,06	0,87-1,28	0,551					
Ignorado	0	2	0								

* Estatísticas de colinearidade: tolerância > 0,1 e VIF < 10; Teste de Hosmer e Lemeshow: p = 0,167; R² de Nagelkerke = 0,032; VSR: Vírus Sincial Respiratório.

cinação prévia para influenza, apresentaram redução significativa do risco de complicações^{19,22}. Em relação a faixa etária, estudos na literatura evidenciaram também maior chance de complicações em idades mais avançadas^{8,33}.

Como limitação do estudo, podemos destacar que a frequência dos casos e óbitos por SRAG pode ser subestimada devido a notificação passiva dos mesmos, bem como da sensibilidade dos profissionais de saúde na identificação do caso suspeito. A subnotificação de casos no SINAN não deveria ocorrer, pois a SRAG é de notificação compulsória para fins de vigilância em saúde³⁴. A quantidade de casos não identificados, porém capazes de transmitir a doença, é uma característica epidemiológica crítica que modula o potencial de propagação do vírus³⁵. Outra limitação é a utilização de dados secundários, que por vezes podem ser incompletos e com limitações de variáveis. Assim, é necessário que os níveis locais de vigilância sejam capacitados e utilizem amplamente os dados dos sistemas de informação, a fim de identificar fragilidades e inconsistências nos dados, melhorando a qualidade dos sistemas e tornando-os efetivos³⁴.

Tem-se no SINAN, assim como em outros Sistemas de Informação em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, uma fonte valiosa de informações em saúde que auxiliam no planejamento de políticas e programas de saúde, colaborando no processo de tomada de decisões, além de permitir que seja avaliado o impacto das intervenções. Dessa forma, mesmo diante das limitações, são ferramentas importantes para a saúde pública e, em especial, para a vigilância epidemiológica dos agravos. Adicionalmente, com a pandemia do novo coronavírus no país em 2020, o sistema de vigilância da SRAG está sendo reforçado, representando um passo importante para a saúde pública no que diz respeito à vigilância epidemiológica e laboratorial dos agentes respiratórios.

Conclusão

Inúmeros casos de doenças respiratórias provocadas pelo vírus influenza e outros agentes etiológicos ocorrem no estado de Goiás, e foi possível observar que a gravidade da síndrome, caracterizada pela internação em UTI e óbitos, está associada com a idade do paciente, tempo de início do tratamento com o antiviral e o *status* vacinal.

Colaboradores

KLR Araujo e YMF Ternes participaram da concepção, delineamento e redação do artigo. EC Aquino, LLS Silva e YMF Ternes participaram da análise estatística e interpretação dos dados. Todos os autores participaram da revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

Referências

- Ribeiro SA, Brasileiro GS, Soleiman LNC, Silva CC, Kavaguti CS. Severe acute respiratory syndrome caused by the influenza A (H1N1) virus. *Jornal Bras Pneumol* 2010; 36:386-389.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2018. Brasília: MS; 2018.
- Goiás. Secretaria de Estado da Saúde. Nota Técnica SUVISA/SES-GO. *Recomendações referentes à prevenção, vigilância epidemiológica e tratamento da síndrome gripal (SG) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG)*. Goiânia: Superintendência de Vigilância em Saúde; 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Guia para a Rede Laboratorial de Vigilância de Influenza no Brasil*. Brasília: MS; 2016.
- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Centros de Controle e Prevenção de Doenças, Centro Nacional de Imunização e Doenças Respiratórias (NCIRD) [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/index.htm>
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 49 de 2019. *Boletim Epidemiológico* 2019; 50:1-43.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Boletim Epidemiológico Especial 14. COE-COVID19* [Internet]. 2020 [acessado 2020 Jun 16]. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/27/2020-04-27-18-05h-BEE14-Boletim-do-COE.pdf>
- Coleman BL, Fadel SA, Fitzpatrick T, Tomas SM. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high-versus low-and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respiratory Viruses* 2018; 12(1):22-29.
- Ribeiro AF, Pellini ACG, Kitagawa BY, Marques D, Madalosso G, Figueira GCN, Fred J, Albernaz RKM, Carvalhanas TRMP, Zanetta DMT. Risk Factors for Death from Influenza A (H1N1) pdm09, State of São Paulo, Brazil. *Public Library of Science* 2015; 1-14.
- Ren Y, Yin Y, Li W, Lin Y, Liu T, Wang S, Zhang SY, Li Z, Wang XJ, Bi ZQ. Risk factors associated with severe manifestations of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection in China: a case-control study. *Virology J* 2013; 1-7.
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Cidades e Estados Brasileiros* [Internet]. 2019 [acessado 2020 Jun 16]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/go.html>.
- Delgado-Sanz C, Mazagatos-Ateca C, Oliva J, Gherasim A, Larrauri A. Illness Severity in Hospitalized Influenza Patients by Virus Type and Subtype, Spain, 2010-2017. CDC- Centre for Disease Prevention and Control Emerging Infectious Diseases. *CDC* 2020; 26(2):2010-2017.
- Reacher M, Warne B, Reeve L, Verlander NQ, Jones NK, Ranellou K, Cristou S, Wrigth C, Choudhry S, Zambon M, Sander C, Zhang H, Jalal H. Influenza-associated mortality in hospital care: a retrospective cohort study of risk factors and impact of oseltamivir in an English teaching hospital, 2016 to 2017. *Revisita da Europa sobre vigilância de doenças infecciosas, epidemiologia, prevenção e controle. Euro Surveill* 2019; 1-12.
- Guerrisi C, Ecollan H, Southy C, Rossignol G, Turbelin C, Debin H, Goronflot T, Boelle PY, Hanslik T, Colizza V, Blanchon T. Factors associated with influenza-like-illness: a crowdsourced cohort study from 2012/13 to 2017/18. *BMC Public Health* 2019; 879:1-9.
- Huang QS, Bandaranayake D, Madeira T, Newbern EC, Sements R, Ralston J, Waite B, Bissielo A, Prasad N, Todd A, Jelley L, Gunn W, McNicholas A, Metz T, Lawrence S, Collis E, Retter U, Wong SS, Webby R, Bocacao J, Haubrock J, Mackereth L, Turner N, McArdle B, Cameron J, Reynolds EG, Baker MG, Grant CC, McArthur C, Roberts S, Trenholme A, Wong C, Taylor S, Thomas P, Duque J, Gross D, Thompson MG, Widdowson MA. Risk Factors and Attack Rates of Seasonal Influenza Infection: Results of the Southern Hemisphere Influenza and Vaccine Effectiveness Research and Surveillance (SHIVERS) Seroepidemiologic Cohort Study. *J Infect Dis* 2019; 219:347-357.
- Ferdinands JM, Gaglani M, Martin ET, Middleton D, Monto AS, Murthy K, Silveira FP, Talbot HK, Zimmerman R, Alyanak E, Strickland C, Spencer S, Fry AM. Prevention of Influenza Hospitalization Among Adults in the United States, 2015-2016: Results From the US Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network (HAIVEN). *J Infect Dis Vaccination Against Influenza Hospitalization* 2019; 220:2015-2016.
- Rabarison JH, Tempia S, Harimanana A, Guillebaud J, Razanajatovo NH, Ratsitorahina M, Heraud JM. Burden and epidemiology of influenza-and respiratory associated severe acute respiratory illness hospitalization in Madagascar, 2011-2016. *Influenza Other Respir Viruses* 2019; 13(2):138-147.
- Código SH, Bakken IJ, Blasio BF Haberg SE. Burden of medically attended influenza in Norway 2008-2017. *Influenza Other Respir Viruses* 2019; 13(3):240-247.
- Brent SE, Pullenayegum E, Russell ML, Loeb M. Effect of seasonal influenza vaccination on influenza symptom severity among children in Hutterite communities: Follow up study of a randomized trial. *Influenza Other Respir Viruses* 2020; 14(1):28-36.
- Lopes NR, Rodrigues BB, Tiago DC, Alvarenga LCR, Medeiros LMM, Ribeiro FAC, Rabahi MF. Factors associated with anti-influenza and anti-pneumococcal vaccination in elderly. *Braz J Development* 2019; 5(9):15451-15462.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos*. Brasília: MS; 2013.

22. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Informe Técnico 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza*. Brasília: MS; 2019.
23. Andrew MK, Shinde V, Ye L, Hatchette T, Haguinet F, Dos Santos L, McElhaney JE, Ambrose U, Boivin G, Bowie W, Chit Um, Elsherif H, Verde K, Halperin S, Ibaraguchi B, Johnstone J, Katz K, Langley J, Leblanc J, Loeb M, MacKinnon-D C, McCarthy U, McGeer U, Powis J, Richardson D, Semret M, Stiver G, Trotter S, Valiquette L, Webster D, McNeil SA. The Importance of Frailty in the Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness Against Influenza-Related Hospitalization in Elderly People. *J Infect Dis* 2017; 216:405-414.
24. Chow EJ, Davis CT, Elal AIA, Alabi N, Azziz-Baumgartner E, Barnes J, Blanton L, Brammer L, Budd AP, Burns E, Davis WW, Dugan VG, Fry AM, Garten R, Grohskopf LA, Gubareva L, Jang Y, Jones J, Kniss K, Lindstrom S, Mustaquim D, Porter R, Rolfes M, Sessions W, Taylor C, Wentworth DE, Xu X, Zanders N, Katz J, Jernigan D. Update : Influenza Activity—United States and Worldwide, May 20-October 13, 2018. *CDC* 2018; 67(42):1178-1185.
25. Flannery B, Chung JR, Belongia EA, Mclean HQ, Gaglani M, Murthy K, Zimmermann RK, Nowalk MP, Jackson ML, Jackson LA, Monto AS, Martin ET, Foust A, Sessões W, Berman L, Barnes JR, Spencer S, Fry AM. Interim Estimates of 2017–18 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness—United States, February 2018. *CDC* 2018; 67(6):180-185.
26. Cheng HY, Chen WC, Chou YJ, Huang AS, Huang WT. Containing influenza outbreaks with antiviral use in long-term care facilities in Taiwan, 2008-2014. *Influenza Other Respir Viruses* 2018; 12(2):287-292.
27. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, Cohen C, Gran JM, Schanzer D, Cowling BJ, Wu P, Kyncl J, Ang LW, Park M, Redlberger-Fritz M, Yu H, Espenhain L, Krishnan A, Emukule G, VanAsten L, Silva PS, Aungkulanon S, Buchholz U, Widdowson MA, Bresse JS. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2019; 391(10127):1285-1300.
28. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. *Guia de Vigilância em Saúde: volume único*. Brasília: MS; 2017.
29. Chow EJ, Davis CT, Elal AIA, Alabi N, Azziz-Baumgartner E, Barnes J, Blanton L, Brammer L, Budd AP, Burns E, Davis WW, Dugan VG, Fry AM, Garten R, Grohskopf LA, Gubareva L, Jang Y, Jones J, Kniss K, Lindstrom S, Mustaquim D, Porter R, Rolfes M, Sessions W, Taylor C, Wentworth DE, Xu X, Zanders N, Katz J, Jernigan D. Update: Influenza Activity—United States and Worldwide, May 20-October 13, 2018. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. *CDC* 2019; 67(42):2-9.
30. Epperson S, Davis CT, Lynnette B, Elal AIA, Ajayi N, Barnes J, Budd AP, Burns E, Daly P, Dugan VG, Fry AM, Jang Y, Johnson SJ, Kniss K, Kondor R, Grohskopf LA, Gubareva L, Merced-Morales A, Sessions W, Stevens J, Wentworth DE, Xu X, Jernigan D. Update: Influenza Activity—United States and Worldwide, May 19–September 28, 2019, and Composition of the 2020 Southern Hemisphere Influenza Vaccine. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. *CDC* 2019; 68.
31. Xu X, Blanton L, Elal AIA, Alabi N, Barnes J, Biggerstaff M, Brammer L, Budd AP, Burns E, Cummings CN, Garg S, Kondor R, Gubareva L, Kniss K, Nyamseor S, O'Halloran A, Rolfes M, Wendy S, Dugan VD, Fry AM, Wentworth DE, Stevens J, Jernigan D. Update: Influenza Activity in the United States During the 2018–19 Season and Composition of the 2019–20 Influenza Vaccine. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. *CDC* 2019; 68(24):544-551.
32. Pivette M, Nicolay N, Lauzun V, Hubert B. Characteristics of hospitalizations with an influenza diagnosis, France, 2012-2013 to 2016-2017 influenza seasons. *Influenza Other Respir Viruses* 2020; 14(3):1-9.
33. Naudion P, Lepiller Q, Boullier K. Risk factors and clinical characteristics of patients with nosocomial influenza A infection. *J Med Virol* 2020; 92(8):1047-1052.
34. Rosetto EV, Luna EJA. Database linkage for surveillance of the influenza A (H1N1) pdm09 pandemic in Brazil, 2009-2010. *Cad Saúde Pública* 2016; 32(7):e00014115.
35. Nogueira AL, Nogueira CL, Zibetti AW, Roqueiro N, Bruna-Romero O, Carciofi BAM. *Estimativa da Subnotificação de Casos da COVID-19 no Estado de Santa Catarina*. Joinville: Universidade Federal de Santa Catarina; 2020.

Artigo apresentado em 19/04/2020

Aprovado em 10/08/2020

Versão final apresentada em 12/08/2020

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização de estudos epidemiológicos que visam à análise do perfil epidemiológico de doenças transmissíveis é importante para o conhecimento das características da doença. A presente dissertação permitiu um melhor conhecimento do perfil sociodemográfico e uma análise sobre o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave no Estado de Goiás, ressaltando-se a importância de estudos epidemiológicos para o conhecimento dos agentes etiológicos, sua circulação, fatores associados a complicações e sua sazonalidade, fortalecendo a vigilância da doença e os dados disponíveis sobre os vírus.

Mesmo diante todas as medidas de vigilância realizadas, o estudo aponta para a necessidade da equipe de vigilância dos municípios do estado padronizar e realizar uma correta e adequada coleta e análise dos dados, com o objetivo de se ter informações mais completas e fidedignas. E, assim, reforçar aspectos referentes à consolidação e divulgação das informações para a população e servidores da saúde, uma vez que informação gera ação. Tais ações possibilitam conhecer melhor os casos, bem como o acompanhamento de sua evolução, visto que os dados epidemiológicos permitem desenvolver estudos e intervenções em saúde pública mais consistentes, na tentativa de se evitar e controlar novas epidemias.

A vigilância do vírus pode e deve ser mais fortalecida de modo a contribuir com a prevenção, tratamento e controle epidemiológico da doença. Por meio do conhecimento do perfil da doença e com a finalidade de se prevenir a doença, medidas devem ser divulgadas e incentivadas amplamente à população, por meio do uso da etiqueta respiratória, lavagem das mãos, orientação para se evitar lugares aglomerados, entre outras.

O estudo mostrou, por meio das características das internações em UTI e óbitos por SRAG, que inúmeros casos de doenças respiratórias provocadas pelo vírus influenza e outros agentes etiológicos ocorrem no Estado de Goiás, e foi possível observar que sua gravidade está associada ao status vacinal, ao

tempo para início do tratamento com antiviral e a faixa etária. Assim, medidas de prevenção, como campanhas de vacinação, e tratamento precoce devem continuar a ser incentivadas com o intuito de diminuir o número de casos e principalmente de óbitos.

Futuros estudos epidemiológicos sobre SRAG em mais cidades e regiões brasileiras se faz necessário, para uma melhor compreensão do perfil epidemiológico da doença, com o objetivo de disseminar informações epidemiológicas com o intuito de reduzir a carga da doença. Da mesma forma, a pandemia da COVID-19, ressaltou a importância de ter um sistema para vigilância da SRAG robusto, o que fortaleceu o sistema de vigilância desta síndrome, com a instituição de medidas eficazes e resolutivas, em tempo ágil e oportuno.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico]/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços - 2. ed. - Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 705 p.
2. PAHO. Pan American Health Organization/ Organización Panamericana de la Salud. World Health Organization. No Title [Internet]. Gripe. 2020. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=28&Itemid=40753&lang=en.
3. Coleman BL, Fadel SA, Fitzpatrick T, Tomas SM. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high-versus low-and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis. *Influenza and Other Respiratory Viruses*.2018;12(1):22–29.
4. Ribeiro AF, Pellini AC, Kitagawa BY et al. Risk Factors for Death from Influenza A (H1N1)pdm09, State of São Paulo, Brazil, 2009. *Public Library of Science*. 2015;(March 16, 2015):22–9.
5. Ren Y, Yin Y, Li W et al. Risk factors associated with severe manifestations of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection in China: a case– control study. *Virology Journal*.2013;1–7.
6. World Health Organization. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 17]. Available from: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 816 p.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.

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

9. Reed C, Chaves SS, Diário Kirley P et al. Estimating Influenza Disease Burden from Population-Based Surveillance Data in the United States. *Public Library of Science*. 2015;10(3).
10. Centers for Diseases Control and Prevention [Internet]. Centros de Controle e Prevenção de Doenças, Centro Nacional de Imunização e Doenças Respiratórias (NCIRD). 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/index.htm>.
11. Ribeiro SA, Brasileiro GS, Soleiman LNC et al. Severe acute respiratory syndrome caused by the influenza A (H1N1) virus. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36(September 2009):386–9
12. Fitzner J, Qasmieh S, Mounts AW et al. Revision of clinical case definitions: influenza-like illness and severe acute respiratory infection. *World Health Organization*. 2018;(November 2017):122–8.
13. Biondo GF, Santana JC, Lago PM et al. Impact of A/H1N1 influenza in children at a Brazilian University Hospital *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2018, vol.22, n.3, pp.219-223.
14. Centers for Diseases Control and Prevention [Internet]. Centros de Controle e Prevenção de Doenças, Centro Nacional de Imunização e Doenças Respiratórias (NCIRD). 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/index.htm>.
15. Greco DB, Tupinambás U, Fonseca M Influenza A (H1N1): history, current status in Brazil and the world, perspectives. *Revista Medica Minas Gerais* 2009; 19(2): 132-139.
16. Zhou J, Li C, Sachs N et al. Differentiated human airway organoids to assess infectivity of emerging influenza virus. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America. vol. 115, 26 (2018): 6822-6827.
17. Arlant LHF, Bricks LF. Influenza B Burden in Latin America and Potential Benefits of the New Quadrivalent Vaccines. *Jornal da Sociedade de Doenças Infecciosas Pediátricas*.2016;5(1):1–2..
 18. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A-Z [Internet]. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. 2019 [cited 2019 Sep 6]. Available from: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/gripe#footer>
 19. Sanders SL, Agwan S, Hassan M, VanDriel MI, DeMar CB. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection (Review).*Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;(8).
 20. Moreira LP, Watanabe ASA, Camargo CN, Melchior TB, Granato C, Bellie N. Respiratory syncytial virus evaluation among asymptomatic and symptomatic subjects in a university hospital in Sao Paulo, Brazil, in the period of 2009-2013. *Influenza and Other Respiratory Viruses*.2018;(September 2017):326–30.
 21. Lana RM, Coelho FC, Gomes MFC, Cruz OG, Bastos LS, Villela DAM, Codeço CT. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva.*Cadernos de Saúde Pública*.2020;36(3).
 22. Pan American Health Organization/World Health Organization. Influenza Regional Update ew 46/Regional Update: Influenza & Other Respiratory Viruses [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 30]. p. 1–33. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=see-influenza-reports-by-year-4302&alias=51083-regional-update-influenza-epidemiological-week-46-november-26-2019-1&Itemid=270&lang=en.
 23. Lian J, Jin X, Hao S, et al. Epidemiological, clinical, and virological characteristics of 465 hospitalized cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Zhejiang province in China. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2020;14:564–574.

24. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
25. Pan American Health Organization/ World Health Organization. Epidemiological Update: Coronavirus disease (COVID-19). 26 June 2020, Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2020.
26. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. 28 September 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico [Internet]. Vol. 50. 2019 [cited 2019 Nov 30]. Available from:
<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/06/BE-21-influenza-04set19.pdf>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2018 [recurso eletrônico] /Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
29. Willis GA, Preen DB, Richmond PC, Jacoby P, Effler PV, Smith DW, Robins C, Borland ML, Levy A, Keil AD, Blyth CC. The impact of influenza infection on young children, their family and the health care system. *Influenza and Other Respiratory Viruses*.2019;(August 2018):18–27.
30. Polansky LS, Outin-Blenman, Moen AC. Improved Global Capacity for Influenza Surveillance. *Emerging Infectious Diseases*.2016;22(6):993–1001.
31. Kishida GSN. Vigilância Sanitária do Posto Aeroportuário de Guarulhos diante da Pandemia de Influenza A Vigilância Sanitária do Posto Aeroportuário de Guarulhos diante da Pandemia de Influenza A. Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Tese de

- Doutorado. 2011;1–147
32. Siqueira GAM. Epidemia da Influenza A(H1N1)2009 no Estado de Goiás/Brasil: Casos e Óbitos. Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde. 2013.
 33. Centers for Diseases Control and Prevention [Internet]. Gripe H1N1. 2020 [cited 2020 Jun 30]. Available from: https://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/rapid_testing.htm
 34. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza Brasília , abril de 2019. 2019;1–38.
 35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico [Internet]. Vol. 50. 2019 [cited 2019 Nov 30]. Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/23/Boletim-epidemiologico-SVS-38-2-interativo.pdf>.
 36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Vigilância Sentinela de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Unidade de Terapia Intensiva. 2015.
 37. Swamy GK, Garcia-Putman R. Maternal Immunization to Benefit the Mother, Fetus, and Infant Maternal immunization Passive immunity Influenza Tetanus Pertussis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North American*. 2014;41(4):521–34.
 38. Sambaturu N, Mukherjee S, López-García M, Molina-París C, Menon GI. [CN. Role of genetic heterogeneity in determining the epidemiological severity of H1N1 influenza. 2018. 1-32 p.
 39. Louie JK, Yang S, Acosta M et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(9):1198–204.
 40. Jefferson T, Jones MA , Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(4).

41. Batom M, Hernán MA. Oseltamivir Effect on Antibiotic-Treated Lower Respiratory Tract Complications in Virologically Positive Randomized Trial Participants. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57:1368–9..
42. Fry AM, Goswami D, Nahar K et al. Effects of oseltamivir treatment of index patients with influenza on secondary household illness in an urban setting in Bangladesh: Secondary analysis of a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(6):654–62.
43. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T et al. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(10):1492–500.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Fluxo de manejo clínico do adulto e idoso na Atenção Especializada. 2020. (Acessado em 28 de setembro de 2020).
45. Brasil. Ministério da Saúde. New england journal. Perspective [Internet]. 2009;363(1):1–3. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:New+en+gla+nd+journal#0.42>. Eric J. Chow, C. Todd Davis, Anwar Isa Abd.
46. Chow EJ, Davis CT, Al AE et al. Update : Influenza Activity—United States and Worldwide, May 20-October 13, 2018. *Centers for Diseases Control and Prevention*. 2019;67(42):2–9.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza Brasília, abril de 2019. 2019;1–38.
48. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P et al. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine*. 2017;2427–36.
49. Flannery B , Chung JR , Belongia EA et al. Interim Estimates of 2017–18 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness—United States, February 2018. 2018.67(6):180–5..
50. Sah P, Medlock J, Fitzpatrick MC et al. Optimizing the impact of low-efficacy influenza vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018;1–6.

51. Havers F, Sokolow G, Shay DK et al. Case-Control Study of Vaccine Effectiveness in Preventing Laboratory-Confirmed Influenza Hospitalizations in Older Adults, United States, 2010–2011. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63:2010–1.
52. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;(2):4–7.
53. Thomas RE, Lorenzetti DL. Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;(5):60–3.

PRODUTOS

CAPÍTULO DE E- BOOK: Avaliação da Efetividade do Tratamento com Antivirais para Internações por Síndrome Respiratória Aguda Grave

Referência: Ensino, assistência e avaliação de tecnologias na saúde [recurso eletrônico] / Flavio Marques Lopes, Rodrigo da Silva Santos - 1.ed. – Curitiba: BrazilPublishing, 2019. ISBN 978-85-68419-78-6

ORGANIZADORES

FLAVIO MARQUES LOPES E RODRIGO DA SILVA SANTOS

ENSINO, ASSISTÊNCIA
E AVALIAÇÃO DE
TECNOLOGIAS
NA SAÚDE



BRAZIL PUBLISHING

Editora Brazil Publishing

Conselho Editorial Internacional

Presidente:

Rodrigo Horochovski (UFPR - Brasil)

Membros do Conselho:

Anita Leocadia Prestes (Instituto Luiz Carlos Prestes - Brasil)

Claudia Maria Elisa Romero Vivas (Universidad Del Norte - Colômbia)

José Antonio González Lavaut (Universidad de La Habana - Cuba)

Ingo Wolfgang Sarlet (PUCRS - Brasil)

Milton Luiz Horn Vieira (UFSC - Brasil)

Marilia Murata (UFPR - Brasil)

Hsin-Ying Li (National Taiwan University - China)

Ruben Sílvio Varela Santos Martins (Universidade de Évora - Portugal)

Fabiana Queiroz (UFLA - Brasil)



© Editora Brazil Publishing

Presidente Executiva: Sandra Heck

Rua Padre Germano Mayer, 407

Cristo Rei - Curitiba PR - 80050-270

+55 (41) 3022-6005

www.aeditora.com.br

Comitê Científico da área Ciências da Saúde

Presidente: Professor Doutor Daniel Canavese (UFRGS – Saúde Coletiva)
Professor Doutor Almir de Oliveira Ferreira (UENP – Educação Física)
Professor Doutor Rui Gonçalves Marques Elias (UENP – Educação Física)
Professora Doutora Carmem Lucia Mottin Duro (UFRGS – Enfermagem)
Professor Doutor Eduardo Ramirez Asquieri (UFG – Farmácia)
Professor Doutor Flávio Marques Lopes (UFG – Farmácia)
Professora Doutora Maria de Fátima Duques de Amorim (UFPB – Nutrição)
Professor Doutor Roberto Teixeira Lima (UFPB – Nutrição)
Professor Doutor Marcos C. Sgnorelli (UFPR – Saúde Coletiva)
Professora Doutora Milene Z. Vosgerau (UFPR – Saúde Coletiva)
Professor Doutor Aurean D'êça Junior (UFMA – Saúde Coletiva)
Professora Doutora Simone Travi Canabarro (UFCSPA – Pediatria)
Professora Doutora Aline Correa Carvalho (UNIFESSPA – Doenças Tropicais)
Professora Doutora Joana Corrêa de Magalhães Narvaez (UFCSPA – Psiquiatria)
Professora Doutora Leticia Pacheco Ribas (UFCSPA – Fonoaudiologia)

Editor Chefe: Sandra Heck
Diagramação e Projeto Gráfico: Brenner Silva
Capa: João Neto
Revisão de Texto: Os autores
Revisão Editorial: Editora Brazil Publishing
DOI: 10.31012/978-85-68419-78-6



DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP) BIBLIOTECÁRIA: MARIA ISABEL SCHIAVON KINASZ, CRB9 / 626

L864e Lopes, Flavio Marques
Ensino, assistência e avaliação de tecnologias na saúde [recurso eletrônico] / Flavio Marques
Lopes, Rodrigo da Silva Santos - 1.ed. - Curitiba: Brazil Publishing, 2019.

ISBN 978-85-68419-78-6 E-book

1. Saúde – Ensino. 2. Saúde – Assistência. 3. Saúde – Tecnologias. I. Santos, Rodrigo da Silva.
II. Título.

CDD 610.7 (22.ed)
CDU 614

Curitiba / Brasil
2019

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS PARA INTERNAÇÕES POR SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE

Kamilla Lelis Rodrigues de Araujo¹, Stefany Martins Silva¹, Yves Mauro Fernandes Ternes².

1. Programa de Pós-graduação de Assistência e Avaliação em Saúde, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás.
 2. Departamento de Saúde Coletiva, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás.
- E-mail para correspondência: yvesmauro@gmail.com

RESUMO

Introdução: A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma infecção que acomete o trato respiratório e provoca grandes complicações para o paciente, podendo evoluir para pneumonia e até mesmo óbito, se o tratamento preconizado não for instituído no tempo oportuno. Os principais agentes farmacológicos indicados para o tratamento oferecem grandes benefícios se iniciados precocemente. **Objetivo:** Avaliar a efetividade dos medicamentos antivirais usados no tratamento de pacientes hospitalizados por SRAG. **Metodologia:** Estudo será de uma revisão bibliografia da literatura. A busca dos dados ocorreu em bibliotecas virtuais de saúde como BVS e PUBMED, além de pesquisa em *guidelines* da Organização Mundial de Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde e Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos. **Resultados:** A efetividade do uso da medicação é comprovada através de estudos clínicos, que mostram seus benefícios. Dessa forma, o tratamento com os antivirais mostrou-se benéfico para

pacientes que apresentaram SRAG, principalmente quando iniciado em até 48 horas do início dos sintomas, ao reduzirem os sintomas, as taxas de mortalidade e o tempo de internação hospitalar, com evidências de contribuir na melhora clínica do paciente.

Palavras-chave: Síndrome Respiratória Aguda Grave. Influenza. Tratamento. Oseltamivir.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma doença infecto contagiosa transmitida pela via respiratória e pelo contato com secreções. Dentre os diversos agentes etiológicos associados, merece destaque o vírus influenza, sendo descritos na literatura os tipos A, B e C de circulação entre humanos. O vírus influenza A e B são responsáveis por epidemias sazonais, sendo o vírus influenza A responsável pelas grandes pandemias¹.

Segundo o Ministério da Saúde (MS), a SRAG é caracterizada como um quadro de febre de início súbito, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia. São sinais de agravamento o aparecimento de dispneia ou taquipneia ou hipoxemia – SpO₂ < 95%, sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória, exacerbação de doenças pré-existentes, hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente. Em crianças, observa-se também, batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência².

O modo de transmissão mais comum é a direta (pessoa a pessoa), por meio de pequenas gotículas de aerossol (>5 milimicras de diâmetro), expelidas pelo indivíduo infectado com o vírus influenza, a pessoas suscetíveis, ao falar, espirrar e tossir. Também pode ocorrer transmissão pelo ar, pela inalação de pequenas partículas residuais, que podem ser levadas a distâncias maiores que um metro³.

É crescente o número de casos de hospitalização por SRAG a cada ano e, dependendo do vírus em circulação, o nível de imunidade da população e a efetividade da vacina contra o vírus da influenza⁴.

O uso de antivirais tem como principal efeito prevenir as complicações e evolução da doença, das que merecem maior atenção são pneumonia bacteriana, desidratação, piora de doenças crônicas, como insuficiência cardíaca, asma ou diabetes, pneumonia primária por Influenza². Pesquisas relatam que o uso dos antivirais podem provocar efeitos adversos, com sintomas como náuseas e vômitos, mas também pode ocorrer diarreia, cefaleia, tosse, tontura, dor de garganta, reações alérgicas, como edema de face e de orofaringe. Para os pacientes que vomitam até uma hora após a ingestão do medicamento, é recomendado que seja administrada uma dose adicional^{6,7}.

ANTIVIRAIS RECOMENDADOS PARA TRATAMENTO

Conforme recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC/EUA) existem três medicamentos antivirais aprovados pelo *Food and Drug Administration*(FDA) para tratamento da gripe nos Estados Unidos: Oseltamivir (Tamiflu[®]), Zanamivir (Relenza[®]) e Peramivir (Rapivab[®])⁵. Essa classe de medicamentos são inibidores de neuraminidase (NA). As neuraminidases são responsáveis por infectar células com o vírus da gripe. Essa enzima permite a entrada de vírus em células não infectadas, como também é responsável pela liberação de partículas de vírus recém formados e sua infecção no organismo. O Oseltamivir inibe a ação da NA, que são glicoproteínas encontradas na superfície do vírion, inibindo sua replicação².

O manual do Ministério da Saúde, Protocolo de Tratamento da Influenza, recomenda para o tratamento os antivirais fosfato de Oseltamivir (Tamiflu[®]) e Zanamivir (Relenza[®]). O Oseltamivir é a droga de escolha, sendo indicada na dose de 75 mg, duas vezes ao dia, por cinco dias. O Zanamivir se apresenta em forma de pó e deve ser inalado, em uma dose de 10 mg, duas vezes ao dia, durante cinco dias². O Zanamivir deve ser usado quando houver intolerância gastrointestinal, intolerância ou alergia ao Oseltamivir. O Oseltamivir está disponível na forma de pílula ou suspensão líquida. Relenza[®] está indicado para o tratamento precoce da gripe em pessoas acima de sete anos de vida.

Rapivab® é indicado para administração por via intravenosa em dose única; recomendado para tratamento em pessoas acima de dois anos de idade. Pessoas com condições clínicas especiais, como insuficiência renal, transplantados, podem precisar de tratamento antiviral por mais de cinco dias. Esses medicamentos são indicados para tratamento precoce, preferencialmente nas primeiras 48h de início de sintomas da gripe⁵.

EFETIVIDADE DO USO DO ANTIVIRAL

O tratamento com o antiviral, principalmente o Oseltamivir e o Zanamivir, reduzem as complicações da doença. Quando iniciado em até 48 horas do início dos sintomas, reduzem o tempo de internação em dias. Seu uso pode ser eficaz na redução da morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados, mesmo se o tratamento não for iniciado até 48 horas após o início da doença⁸.

Em dois hospitais públicos da cidade de Hong Kong, entre os anos de 2007 e 2008, analisou-se as taxas de cura e óbito em pacientes que fizeram uso do Oseltamivir, com a população composta por pacientes com idade entre 18 e 70 anos, sendo a maioria do sexo masculino, que apresentaram a infecção pelo vírus da Influenza A H1N1 pdm2009. Foi visto que pacientes que receberam o tratamento em até 48 horas do início dos sintomas, apresentaram menor taxa de mortalidade, 5,2% evoluiu para morte, em comparação com os que receberam tratamento mais tardio, trazendo as vantagens de se iniciar o tratamento o mais precocemente¹⁷.

Através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), do Estado do Paraná, onde se utilizou como fonte de informação o registro de casos de Influenza Pandêmica A (H1N1) 2009, de pacientes que apresentaram infecção pelo vírus, mostrou que pacientes tratados com o Oseltamivir apresentaram redução na duração da replicação viral e do período de transmissibilidade do vírus, redução de complicações e de hospitalizações, além de diminuir as infecções respiratórias agudas. Foi visto que a taxa de óbito, 11% do total dos casos, foi maior em pacientes que apresentavam comorbidades associadas à infec-

ção pela influenza como cardiopatias, nefropatias, tabagismo, diabetes, obesidade e, estes pacientes apresentaram maior proporção de óbitos do que de cura. Em relação ao início do tratamento, quanto mais precocemente iniciado o uso da medicação, menor a ocorrência de infecções secundárias e óbito⁹.

A efetividade do uso dos antivirais também é comprovada quando usados para quimioprofilaxia em pacientes que tiveram contato com pessoas portadoras do vírus Influenza, profissionais de saúde que não fizeram o uso recomendado de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) durante a assistência prestada à pessoas suspeitas ou comprovadas ao vírus, como em pessoas não imunizadas contra o vírus Influenza¹⁰.

Abaixo, apresenta-se um quadro que evidencia estudos que comprovam a efetividade do uso da medicação (quadro 1).

AUTOR	ANTIVIRAL	DESENHO DO ESTUDO	MEDIDA DE ASSOCIAÇÃO	EFETIVIDADE
Adisasmito 2010	Oseltamivir	Revisão Sistemática	RR 0,34 (IC95%, 0,34 a 0,77)	Redução de 49% na mortalidade.
Lee 2010	Oseltamivir	Coorte	RR 0,27 (IC95%, 0,13 a 0,55)	Redução da mortalidade e melhora clínica.
Hurt 2016	Oseltamivir	Estudo observacional	IC95%, 0,19 a 0,83	Diminui o risco de hospitalização e infecção do trato respiratório inferior.
Canadell 2014	Oseltamivir	Estudo prospectivo observacional	Não aplica	Redução de 50% na mortalidade.
Muthuri 2013	Oseltamivir Zanamivir Peramivir	Revisão Sistemática	OR 0,72 (IC95%, 0,51-1,01)	Redução de sintomas graves com o tratamento iniciado precocemente.
Muthuri 2014	Oseltamivir Zanamivir Peramivir	Revisão Sistemática	OR 0,81 (IC95%, 0,70 a 0,93)	Diminuição no risco de mortalidade, de complicações e tempo de internação.
Chaves 2015	Oseltamivir Zanamivir Peramivir	Estudo prospectivo	OR 1,81 (IC95%, 0,17, 0,85)	Redução no tempo de hospitalização.
Amarelle 2016	Oseltamivir Zanamivir Peramivir	Revisão Sistemática	Não aplica	Redução da mortalidade e dos sintomas de 6 a 7 dias em adultos e crianças saudáveis.

Quadro1. Efetividade do uso dos antivirais na evolução clínica de pacientes com SRAG.

RESISTÊNCIA ANTIVIRAL

Os vírus da influenza possuem a capacidade de mutação antigênica de suas proteínas. Essas mutações envolvem alterações nas proteínas de superfícies, as neuraminidases. O que, durante a replicação viral, leva ao surgimento de vírus com composição genética diferente dos já existentes, produzindo vírus resistentes aos medicamentos antivirais recomendados para tratamento da influenza. Com a resistência antiviral os medicamentos usados são menos eficazes ou não são eficazes no tratamento ou prevenção de doenças com esse vírus¹¹.

Foi identificado episódios de vírus H1N1 resistentes ao Oseltamivir durante a epidemia de 2009. Foi observado maior desenvolvimento de resistência ao Oseltamivir entre as infecções pelo vírus influenza A (H1N1) quando comparados com os vírus da influenza A (H3N2) ou B. A maior parte de casos de resistência estão associados à mutação H275Y na NA, onde ocorre substituição da tirosina na NA, levando ao surgimento de um vírus diferente de outros vírus já existentes¹³.

A resistência aos agentes antivirais disponíveis para uso entre algumas cepas de vírus influenza circulantes resultam em prejuízos nas recomendações de tratamento¹⁰. Dessa forma, uma pandemia causada por um vírus influenza resistente a inibidores da neuraminidase é uma séria ameaça para a saúde pública¹².

CONCLUSÃO

Foi visto que o tratamento com os antivirais, sobretudo o Oseltamivir, apresenta-se efetivo, em comparação com os pacientes que não receberam tratamento. O uso se mostrou benéfico para pacientes que apresentaram SRAG, ao reduzirem os sintomas, as taxas de mortalidade e o tempo de internação hospitalar, além de estar associado à redução da mortalidade.

Seu uso também é comprovado quando usado para quimioprofilaxia em pessoas que apresentam risco elevado de adquirirem a doença devido o contato com pessoas portadoras ou suspeitas para SRAG. Da mesma forma, esses medicamentos diminuem o surgimento de novos

vírus resistentes aos medicamentos atualmente disponíveis para uso. Assim, sua efetividade é comprovada através dos estudos, com evidências de contribuir na melhora clínica do paciente e diminuição do risco de desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS

1. Adisasmito W, Chan PK, Lee N, Oner AF, Gasimov V, Aghayev F, et al. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A(H5N1) infections: Analysis of a Global Patient Registry. *J Infect Dis.* 2010;202:1154–60.
2. Amarelle L, Lecuona E, Sznajder JI. Tratamiento antigripal: fármacos actualmente utilizados y nuevos agentes em desarrollo. *ArchBronconeumol.* 2016;53:19–26.
3. 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.
4. Canadell L, Martín-Loeche I, Díaz E, Treffer S, Grau S, Yebenes JC, Almirall J, Olona M, Sureda F, Blanque J, Rodriguez A. Grado de adherencia AL tratamiento antivirico recomendado durante la pandemia y período pospandémico de gripe A (H1N1)pdm09 en 148 unidades de cuidados intensivos españolas. *Med Intensiva.* 2015;39(4):222---233
5. CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). U.S. Department of Health & Human Services. Atlanta, GA. USA. January 24, 2018.
6. Chaves SS, Perez A, Miller. Impact of prompt influenza antiviral treatment on extended care needs after influenza hospitalization among community-dwelling older adults. *Clin Infect Dis.* 2015; 61:1807–14.
7. Costa LMC, Merchan-Hamann E. Pandemias de influenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização dos cenários. *RevPan-AmazSaude.* 7(1):11-25. 2016.
8. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. *Influenza.* In: Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, organizador. Guia de vigilância epidemiológica. 7a Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
9. Fiore AE, Alicia Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practic. 2011.
10. Hurt AC, Kelly H. Debate regarding oseltamivir use for seasonal and pandemic influenza. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(6):949–55.
11. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: Systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:g2545.
12. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA,

Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.

13. 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: 5106.

14. Jefferson T, Jones M, Doshi P, del Mar C, Dooley L, Foxlee R. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: A Cochrane review 2009. *Health Technol Assess*. 2010;14:355-458.

15. Josef D, Järhult. Environmental resistance development to influenza antivirals: a case exemplifying the need for a multidisciplinary. One Health approach including physicians. *Acta Vet Scan*. 2018

16. Lee N, Choi KW, Chan PK, Hui DS, Lui GC, Wong BC, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax*. 2010;65:510–5.

17. Lenzi L, Silva RL, Mello AM, Grochocki MH, Pontarolo R. Fatores relacionados ao óbito pela Influenza Pandêmica A (H1N1) 2009 em pacientes tratados com Oseltamivir. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2013 set-out; 66(5): 715-21.

18. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles P. Consortium Investigators. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014; 2:395–404.

19. Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2013; 207: 553–63.

20. Lee N, Choi KW, Chan PK, Hui DS, Lui GC, Wong BC, et al. Outcomes of adults hospitalized with severe influenza. *Thorax*. 2010;65:510–5.

21. Lenzi L. Avaliação da efetividade do oseltamivir no tratamento da Nova Influenza A (H1N1). Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2011.

22. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta- analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2:395-404.

23. Ramirez J, Wiemken PPT, Chaves SS, Fry AM. A Randomized Study Evaluating the Effectiveness of Oseltamivir Initiated at the Time of Hospital Admission in Adults Hospitalized With Influenza-Associated Lower .Respiratory Tract Infections .*Clinical Infectious Diseases*. 2018;XX(00):1–7

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer consubstanciado do CEP – HC/UFG

Anexo 2 – Parecer consubstanciado do CEP – “Leide das Neves”

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do perfil epidemiológico dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave em Goiás

Pesquisador: Yves Mauro Fernandes Ternes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 96112118.0.0000.5078

Instituição Proponente: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.964.631

Apresentação do Projeto:

Análise da resposta à pendência apresentada no Parecer n. 2.904.477, emitido em 19/09/2018 com base nas Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e recomendações do Conselho Nacional de Ética em Pesquisas (CONEP). Estudo transversal, com análise dos dados epidemiológicos dos casos notificados para Síndrome

Respiratória Aguda Grave (SRAG) no Estado de Goiás, parte do pressuposto da importância de alargar os conhecimentos sobre a (SRAG), que impõe o desafio de construir estratégias para seu enfrentamento, considerando a alta morbimortalidade e o risco de grandes pandemias. Nesse entendimento, a proposta é construir os perfis dos casos

notificados e identificar os possíveis fatores de risco das pessoas confirmadas para influenza (caso) e internadas por outras causas (controles) no município de Goiânia, a partir dos dados registrados nas fichas de investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)

Objetivo da Pesquisa:

Tratado no parecer 2.904.447 de 19/09/2018

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Tratado no parecer 2.904.447 de 19/09/2018

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitário

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufig@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 2.964.631

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O TCLE atende às exigências das Resoluções, visto que esclarece os objetivos e os procedimentos da pesquisa, garantindo o sigilo e assegurando a privacidade dos participantes, a desistência em qualquer momento da pesquisa, prevê o direito de indenização, trata do risco. As pendências apontadas foram todas atendidas. Ademais, a pesquisa é relevante pela possibilidade de apontar dados novos para a área do estudo e da obtenção de informações que poderão auxiliar na construção de estratégias para enfrentamento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), um problema de saúde pública, com "alta morbimortalidade e o risco de grandes pandemias".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Presentes e adequados. Os documentos apresentados estão em acordo com a Resolução nº 466/12 e 510/16.

Recomendações:

Não há recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1 - adequar e incluir em todas as páginas/rodapé, conforme modelo do CEP HC-UFG/EBSERH em consonância com as resoluções em vigor.

Título da Pesquisa:

Nome e Rubrica do pesquisador:

Rubrica do participante:

TCLE - Pág. Nº

Pendência atendida

2. corrigir informação que trata do CEP, onde se lê "Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás" substituir por "Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás", com respectivo endereço e horário de atendimento ao público. (Resolução CNS Nº 466 de 2012, no item IV.5.d; item 1.18 do Manual de Orientação: Pendências Frequentes em Protocolos de Pesquisa Clínica; Resolução 510/16, Artigo 17, IX); Pendência atendida

3. explicitar que o TCLE é elaborado em duas vias originais uma destinada ao participante e outra ao pesquisador, e deverá ser assinado e rubricado em todas as suas páginas pelo participante e pelo pesquisador (Resolução CNS Nº 466 de 2012, item IV.5.d) Pendência atendida

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitario

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufig@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 2.964.631

4. explicitar o direito de indenização (Resolução 466/12, item IV.3g); Pendência atendida

Sugestão: É garantida indenização em casos de danos, comprovadamente, decorrentes da sua participação na pesquisa.

5. Onde se lê paciente substituir por participante. Pendência atendida

6. Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento substituir por nome e assinatura do (a) pesquisador (a). Pendência atendida

Os somatórios destes elementos possibilitam a recomendação pela aprovação do protocolo de pesquisa na medida em que atende as exigências contidas nas Resoluções 466/12 e 510/2016.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás-CEP/HC/UFG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional CNS 001/13, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Lembramos que o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, através de Notificação via Plataforma Brasil, os relatórios trimestrais/semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações.

O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 466/12 e suas complementares.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1178547.pdf	28/09/2018 11:40:21		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SRAG_2018_novo.pdf	28/09/2018 11:39:10	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitário

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cepcufg@yahoo.com.br

UFG - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS



Continuação do Parecer: 2.964.631

Outros	Carta_resposta_parecer_novo.pdf	28/09/2018 11:38:11	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito
Outros	Carta_resposta_parecer.pdf	05/09/2018 10:35:02	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_projeto_SRAG_CEP.pdf	23/07/2018 11:13:47	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Compromisso_Projeto_SRAG_Goias.pdf	17/07/2018 16:58:33	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_SMS.pdf	12/07/2018 18:15:56	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_SUVISA.pdf	12/07/2018 18:15:08	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_SRAG_CEP_UFG.docx	12/07/2018 18:12:52	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 16 de Outubro de 2018

Assinado por:
JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador(a))

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020

UF: GO **Município:** GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufig@yahoo.com.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do perfil epidemiológico dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave em Goiás

Pesquisador: Yves Mauro Fernandes Ternes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 96112118.0.3002.5082

Instituição Proponente: Superintendência de Vigilância em Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.004.194

Apresentação do Projeto:

Problema de pesquisa: Estudo transversal, com análise dos dados epidemiológicos dos casos notificados para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no Estado de Goiás, parte do pressuposto da importância de alargar os conhecimentos sobre a (SRAG), que impõe o desafio de construir estratégias para seu enfrentamento, considerando a alta morbimortalidade e o risco de grandes pandemias. Nesse entendimento, a proposta é construir os perfis dos casos notificados e identificar os possíveis fatores de risco das pessoas confirmadas para influenza (caso) e internadas por outras causas (controles) no município de Goiânia, a partir dos dados registrados nas fichas de investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)

Hipóteses: A obtenção de informações mais precisas, objetivas e completas possibilita conhecer melhor os casos, bem como o acompanhamento de sua evolução, visto que as informações epidemiológicas permitem desenvolver estudos e intervenções em saúde pública mais consistentes, na tentativa de se evitarem novas pandemias.

Método de abordagem:

- Pesquisa quantitativa

Classificação da pesquisa quanto aos objetivos:

- Pesquisa descritiva
- Pesquisa analítica/explicativa

Classificação da pesquisa quanto aos procedimentos de coleta de dados:

Endereço: Rua 26, n. 521, Superintendência de Educação em Saúde e Trabalho para o SUS

Bairro: Bairro Santo Antônio

CEP: 74.853-070

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3201-3408

E-mail: cep.ceepp@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.004.194

- Pesquisa documental

Classificação da pesquisa conforme a ciência:

- Estudo epidemiológico do tipo estudo ecológico

Local e população de estudo:

10 000 casos de SRAG notificados no Estado de Goiás, durante o período de 2013 a 2018

Critérios de inclusão:

Todos os casos notificados no sistema Sinan Web influenza, residentes ou não em Goiás, independente da faixa etária, serão considerados elegíveis para o estudo, durante os anos de 2013 a 2018.

Critérios de exclusão:

Casos que não atendem à definição de caso para SRAG, segundo o Ministério da Saúde, não serão incluídos nas análises

Método de amostragem: População total – censo por notificação compulsória

Procedimentos de coleta de dados: Os dados serão obtidos dos bancos de dados através das fichas de investigação notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) Influenza Web, mediante solicitação à Superintendência de Vigilância em Saúde de Goiás (SUVISA). Será feito também um estudo do tipo caso-controle dos casos notificados para SRAG e pacientes internados no município de Goiânia, obtidos no banco do Sistema de Informação Hospitalar (SIH-SUS).

Procedimentos de análise de dados: Este estudo pretende fazer uma análise prévia descritiva dos casos, identificando os perfis dos casos notificados. Para avaliação das internações no município de Goiânia, na análise do estudo de caso-controle, para cada caso notificado de SRAG, será considerado dois controles internados, pelos mesmos estratos de faixa etária e sexo

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Avaliar o perfil epidemiológico dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave notificados no Estado de Goiás, no período de 2013 a 2018.

Objetivos Específicos:

1. Identificar a magnitude dos casos notificados por SRAG;
2. Avaliar os fatores associados às internações e óbito por SRAG em pacientes internados no município de Goiânia;
3. Conhecer o perfil de distribuição dos vírus respiratórios associados às internações e óbitos por SRAG;
4. Caracterizar o cenário das notificações por SRAG, por meio dos fatores individuais e padrões de distribuição geográfica.

Endereço: Rua 26, n. 521, Superintendência de Educação em Saúde e Trabalho para o SUS

Bairro: Bairro Santo Antônio

CEP: 74.853-070

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3201-3408

E-mail: cep.ceepp@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.004.194

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Este projeto apresenta riscos, pois atende a Resolução 466/12, em que toda pesquisa com seres humanos envolve riscos, porém os mesmos são mínimos. Se trata da coleta de dados secundários em bancos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informações Hospitalares (SIH). Será assumido o compromisso e zelo com os dados utilizados pelo estudo, preservando o anonimato do participante e confidencialidade das informações.

Como benefícios, pretende-se com esta proposta ampliar o conhecimento sobre o perfil epidemiológico dos casos de SRAG em pacientes internados no Estado de Goiás, bem como identificar os fatores associados às internações por SRAG no município de Goiânia. Desta forma, gerar subsídios para melhorar os serviços de vigilância e assistência em saúde no Estado de Goiás

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os aspectos metodológicos e éticos deste protocolo de pesquisa estão adequados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou os seguintes documentos , que estão em acordo com a Resolução nº 466/12 e outros ordenamentos éticos:

Folha de rosto; termo de anuência institucional da SMS de Goiânia e SUVISA/SES-GO; TCLE; termo de compromisso ético de todos os pesquisadores da equipe.

Recomendações:

Não há recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo com aprovação ética. Parecer consubstanciado emitido AD REFERENDUM, pois o protocolo foi aprovado previamente em plenária pelo CEP/UFG e atende a todos os preceitos éticos brasileiros para pesquisas científicas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Os(as) pesquisadores(as) devem apresentar a este CEP/CEEPP-LNF os relatórios parciais, a cada seis meses, e relatório final da pesquisa, quando o trabalho científico estiver pronto e defendido junto à instituição proponente. O relatório deve seguir modelo próprio do CEP. Solicite o mesmo ao email <cep.ceepp@gmail.com>.

O CEP/CEEPP-LNF pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento e executar monitoramento "in loco" para avaliação e verificação do cumprimento das normas éticas, a Resolução 466/12 e suas complementares.

Endereço: Rua 26, n. 521, Superintendência de Educação em Saúde e Trabalho para o SUS

Bairro: Bairro Santo Antônio

CEP: 74.853-070

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3201-3408

E-mail: cep.ceepp@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.004.194

Os(as) pesquisadores(as) devem cumprir o fluxo de pesquisas da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, instituído pela portaria 230/2017-GAB/SES-GO, disponível no link <<http://www.saude.go.gov.br/como-realizar-uma-pesquisa-cientifica/>>. Assim devem obter uma autorização final da SES-GO para a pesquisa, autorização esta emitida pela Superintendência de Educação em Saúde e Trabalho para o SUS (SEST-SUS).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SRAG_2018_novo.pdf	28/09/2018 11:39:10	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito
Outros	Carta_resposta_parecer_novo.pdf	28/09/2018 11:38:11	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito
Outros	Carta_resposta_parecer.pdf	05/09/2018 10:35:02	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_SMS.pdf	12/07/2018 18:15:56	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_SUVISA.pdf	12/07/2018 18:15:08	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_SRAG_CEP_UFG.docx	12/07/2018 18:12:52	Yves Mauro Fernandes Ternes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 07 de Novembro de 2018

Assinado por:
YARA HILARIO MEDEIROS PEIXOTO
(Coordenador(a))

Endereço: Rua 26, n. 521, Superintendência de Educação em Saúde e Trabalho para o SUS**Bairro:** Bairro Santo Antônio**CEP:** 74.853-070**UF:** GO**Município:** GOIANIA**Telefone:** (62)3201-3408**E-mail:** cep.ceepp@gmail.com