

# Fatores associados ao óbito dos casos graves de influenza A(H1N1)pdm09

## Factors associated with death of severe cases of influenza A(H1N1)pdm09

Gustavo Machado Felinto<sup>1</sup>, Claudia Caminha Escosteguy<sup>2</sup>,  
Roberto de Andrade Medronho<sup>3\*</sup>

### Resumo

**Introdução:** A primeira pandemia de influenza do século XXI ocorreu em 2009, causada pelo novo subtipo de vírus da gripe, o vírus influenza A(H1N1)pdm09. **Objetivo:** Analisar os fatores associados ao óbito por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por influenza A(H1N1)pdm09 em residentes do município do Rio de Janeiro. **Método:** Análise de dados secundários, incluindo 1.191 casos confirmados para influenza A(H1N1) com critério clínico para SRAG, residentes no município do Rio de Janeiro, em 2009. Análise estatística descritiva e regressão logística para estudo dos fatores associados ao óbito. **Resultados:** 60,3% ocorreram em mulheres, sendo 185 gestantes; 48,1% em menores de 20 anos; 35,7% tinham comorbidades; 91,4% foram hospitalizados; 7,4% foram a óbito. Observou-se maior chance de óbito associada à baixa escolaridade, à presença de comorbidade, ao padrão radiológico de infiltrado intersticial, consolidação ou misto, à confirmação laboratorial e ao estado vacinal contra gripe ignorado. **Conclusão:** Indivíduos com baixa escolaridade, com pelo menos uma comorbidade e com comprometimento pulmonar com um padrão radiológico com infiltrado intersticial, consolidação ou misto tiveram maior chance de evolução a óbito. O melhor conhecimento desse perfil permite um planejamento mais eficiente da assistência à saúde dos pacientes.

**Palavras-chave:** vírus da influenza A; vírus da influenza A, Subtipo H1N1; influenza humana; mortalidade.

### Abstract

**Introduction:** the first influenza pandemic of the 21<sup>st</sup> century occurred in 2009, caused by the new subtype of influenza virus, influenza A (H1N1) pdm09. **Objective:** to analyze the factors associated with death due to Severe Acute Respiratory Infection (SARI) caused by influenza A (H1N1) pdm09 in residents of the city of Rio de Janeiro. **Method:** Analysis of secondary data, including 1,191 confirmed cases of influenza A (H1N1) pdm09 with clinical criteria for SARI, residents of the city of Rio de Janeiro, in 2009. Descriptive statistical analysis and logistic regression for the study of factors associated with death. **Results:** 60.3% occurred in women, with 185 pregnant women; 48.1% in children under 20 years old; 35.7% had comorbidities; 91.4% were hospitalized, and 7.4% died. There was a higher chance of death associated with low educational level, presence of comorbidity, radiological pattern of interstitial infiltrate, consolidation or mixed; laboratory confirmation; vaccination status ignored. **Conclusion:** individuals with low educational level who had at least one comorbidity and had pulmonary involvement with a radiological pattern with interstitial infiltrate, consolidation or mixed had a higher chance of dying. Knowledge of this profile allows for more efficient planning of health care.

**Keywords:** influenza A virus; influenza A Virus, H1N1 Subtype; influenza, human; mortality.

<sup>1</sup>Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Hospital Federal dos Servidores do Estado, Ministério da Saúde - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Faculdade de Medicina e Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

O estudo foi realizado no Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Roberto de Andrade Medronho - Av. Carlos Chagas Filho, 373, Edifício do Centro de Ciências da Saúde, Bloco K, 2º andar, Sala 49 - Cidade Universitária - CEP: 21941-902 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil - Email: medronho@iesc.ufrj.br

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesses: nada a declarar.



## INTRODUÇÃO

A primeira pandemia de influenza do século XXI ocorreu em 2009, causada pelo novo subtipo de vírus da gripe, denominado inicialmente influenza pandêmica (H1N1)2009. Em setembro de 2011, a Organização Mundial de Saúde (OMS) padronizou o nome do vírus para influenza A(H1N1)pdm09. Até agosto de 2010, mês no qual a OMS anunciou a transição do período pandêmico para o pós-pandêmico, foram registrados casos confirmados laboratorialmente em 214 países, com mais de 18.449 mortes pela doença<sup>1,2</sup>. No Brasil, em 2009, foram notificados 88.464 casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), dos quais 50.482 foram confirmados como influenza A(H1N1)pdm09, com 2.060 óbitos. No Estado do Rio de Janeiro, foram 5.293 casos de SRAG, com 2.777 casos confirmados<sup>3</sup>. O vírus influenza possui RNA de hélice única e três tipos: A, B e C. O tipo A, regularmente, sofre modificações em seu genoma e é o responsável pela maioria dos processos epidêmicos.

O objetivo deste estudo foi descrever o perfil clínico-epidemiológico dos casos de SRAG notificados de influenza A(H1N1)pdm09 em residentes do município do Rio de Janeiro, no ano de 2009, e os fatores associados ao óbito.

## MÉTODO

Este estudo utilizou os casos de SRAG por influenza A(H1N1)pdm09, com confirmação laboratorial ou por vínculo epidemiológico, notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) em residentes do município do Rio de Janeiro no ano de 2009. O critério de SRAG incluiu indivíduo de qualquer idade com doença respiratória aguda caracterizada por febre, tosse e dispneia, acompanhada ou não dos seguintes sinais e sintomas: aumento da frequência respiratória e hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente. Em crianças, além dos itens anteriores, incluía também batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência. Todos os óbitos com quadro clínico de doença respiratória aguda grave, independentemente dos sintomas apresentados, foram considerados como caso de SRAG<sup>4</sup>. A amostra incluiu 1.198 casos.

Para a análise dos dados, foram utilizados o software *Epi Info 7.2.1.0* e o *IBM SPSS Statistics 21*. Para o estudo dos fatores associados ao óbito, foi utilizada análise multivariada por regressão logística, considerando-se para inclusão no modelo as variáveis que apresentaram associação com o óbito na análise bivariada com  $p < 0,10$  (teste de qui-quadrado) e aquelas com importância clínica. Também se considerou estatisticamente significativo  $p < 0,05$ . Foram estimados os *odds ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%).

## RESULTADOS

Entre os 1.198 casos de SRAG, ocorreram 89 óbitos (7,4%). A Figura 1 apresenta a distribuição por semana epidemiológica (SE) de início de sintomas e de notificação do agravado. O primeiro

caso foi notificado em 24/06/2009, e o último, em 01/12/2009. A partir da SE 27, houve um intenso aumento do número de casos, com seu ápice na SE 30. O retardo da notificação a partir da data do início de sintomas variou de 0 a 83 dias, com mediana de 3 dias.

A Tabela 1 mostra o perfil dos casos segundo as variáveis sociodemográficas. Nota-se que, em relação ao sexo, 60,3% dos casos eram do sexo feminino. Entre 722 mulheres, 408 (56,5%) estavam em idade fértil, das quais 185 eram gestantes (45,3%).

Com relação à idade, 13,6% dos casos ocorreram em menores de 1 ano. A mediana da idade foi de 20 anos. Além disso, 41,7% dos casos ocorreram em crianças até 12 anos de idade.

Quanto à raça/cor de pele, dos 685 com informação, 55% (377) eram referidos como brancos, 35,3% (242), como pardos, 9,1% (62), como pretos, e 0,6% (4), como amarelos.

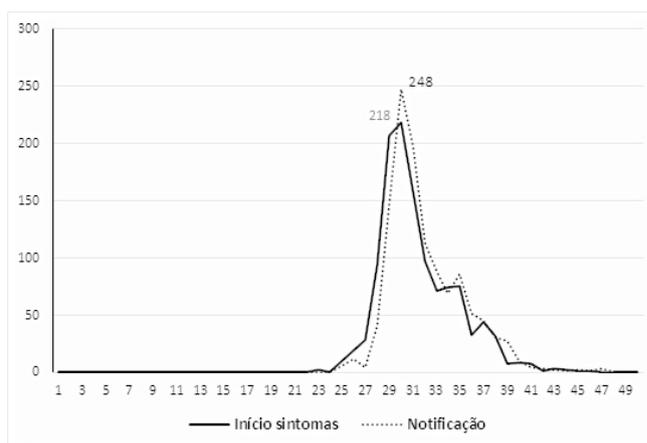
No que se refere à escolaridade, excluindo-se menores de 7 anos, ignorados e não preenchidos, restaram apenas 246 registros (20,5% do total), dos quais 97 (39,4%) cursaram, no máximo, o ensino fundamental completo.

Entre os 716 casos com informação sobre vacina para gripe sazonal, apenas 12,2% relataram vacinação. Já para a vacina antipneumocócica, dos 667 com informação, apenas 5,1% foram vacinados.

Houve relato de presença de pelo menos uma comorbidade em 35,7% dos casos (428), e a mais comum foi a pneumopatia crônica (16,4%), seguida pela cardiopatia crônica (10,7%).

A grande maioria dos casos foi hospitalizada (91,4%). Com relação ao retardo da internação, excluídos os casos com inconsistência de datas, houve 1.047 casos válidos para análise. O retardo entre início dos sintomas e internação variou de 0 a 63 dias, com mediana de 2 dias.

A Tabela 2 apresenta o perfil dos casos segundo as variáveis clínico-epidemiológicas. Nota-se que, em relação aos sinais e



**Figura 1.** Distribuição temporal dos casos confirmados de SRAG por influenza A(H1N1)pdm09 residentes no município do Rio de Janeiro, segundo semana epidemiológica de início dos sintomas e da notificação. Rio de Janeiro, 2009

sintomas, observaram-se mialgia (42,7%), coriza (39,1%), dor de garganta (25,4%) e calafrio (24,3%). Febre e tosse ou dor de garganta eram critérios para a definição de caso de síndrome gripal, e dispneia definia a condição de SRAG<sup>3-5</sup>.

Nos 649 casos com registro sobre a realização de radiografia de tórax, o padrão mais frequente foi o de infiltrado intersticial (57,6% dos casos com resultado informado), e, em 15,6%, o resultado informado foi “normal”.

**Tabela 1.** Perfil dos casos confirmados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por influenza A(H1N1)pdm09 em residentes no município do Rio de Janeiro, 2009

Variáveis	f	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	722	60,3
Masculino	476	39,7
<b>Faixa etária</b>		
< 1 ano	163	13,6
1 a 2 anos	171	14,3
3 a 5 anos	69	5,8
6 a 12 anos	97	8,1
13 a 19 anos	76	6,3
20 a 39 anos	382	31,9
40 a 59 anos	149	12,4
60 anos ou mais	91	7,6
<b>Raça/cor de pele</b>		
Branca	377	31,5
Não branca <sup>1</sup>	308	25,7
Ignorada	513	42,8
<b>Escolaridade</b>		
Até 4ª série incompleta do ensino fundamental	40	3,3
4ª série completa a ensino fundamental completo	97	8,1
Ensino médio completo	61	5,1
Ensino superior completo	48	4,0
Não se aplica	421	35,1
Ignorado	531	44,3
<b>Vacina contra gripe</b>		
Sim	87	7,3
Não	629	52,5
Ignorado	482	40,2
<b>Vacina anti-pneumocócica</b>		
Sim	34	2,8
Não	633	52,8
Ignorado	531	44,3
<b>Comorbidade</b>		
Sim	428	35,7
Não	770	64,3
<b>Hospitalização</b>		
Sim	1095	91,4
Não	103	8,6
<b>Evolução</b>		
Óbito	89	7,4
Não	1109	92,6

A etiologia da influenza A(H1N1)pdm09 foi confirmada em 370 casos em que houve a coleta para PCR (73,3% dos casos com amostra coletada). O intervalo entre data de início dos sintomas e data da coleta de material para PCR variou de 0 a 37 dias, com mediana de 3 dias. Não se observou diferença entre esse retardo e o resultado do PCR.

Em relação ao critério de confirmação do caso, 370 (30,9%) foram confirmados por exame laboratorial (PCR), e 828 (69,1%), por critério clínico-epidemiológico.

A Tabela 3 apresenta a distribuição dos casos segundo óbito.

O tempo entre o início de sintomas e o óbito variou de 1 a 86 dias, com mediana de 9 dias. Ocorreram 86 óbitos em casos hospitalizados. A mediana do retardo do início dos sintomas

**Tabela 2.** Perfil clínico e laboratorial dos casos confirmados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por influenza A(H1N1)pdm09 em residentes no município do Rio de Janeiro, 2009

Variáveis	f	%
<b>Sinais e sintomas</b>		
Febre	1192	99,5
Tosse	1192	99,5
Dispneia	1191	99,4
Mialgia	511	42,7
Coriza	468	39,1
Dor de garganta	304	25,4
Calafrio	291	24,3
Artralgia	197	16,4
Diarreia	156	13,0
Cefaleia	149	12,4
Conjuntivite	68	5,7
Outros sinais e sintomas	7	0,6
<b>Presença de comorbidade associada</b>		
Pelo menos uma comorbidade	428	35,7
Pneumopatia crônica	197	16,4
Cardiopatia crônica	128	10,7
Doença metabólica - obesidade	65	5,4
Tabagismo	55	4,6
Imunodeprimido	52	4,3
Hemoglobinopatia	16	1,3
Doença renal crônica	11	0,9
Outra comorbidade	48	4,0
Doença relacionada ao trabalho	23	1,9
<b>Radiografia de tórax</b>		
Normal	101	8,4
Infiltrado intersticial	374	31,2
Consolidação	119	9,9
Padrão misto	44	3,7
Outros	11	0,9
Não realizado	70	5,8
Ignorado	479	40,0
<b>Critério de confirmação</b>		
Laboratorial	370	30,9
Clínico-epidemiológico	828	69,1

**Tabela 3.** Análise bivariada dos casos confirmados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por influenza A(H1N1)pdm09 em residentes no município do Rio de Janeiro, segundo evolução para óbito ou cura, 2009

Variáveis	Cura		Óbito		p-valor (X <sup>2</sup> )
	f	%	f	%	
Faixa etária					0,000
< 1 ano	159	97,5	4	2,5	
1 a 2 anos	167	97,7	4	2,3	
3 a 5 anos	65	94,2	4	5,8	
6 a 12 anos	86	88,7	11	11,3	
13 a 19 anos	74	97,4	2	2,6	
20 a 39 anos	352	92,1	30	7,9	
40 a 59 anos	128	85,9	21	14,1	
60 anos ou mais	78	85,7	13	14,3	
Escolaridade					0,000
Até 4ª série incompleta do ensino fundamental	32	80,0	8	20,0	
4ª série completa a ensino fundamental completo	92	94,8	5	5,2	
Ensino médio completo	59	96,7	2	3,3	
Ensino superior completo	46	95,8	2	4,2	
Não se aplica	408	96,9	13	3,1	
Ignorado	472	88,9	59	11,1	
Vacina contra gripe					0,006
Sim	82	94,3	5	5,7	
Não	595	94,6	34	5,4	
Ignorado	432	89,6	50	10,4	
Comorbidade <sup>1</sup>					0,000
Sim	374	87,4	54	12,6	
Não	735	95,5	35	4,5	
Cardiopatia crônica					0,000
Sim	108	84,4	20	15,6	
Não	1001	93,6	69	6,4	
Doença metabólica					0,000
Sim	49	75,4	16	24,6	
Não	1060	93,6	73	6,4	
Tabagismo					0,002
Sim	44	80,0	11	20,0	
Não	1065	93,2	78	6,8	
Imunodepressão					0,050
Sim	44	84,6	8	15,4	
Não	1065	92,9	81	7,1	
Outra comorbidade					0,000
Sim	29	60,4	19	39,6	
Não	1080	93,9	70	6,1	
Radiografia de tórax					0,004
Normal	100	99,0	1	1,0	
Infiltrado intersticial	337	90,1	37	9,9	
Consolidação	104	87,4	15	12,6	
Padrão misto	39	88,6	5	11,4	
Outros	10	90,9	1	9,1	
Não realizado ou ignorado	518	94,4	31	5,6	
Hospitalização					0,068
Sim	1009	92,1	86	7,9	
Não	100	97,1	3	2,9	
Critério de confirmação					0,000
Laboratorial	322	87,0	48	13,0	
Clínico-epidemiológico	787	95,0	41	5,0	

<sup>1</sup>Presença de pelo menos 1 comorbidade

até a hospitalização foi de 2 dias, variando de 0 a 63 dias. Não se observou associação entre esse retardo e letalidade. Uma vez hospitalizado, a mediana de sobrevivência até o óbito foi de 5 dias.

Não houve diferença significativa de letalidade quanto ao sexo, sendo 7,3% nas mulheres e 7,6% nos homens. Em relação às mulheres, entre as que estavam em idade fértil e aquelas que se encontravam fora do período fértil, 7,1 e 7,6%, respectivamente, evoluíram a óbito, também sem diferença significativa. Entre as 185 gestantes, houve 7 óbitos (3,8%), sendo 3 no 2º trimestre e 4 no 3º trimestre gestacional. Assim, considerando apenas as mulheres em idade fértil, 3,8% das gestantes evoluíram a óbito, contra 9,9% das não gestantes ( $p = 0,0002$ ).

Em relação à raça/cor de pele, o elevado percentual de ignorado (42,8%) limitou a análise. A letalidade em brancos foi de 7,4%, e de não brancos, de 4,9%, diferença não significativa ( $p = 0,167$ ). A letalidade associada aos ignorados foi de 9%, significativamente maior que nos não brancos e sem diferença significativa em relação aos brancos.

A Tabela 3 mostra que as maiores letalidades ocorreram na faixa de 60 anos ou mais e de 40 a 59 anos, seguidas pela faixa de 6 a 12 anos.

Em relação à escolaridade, apesar do elevado percentual de ignorado (44,3%), a letalidade entre as pessoas com baixa escolaridade (no máximo até a 4ª série incompleta do ensino fundamental) foi significativamente maior (20%). Já a letalidade associada aos ignorados também foi elevada (11,1%).

Em relação à vacina contra gripe, observou-se que foram a óbito 5,7% dos vacinados e 5,4% dos não vacinados, sem

diferença estatisticamente significativa. Entretanto, nos casos em que a informação sobre a vacinação contra a gripe era ignorada, a letalidade foi significativamente mais alta (10,4%).

Com relação às comorbidades, houve associação significativa com maior letalidade para cardiopatia crônica, doença metabólica, tabagismo e imunodepressão. Entre outras comorbidades, destacaram-se 19 casos com encefalopatia prévia.

Em relação aos sinais e sintomas não relacionados à definição de caso, dor de garganta associou-se a 4,3% de óbitos, contra 8,6% na ausência ( $p = 0,041$ ); coriza, a 2,4% de óbitos, contra 10,8% na ausência ( $p = 0,000$ ); cefaleia, a 3,4%, contra 8% na ausência ( $p = 0,043$ ); calafrios, a 4,5%, contra 8,4% na ausência ( $p = 0,060$ ); artralgia, a 3,6%, contra 8,3% na ausência ( $p = 0,055$ ).

Quanto à radiografia de tórax, 10,6% dos casos que tiveram alguma complicação observada foram a óbito. Os padrões associados às maiores letalidades foram a consolidação e o padrão misto.

A letalidade foi significativamente maior nos casos hospitalizados, com 7,9%, contra 2,9% nos não hospitalizados.

Em relação à data de início dos sintomas, observou-se que as curvas de óbitos e de não óbitos coincidiram no tempo.

Os casos confirmados por critério laboratorial apresentaram maior letalidade do que os confirmados por critério clínico-epidemiológico.

A Tabela 4 apresenta os resultados do modelo multivariado dos fatores associados ao óbito nos casos estudados. Observou-se associação significativa de maior chance de óbito para escolaridade máxima até 4ª série incompleta; presença de pelo menos uma

**Tabela 4.** Análise multivariada dos fatores associados ao óbito nos casos confirmados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por influenza A(H1N1)pdm09 em residentes no município do Rio de Janeiro, 2009

Variável	Parâmetro	Erro Padrão	Pr>X <sup>2</sup> (Wald) P	OR (IC 95%)
Intercepto	-5,978	1,246	0,000	
<b>Faixa etária</b> (ref.: <60 anos)				
≥ 60 anos	0,360	0,382	0,345	1,43 (0,68-3,03)
<b>Escolaridade</b> (ref.: até 4ª série incompleta do EF)				
A partir da 5ª série incompleta do EF	-1,328	0,565	0,019	0,27 (0,09-0,80)
Não se aplica	-1,638	0,538	0,002	0,19 (0,07-0,56)
Escolaridade ignorada	-0,394	0,469	0,401	0,67 (0,27-1,69)
<b>Vacina contra gripe</b> (ref.: ser vacinado)				
Não ser vacinado	0,568	0,542	0,294	1,77 (0,61-5,10)
Estado vacinal ignorado	1,228	0,535	0,022	3,41 (1,20-9,74)
<b>Comorbidade</b> (ref.: não)				
Presença de pelo menos uma	0,874	0,247	0,000	2,40 (1,49-3,89)
<b>Radiografia de tórax</b> (ref.: normal)				
Infiltrado intersticial	2,932	1,035	0,005	18,77 (2,47-142,79)
Consolidação	3,180	1,066	0,003	24,04 (2,97-194,41)
Padrão misto	3,146	1,141	0,006	23,25 (2,49-217,44)
Outros	2,295	1,557	0,141	9,93 (0,47-210,17)
Não realizado ou ignorado	1,999	1,035	0,053	7,39 (0,97-56,17)
<b>Critério de confirmação</b> (ref.: clínico-epidemiológico)				
Laboratorial	1,214	0,250	0,000	3,37 (2,06-5,50)

\*ref.: categoria de referência

comorbidade; padrão radiológico com infiltrado intersticial, consolidação ou misto; e critério de confirmação laboratorial dos casos. Algumas variáveis que expressavam problemas da informação, como estado vacinal prévio contra gripe ignorado e radiografia de tórax ignorada ou não realizada, também estiveram significativamente associadas ao aumento da chance de óbito. Com relação à faixa etária, apenas a faixa de 60 anos ou mais apresentou uma chance diferenciada de óbito, ainda que não significativa, de aumento de 40%.

Com relação à qualidade do preenchimento dos dados, ressalta-se que, para as seguintes variáveis, os percentuais de ignorados foram elevados: raça/cor de pele, 42,8%; escolaridade, 44,3%; vacina para gripe sazonal, 40,2%; vacina antipneumocócica, 44,3%; radiografia de tórax, 40%. Levando-se em conta apenas os óbitos, a frequência de informação ignorada foi a seguinte: raça/cor de pele, 51,7%; escolaridade, 66,3%; vacina para gripe sazonal, 56,2%; vacina antipneumocócica, 66,3%; radiografia de tórax, 30,3%.

## DISCUSSÃO

Com relação à letalidade por SRAG, o percentual de 7,4% observado no município do Rio de Janeiro foi maior do que os 4,6% relatados para o Brasil, mas próximo aos 8,3% da região Sudeste<sup>5,6</sup>.

Revisão sistemática de casos laboratorialmente confirmados de influenza A(H1N1)pdm09 comunitários ou hospitalares mostrou taxa de letalidade de 2,9%. A partir dela, os autores estimaram uma taxa de letalidade geral para todos os casos infectados de 0,02%<sup>7</sup>.

Um estudo brasileiro mostrou letalidade de 11,2% entre os casos confirmados laboratorialmente, com o risco de óbito dobrando nos casos com comorbidade informada<sup>8</sup>.

Artigo de revisão sobre a pandemia encontrou letalidade geral em torno de 0,5%, com estimativas variando de 0,0004 a 1,47%<sup>9</sup>.

Outro estudo de revisão enfatizou que as letalidades informadas na literatura variam muito de acordo com o cenário do estudo e o método da estimativa. Relatou que dados da vigilância epidemiológica tendem a apresentar apenas os casos que preenchem os critérios de notificação e refletem, sobretudo, a letalidade entre os casos sintomáticos e os mais graves<sup>10</sup>.

Revisão mais recente mostrou variação na letalidade desde abaixo de 0,01% a acima de 10%. As estimativas mais elevadas corresponderam a casos laboratorialmente confirmados (variando de 0 a 13,5%). O risco estimado para os casos sintomáticos aumentou substancialmente com a idade<sup>11</sup>. No presente estudo, a letalidade dos casos confirmados laboratorialmente foi de 13%.

O percentual de 60,3% de mulheres do presente estudo foi semelhante ao nacional (57,2%)<sup>5</sup>, ao passo que estudo chileno descreveu 64% de mulheres<sup>12</sup>. Já no Japão, observaram-se 52,1% de homens<sup>13</sup>, enquanto um estudo no Nepal notificou 69,2% do

sexo masculino<sup>14</sup>. Artigo de revisão relata que não há evidências sugerindo diferenças significativas na distribuição de sintomas, gravidade ou taxa de hospitalização segundo o gênero<sup>9</sup>. Já uma outra revisão sistemática encontrou 50,5% de homens<sup>7</sup>.

Para os casos de SRAG brasileiros, 17,7% das mulheres em idade fértil eram gestantes<sup>5</sup>, percentual bem menor do que o do presente estudo (45,3%). Outra pesquisa no município do Rio de Janeiro, que avaliou a letalidade entre 633 mulheres em idade fértil com SRAG, observou 36,8% de gestantes e não encontrou associação entre gestação e óbito<sup>15</sup>. Oliveira *et al.* descreveram 23,3% de grávidas entre as mulheres em idade fértil, também sem diferença de letalidade entre gestantes<sup>8</sup>. No presente estudo, entre as mulheres em idade fértil, 3,8% das gestantes evoluíram a óbito, contra 9,9% das não gestantes.

No presente estudo, menores de 20 anos representaram 48,1% dos casos. A revisão da literatura indica que a pandemia acometeu proporcionalmente mais crianças e adultos jovens do que outros grupos etários na população<sup>10</sup>. Khandaker *et al.*<sup>7</sup> encontraram mediana de idade variando de 12 a 44 anos, além de 64% dos casos entre 10 e 29 anos e 5,1% com mais de 50 anos. No Brasil, a distribuição dos casos de SRAG confirmados foi um pouco diferente: 42,4% com 10 a 29 anos e 5,1% com 60 anos ou mais<sup>5</sup>. No presente estudo, o percentual de idosos com 60 anos ou mais foi um pouco maior (7,6%). Já o percentual de 27,9% de casos de até 2 anos foi bem superior aos 8,1% relatados para o Brasil<sup>5</sup>.

Para raça/cor de pele, o percentual de ignorado para o Brasil foi bem menor (9,7%) do que o deste estudo no município (42,8%), e o predomínio da raça/cor branca no Brasil foi bem maior do que na presente pesquisa (31,5%)<sup>5</sup>.

Além de febre, tosse e dispneia, os principais sintomas relatados para os casos com SRAG no Brasil<sup>5</sup> foram: mialgia, calafrio, coriza e dor de garganta, todos presentes em mais da metade dos casos, em percentuais mais elevados do que os encontrados no presente estudo, o qual encontrou mialgia em 42,7%, coriza em 39,1%, dor de garganta em 25,4% e calafrio em 24,3%. Khandaker *et al.*<sup>7</sup> relataram os seguintes sintomas: tosse (84,9%), febre (84,7%), cefaleia (66,5%), coriza (60,1%), mialgia (58,1%), dor de garganta (49,5%) e dispneia (31,2%). Houve relato de presença de uma ou mais comorbidades em 18,4%, porém este trabalho de revisão incluiu estudos com amplo espectro da doença. Em 2.309 casos hospitalizados, a frequência de dispneia foi de 51,6%, e dor de garganta, de 29,9%. Em 233 casos admitidos em unidades de terapia intensiva, a frequência de dispneia foi de 61,5%.

A presença de comorbidade nos casos confirmados de SRAG brasileiros foi de 45,1%, maior que os 35,7% do presente estudo. As comorbidades mais frequentes no Brasil foram as pneumopatias, seguidas pelas cardiopatias crônicas em ambos os estudos<sup>5</sup>.

A literatura tem relatado percentuais de comorbidades que variam de 14,2 a 93%, dependendo do estudo<sup>10</sup>. O grupo de indivíduos de maior risco para complicações por infecção pelo vírus influenza A(H1N1)pdm09 é semelhante ao já conhecido para a influenza sazonal e inclui crianças menores de 5 anos, crianças e adolescentes até 18 anos recebendo tratamento com aspirina, gestantes, idosos com mais de 65 anos, imunossuprimidos e doentes crônicos<sup>10</sup>. Nessa pandemia, alguns estudos sugeriram que a obesidade seria um fator de risco independente<sup>9,16-18</sup>.

Revisão sobre a pandemia de 2009 enfatizou que, de 25 a 50% dos pacientes hospitalizados ou que morreram, não havia informação sobre comorbidades<sup>9</sup>.

No presente estudo, houve uma predominância de casos confirmados pelo critério clínico-epidemiológico (69,1%). A logística de distribuição dos kits para a coleta do *swab* disponibilizados pelo sistema de vigilância, a necessidade de capacitação de profissionais para a coleta e a centralização da análise laboratorial, com consequente demanda de encaminhamento do material para o laboratório de referência, associadas à sobrecarga da pandemia, contribuiriam para esse fato. Outra possibilidade é a de que parte dos exames tenham sido coletados, porém não analisados; adicionalmente, pode ter havido também dificuldade de o sistema de informação recuperar os resultados dos exames. A confirmação dos casos é um grande desafio da vigilância epidemiológica, sobretudo durante epidemias. Outros estudos relataram o mesmo problema<sup>5,6,19</sup>.

Em relação aos exames de radiografia de tórax do presente estudo, 84,4% dos casos válidos para esta análise estavam alterados, sendo o padrão radiológico mais frequente o infiltrado intersticial (57,6% dos casos com radiografia informada); entretanto, o percentual de ignorado foi elevado (40%), e em 5,8% o exame não foi realizado. Na análise multivariada, o padrão radiológico com infiltrado intersticial, consolidação ou misto esteve significativamente associado à maior chance de óbito. Estudo em Santa Catarina descreveu 73,4% de alteração radiológica nos casos confirmados em que havia informação sobre a radiografia, e todos os óbitos tinham padrão radiológico alterado<sup>19</sup>. Estudo de casos admitidos em terapia intensiva na Turquia observou padrão radiológico de infiltrado pulmonar bilateral em 90,1% dos casos<sup>20</sup>.

Estudo de casos fatais na Coreia descreveu que 85,8% tinham padrão radiológico consistente com pneumonia, sem especificar o padrão<sup>21</sup>. Uma revisão descreveu que, nos casos de influenza A(H1N1)pdm09 com pneumonia, os achados radiológicos relatados incluem infiltrado intersticial difuso, alveolar ou misto<sup>10</sup>.

Não houve diferença de letalidade entre os sexos, o que está de acordo com outros estudos<sup>8,10</sup>. Também não houve diferença significativa de letalidade entre as gestantes e as mulheres em idade fértil não grávidas, o que está em consonância com o

observado para o Brasil<sup>5,8</sup> e com outra pesquisa no município do Rio de Janeiro<sup>15</sup>.

Quanto à faixa etária, no Brasil, 75,1% dos óbitos ocorreram com a população adulta entre 20 e 59 anos. Já a maior taxa de mortalidade observada foi na faixa de 50 a 59 anos, assim como a letalidade (9,9%). Além disso, 7,1% dos óbitos ocorreram em idosos com 60 anos ou mais, com letalidade igual a 6,6%<sup>5</sup>. No presente estudo, o percentual de óbitos em adultos de 20 a 59 anos foi menor (57,3%) do que o brasileiro, e o percentual entre idosos com 60 anos ou mais foi maior (14,6%), assim como a letalidade (14,3%) nesse grupo foi maior que a nacional. Estudos têm mostrado que a letalidade associada à faixa etária de 65 anos ou mais é a maior, embora a taxa de incidência nessa faixa etária seja a menor, provavelmente por presença de reação cruzada com anticorpos contra outros sorotipos<sup>10</sup>. Na análise multivariada do presente estudo, a faixa etária de 60 anos ou mais apresentou uma chance maior de óbito de 43,4%, ainda que não significativa.

Estudo na Califórnia observou que apenas 1,2% dos óbitos foi em menores de 1 ano e que as maiores letalidades ocorreram em maiores de 50 anos. Ademais, o tempo mediano do início dos sintomas até o óbito foi 14 dias, 90% dos casos que foram a óbito estavam hospitalizados e 80% tinham uma comorbidade associada, sendo as mais frequentes: diabetes, doença renal, pneumopatia crônica, cardiopatia crônica, imunossupressão e obesidade<sup>22</sup>. O referido estudo observou que as maiores taxas de mortalidade (por 100 mil habitantes) ocorreram na faixa etária de 50-59 anos (que representava 12,1% do total de óbitos revistos), seguida por 60-69 anos. Entretanto, uma vez que o indivíduo estava infectado e era hospitalizado em unidade de terapia intensiva, a letalidade era elevada para todos os adultos, sobretudo com mais de 60 anos. O estudo observou que a prevalência da maioria das comorbidades aumentava com a idade, enquanto a prevalência de obesidade, gravidez e apneia obstrutiva do sono diminuía<sup>22</sup>. A associação de faixa etária crescente e aumento da chance de óbito também foi descrita no estudo de casos notificados em Santa Catarina<sup>19</sup>.

Estudo na Coreia estimou uma letalidade de 0,016% entre os casos confirmados. Idosos acima de 65 anos, apesar de menor incidência da doença, representaram 43,5% dos óbitos e apresentaram o maior risco de óbito. Menores de 1 ano representaram 4,5% dos óbitos e tiveram menor risco de falecer. Dos óbitos, 72,2% tinham pelo menos uma comorbidade, com tempo mediano entre início dos sintomas e do óbito sendo de 8 dias<sup>21</sup>. No presente estudo, a letalidade da forma grave da doença aumentou com a idade, atingindo 14,3% na faixa etária de 60 anos ou mais de idade. A letalidade em menores de 1 ano foi igual a 2,5%, e entre aqueles com doença metabólica, de 24,6%.

O tempo mediano entre início dos sintomas e do óbito de 9 dias deste estudo no Rio de Janeiro foi menor do que o

relatado no estudo da Califórnia (14 dias)<sup>22</sup> e semelhante ao relatado na Coreia (8 dias)<sup>21</sup>.

No presente estudo, identificou-se maior chance de óbito entre os pacientes com escolaridade mais baixa (até 4ª série incompleta do ensino fundamental), o que se manteve na análise multivariada. Estudo no Paraná descreveu associação entre níveis maiores de escolaridade e menor chance de hospitalização<sup>23</sup>. Nesse estudo, a letalidade global foi de 5,6%, sendo igual a 13,5% nos casos hospitalizados, contra 0,5% nos demais. Entre os fatores associados à hospitalização estavam: idade (faixa etária de 20 a 29 anos), etnia negra ou indígena, presença de comorbidades, número alto de comorbidades associadas e alguns sintomas (hemoptise, pneumonia, sibilos, dispneia, dor torácica, vômito e diarreia). Além da escolaridade, o uso precoce do oseltamivir esteve associado à menor chance de hospitalização.

Outro estudo no Paraná identificou maior chance de óbito nos casos hospitalizados, com comorbidades, dispneia, não vacinados contra influenza, faixa etária crescente e retardo no início do oseltamivir<sup>24</sup>.

No presente estudo, alguns sintomas (dor de garganta, coriza e cefaleia) apresentaram associação significativa, com menor chance de óbito na análise bivariada, o que não se manteve na análise multivariada. O estado vacinal ignorado associou-se à maior chance de óbito na análise multivariada. O baixo percentual de vacinados contra a gripe sazonal entre os casos com essa informação (12,2%) pode estar relacionado ao fato de essa vacina ser indicada apenas para determinados grupos populacionais. A presença de comorbidade também se associou com aumento significativo da chance de óbito, consistente com resultados da literatura<sup>7,9,10,17,22,25</sup>.

Estudos nos Estados Unidos e no Canadá relataram tempo mediano entre início dos sintomas e hospitalização variando de 1 a 4 dias<sup>25,26</sup>. Na presente pesquisa, a mediana entre início dos sintomas e hospitalização foi 2 dias, e não se observou associação do retardo entre início dos sintomas até hospitalização e óbito. Já no estudo de caso controle em São Paulo, a mediana desse retardo foi maior nos óbitos (5 dias) do que no controle (2 dias;  $p < 0,001$ )<sup>16</sup>. Pesquisa sobre pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva públicas e privadas no Paraná descreveu mediana de 6 dias entre início dos sintomas e admissão, com uma letalidade de 39,7%<sup>27</sup>. Em um estudo canadense de casos admitidos em unidade de terapia intensiva, a mediana entre início de sintomas e hospitalização foi de 4 dias. Além disso, 98,2% dos pacientes tinham alguma comorbidade, e a letalidade foi 17,3%<sup>25</sup>. O tempo mediano entre hospitalização e óbito nessa pesquisa canadense foi de 14 dias, enquanto neste estudo foi de 5 dias.

Vários autores têm chamado a atenção para o espectro clínico amplo da doença e para a necessidade de ser cauteloso na análise de diferentes cenários e momentos da pandemia, bem como em diferentes critérios de definição de casos para fins de notificação<sup>7,10</sup>. A maioria das pessoas infectadas com o novo subtipo H1N1 evoluiu para uma síndrome gripal não complicada; porém, alguns subgrupos de pacientes evoluíram para pneumonia grave, frequentemente associada com comprometimento de outros órgãos, ou para agravamento importante de doença pulmonar de base, como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>7,9</sup>.

As limitações deste estudo se relacionam, principalmente, à qualidade da informação oriunda da vigilância epidemiológica. As variáveis escolaridade, raça/cor da pele, vacinação (contra influenza e pneumococos) e radiografia de tórax apresentaram grande número de casos ignorados ou não preenchidos. No entanto, como a proporção de informação ignorada das variáveis escolaridade, raça/cor da pele e vacinação (contra influenza e pneumococos) foi maior entre os óbitos, possivelmente o viés de informação existente nessas quatro variáveis foi no sentido de subestimar a chance de óbito. Ainda assim, a baixa escolaridade permaneceu no modelo final associada à maior chance de óbito. No caso da vacinação contra influenza, a associação do estado vacinal ignorado com maior chance de óbito pode estar relacionada à presença de um grande número de não vacinados nessa categoria. A maior proporção de ignorados entre os óbitos para as variáveis raça/cor de pele, escolaridade e vacinação contra influenza e pneumococos pode estar relacionada a uma pior qualidade da assistência ou a uma evolução desfavorável mais rápida e a um pior registro. A informação sobre uso de antiviral não estava disponível nesse banco de dados. Embora a maior parte dos casos de SRAG tenha sido classificada por critério clínico-epidemiológico, como o município do Rio de Janeiro enfrentava uma epidemia da doença e esse critério foi bem definido e específico, acredita-se que o diagnóstico clínico-epidemiológico da doença teve elevado valor preditivo positivo.

Esta pesquisa permitiu um melhor conhecimento sobre o perfil clínico-epidemiológico da Síndrome Respiratória Aguda Grave durante a epidemia de influenza A(H1N1)pdm09 no município do Rio de Janeiro no ano de 2009. Indivíduos com baixa escolaridade, com pelo menos uma comorbidade e com comprometimento pulmonar com um padrão radiológico com infiltrado intersticial, consolidação ou misto tiveram maior chance de evolução a óbito. O melhor conhecimento desse perfil permite um planejamento mais eficiente da assistência à saúde dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Strengthening Response to Pandemics and Other Public-Health Emergencies: Report of the Review Committee on the Functioning of the International Health Regulations (2005) and on Pandemic Influenza (H1N1) 2009 [Internet]. Geneva; 2011 [citado em 2017 set 25]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75235/1/9789241564335\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75235/1/9789241564335_eng.pdf?ua=1).
- World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 – update 112 [Internet]. Geneva; 2010 [citado em 2017 set 25]. Disponível em [http://www.who.int/csr/don/2010\\_08\\_06/en/](http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/)
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe Técnico de Influenza. Vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), de Síndrome Gripal (SG) e de Interações por CID J09 a J18 1. ed. [internet]. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde; 2012 [citado em 2017 set 23]. Disponível em <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/22/informe-influenza-2009-2010-2011-220514.pdf>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância epidemiológica da influenza pandêmica (H1N1) 2009: Notificação, Investigação e Monitoramento 1. ed. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010 [citado em 2018 mai 18]. 32 p. Disponível em: [http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/protocolo\\_ve\\_influenza\\_04\\_03\\_10\\_1269437906.pdf](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/protocolo_ve_influenza_04_03_10_1269437906.pdf)
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 - análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009 [Internet]. Boletim Eletrônico Epidemiológico. 2010;10(2):1-21 [citado em 2010 nov 2]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_eletronico\\_influenza\\_25\\_03.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_eletronico_influenza_25_03.pdf)
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe Epidemiológico Influenza Pandêmica (H1N1). 9. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 14 p.
- Khandaker G, Dierig A, Rashid H, King C, Heron L, Booy R. Systematic review of clinical and epidemiological features of the pandemic influenza A (H1N1) 2009. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011;5(3):148-56. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00199.x>. PMID:21477133.
- Oliveira WK, Hage EC, Penna GO, Kuchenbecker RS, Santos HB, Araujo WN, et al. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: Analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). *Euro Surveill*. 2009;14(42):19362. PMID:19883548.
- Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper AS, Shaw M, Uyeki TM, et al. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009, Influenza A(H1N1) virus infectio. *N Engl Med*. 2010;362(18):1708-19.
- Punpanich W, Chotpitayasunondh T. A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *Int J Infect Dis*. 2012;16(10):e714-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.05.1025>. PMID:22784546.
- Wong JY, Kelly H, Ip DKM, Wu JT, Leung GM, Cowling BJ. Case fatality risk of influenza A(H1N1pdm09): a systematic review. *Epidemiology*. 2013;24(6):830-841.
- Baehr MF, Morin RG, Del Solar HJA, Olivi RH, Torres TJP. Caracterización clínica de adultos menores y mayores de 50 años hospitalizados por influenza A H1N1 2009 en un centro hospitalario privado en Santiago, Chile. *Rev Chil infect*. 2010;27(2):139-143 [citado em 2010 Nov 02]. Disponível em: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182010000200007&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182010000200007&lng=es).
- Eshima N, Tokumaru O, Hara S, Bacal K, Korematsu S, Tabata M, et al. Sex- and Age-Related Differences in Morbidity Rates of 2009 Pandemic Influenza A H1N1 Virus of Swine Origin in Japan. *PLoS One*. 2011;6(4):e19409. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0019409>. PMID:21559366.
- Adhikari BR, Shakya G, Upadhyay BP, Prakash Kc K, Shrestha SD, Dhungana GR. Outbreak of pandemic influenza A/H1N1 2009 in Nepal. *Virol J*. 2011;8(1):133-41. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-8-133>. PMID:21426589.
- Saraceni V, Nicolai CCA, Toschi WDM, Caridade MC, Azevedo MB, Rocha PMM, et al. Desfecho dos casos de influenza pandêmica (H1N1) 2009 em mulheres em idade fértil durante a pandemia, no Município do Rio de Janeiro. *Epidemiol Serv Saude*. 2010;19(4):339-46. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742010000400004>.
- Bellei N, Melchior TB. H1N1: pandemia e perspectiva atual. *J Bras Patol Med Lab*. 2011;47(6):611-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442011000600007>.
- Ribeiro AF, Pellini AC, Kitagawa BY, Marques D, Madalosso G, Cassia Nogueira Figueira G, et al. Risk Factors for Death from Influenza A (H1N1) pdm09, State of São Paulo, Brazil, 2009. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118772. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0118772>. PMID:25774804.
- Chang LY, Shih SR, Shao PL, Huang DT, Huang LM. Novel swine-origin influenza virus A (H1N1): the first pandemic of the 21st century. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(7):526-32. [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646\(09\)60369-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60369-7). PMID:19586825.
- Schuelter-Trevisol F, Dutra MC, Uliano EJM, Zandomênicio J, Trevisol DJ. Perfil epidemiológico dos casos de gripe A na região sul de Santa Catarina, Brasil, na epidemia de 2009. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;32(1):82-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892012000700013>. PMID:22910730.
- Teke T, Coskun R, Sungur M, Guven M, Bekci TT, Maden M, et al. 2009 H1N1 Influenza and experience in three critical care units. *Int J Med Sci*. 2011;8(3):270-7. <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.8.270>. PMID:21487571.
- Kim HS, Kim JH, Shin SY, Kang YA, Lee HG, Kim JS, Lee JK, Cho B. Fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Korea. *J Korean Med Sci*. 2011;26(1):22-27.
- Louie JK, Jean C, Acosta M, Samuel MC, Matyas BT, Schechter R. A Review of Adult Mortality Due to 2009 Pandemic (H1N1) Influenza A in California. *PLoS One*. 2011;6(4):e18221. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0018221>. PMID:21483677.
- Lenzi IL, Mello AM, Silva LR, Grochocki MHC, Pontarolo R. Influenza pandêmica A (H1N1) 2009: fatores de risco para o internamento. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):57-65. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-3713201000100009>. PMID:22407041.
- Lenzi L, Silva LR, Mello AM, Grochocki MH, Pontarolo R. Fatores relacionados ao óbito pela Influenza Pandêmica A (H1N1) 2009 em pacientes tratados com Oseltamivir. *Rev Bras Enferm*. 2013;66(5):715-21. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672013000500012>. PMID:24217756.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302(17):1872-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1496>. PMID:19822627.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1935-44. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906695>. PMID:19815859.
- Duarte PA, Venazzi A, Youssef NC, Oliveira MC, Tannous LA, Duarte CB, et al. Pacientes com infecção por vírus A (H1N1) admitidos em unidades de terapia intensiva do Estado do Paraná, Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(3):231-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2009000300001>. PMID:25303543.

Recebido em: Jun. 09, 2018

Aceito em: Ago. 30, 2018