ARTIGO

# Desfecho dos casos de Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 em mulheres em idade fértil durante a pandemia, no Município do Rio de Janeiro

# Outcomes of Pandemic Influenza (H1N1) 2009 in Women of Childbearing Age, in the City of Rio de Janeiro

#### Valeria Saraceni

Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

#### Cecília Carmen de Araujo Nicolai

Secretaria Municipal de Šaúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

#### Wálria Dias Machado Toschi

Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

#### Maristela Cardoso Caridade

Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

#### Marina Baptista Azevedo

Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

#### Penha Maria Mendes da Rocha

Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

#### Rosanna lozzi da Silva

Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

#### Resumo

**Objetivo**: avaliar a letalidade entre mulheres em idade fértil durante a pandemia de Influenza Pandêmica (H1N1) 2009, tendo a presença de gravidez como exposição, no município do Rio de Janeiro. **Metodologia**: foram selecionados, a partir do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan), do Ministério da Saúde, os casos confirmados de influenza pandêmica para comparação entre gestantes e não-gestantes, sendo incluídas 633 mulheres residentes no MRJ, estando 233 gestantes (37%). **Resultados**: sete gestantes e 22 não gestantes faleceram no episódio de gripe, não se evidenciando um risco maior de óbito entre as gestantes (Risco relativo=0,53 [IC<sub>95%</sub>: 0,22-1,27]). **Conclusão**: apesar de não ter sido evidenciada associação entre gestação e óbito, a infecção pelo vírus (H1N1) em gestantes deve ser acompanhada cuidadosamente, principalmente na presença de fatores de risco. **Palavras-chave**: influenza pandêmica; influenza H1N1; gestação; fator de risco.

### **Summary**

**Objective**: to compare the death rate among women of childbearing age during the Pandemic Influenza (H1N1) 2009 in Rio de Janeiro considering pregnancy exposure. **Methodology**: confirmed cases were selected from the National Disease Reporting System (SinanWeb) of Brazil's Ministry of Health, and pregnant were compared to non-pregnant women. 633 patients were included and 233 of them (37%) were pregnant when reported. **Results**: seven pregnant and 22 non-pregnant women died during the flu episode, but we failed to elicit a greater risk of death among those who were pregnant (Relative Risk=0.53 [95% CI 0.22-1.27]). **Conclusion**: although no evidence of association of pregnancy and death was found, pregnant women with the new flu should be followed carefully, especially in the presence of known risk factors.

Key words: influenza; pandemic influenza; H1N1 influenza; pregnancy; risk factors.

Endereço para correspondência:

Rua Cupertino Durão, 219, Bloco B, Apto. 404, Rio de Janeiro-RJ, Brasil. CEP: 22441-030 *E-mail*: valsaraceni@gmail.com

# Introdução

Após o primeiro alerta da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 24 de abril de 2009,¹ o Ministério da Saúde (MS) recomendou a adoção de medidas de prevenção e controle baseadas em protocolos para acompanhamento da situação nos estados e municípios.2 Com o reconhecimento da pandemia e o aumento rápido das notificações em todo o país, as definições de caso suspeito para fins de notificação de influenza de novo subtipo pandêmico3 foram sendo adequadas à situação epidemiológica vigente e a capacidade do sistema de vigilância em captar essas notificações. Ao final do período epidêmico, o MS considerou oportuno encerrar os casos sem resultado laboratorial como confirmados ou descartados pelo critério de vínculo epidemiológico, considerando o período (semanas epidemiológicas 16 a 52, de 2009), critério de gravidade (síndrome respiratória aguda grave/internação) e a evolução para o óbito.4

A infecção pelos vírus da influenza sazonal ou da influenza pandêmica parece causar um efeito deletério maior nas mulheres grávidas do que na população geral, incluindo um possível maior risco de óbito.<sup>5</sup> Esse efeito deletério poderia ser explicado por uma alteração do sistema imune, por hemodiluição ou outros fatores que ocorrem na gestação.<sup>6</sup>

Com o reconhecimento da pandemia e o aumento rápido das notificações em todo o país, as definições de caso suspeito para fins de notificação de influenza de novo subtipo pandêmico foram sendo adequadas.

Baseado nestas modificações causadas pela gravidez, o Centro de Controle de Doença dos EUA (CDC) passa a recomendar maior atenção dos serviços de saúde em relação às gestantes com suspeita de Influenza Pandêmica (H1N1) 2009, e terapia com antiviral (oseltamivir ou zanamivir) nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas. Estas recomendações foram revisadas e publicadas e tem por objetivo minimizar as conseqüências da gripe neste grupo.

O objetivo deste estudo foi avaliar a letalidade da infecção pelo vírus da Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 ocorrida durante a gestação na saúde da mulher.

# Metodologia

Trata-se de um estudo observacional, do tipo coorte de curta duração, utilizando como fonte de informação o Cadastro de Informação da Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 do Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) do MS, conhecido como SinanWeb, implantado especialmente para o agravo.

A população do estudo foi composta dos casos em mulheres em idade fértil (MIF), residentes no Município do Rio de Janeiro, notificados, investigados e processados no Sinan. Todos os casos foram confirmados como Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 por critério laboratorial ou por vínculo clinico-epidemiológico.

Foram selecionados os casos que atenderam a definição de caso confirmado de Influenza Pandêmica (H1N1) 2009, publicada no Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza Versão III do MS em 05/08/2009¹º e posteriormente revisada na Nota Técnica N° 1/2010,⁴ no período de abril a dezembro de 2009.

A definição de MIF obedeceu à norma do Ministério da Saúde, considerando o grupo etário compreendido dos 10 a 49 anos de idade. 11

O encerramento dos casos se deu por busca ativa junto aos hospitais públicos e privados, realizada entre abril e dezembro de 2009 pela Superintendência de Vigilância em Saúde (SVS) da Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Município do Rio de Janeiro (SMSDC-RJ), ou por relacionamento de bases de dados com o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), tanto para confirmação dos óbitos conhecidos como para verificação da ocorrência de óbitos por complicações relacionadas à Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 não informados diretamente pelos hospitais.

Os grupos de comparação foram considerados de acordo com a presença de gravidez (exposição) no momento da infecção pelo vírus de influenza pandêmica e o desfecho foi o óbito. A presença de gravidez foi estabelecida pela resposta "gestante de 1°, 2° ou 3° trimestre ou de duração ignorada" no campo gestação da ficha de notificação. Quando a informação sobre a presença de gravidez era apontada no campo de observações da ficha, a correção era feita diretamente na base de dados. Todas as mulheres incluídas no estudo por critério laboratorial tiveram a confirmação de Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 do tipo suíno por

RT-PCR (*Reverse transcription of polymerase chain reaction*) no laboratório da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro.

Outras variáveis incluídas foram: idade, presença de fator de risco conhecido para agravamento da influenza destacados na ficha de investigação do Sinan (sim ou não, separadamente), uso de oseltamivir, internação e necessidade de terapia intensiva.

Os dados sobre uso de medicação e necessidade de terapia intensiva foram obtidos pelo monitoramento dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) junto aos hospitais públicos e privados, de acordo com o protocolo do Ministério da Saúde, também realizado pela SVS da SMSDC-RJ. Estas duas variáveis foram incorporadas à base de dados do SinanWeb na parte de observações adicionais (livre entrada), com padronização *a priori* desta mesma entrada, para que posteriormente pudessem ser convertidas em variáveis separadas e utilizadas na análise.

Na análise estatística buscou-se comparar a letalidade pela infecção pelo vírus da Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 entre gestantes e não gestantes, nesta população de MIF confirmadas como casos de influenza, através de regressão logística e utilizando-se como medida de associação a *Odds Ratio* (OR), como *proxy* do risco relativo; comparar a distribuição de fatores de risco entre gestantes e não gestantes e entre óbitos e não óbitos, utilizando-se o teste de proporções ( $\chi^2$ ) por homogeneidade e medidas de tendência central; e, por fim, estabelecer uma possível associação de fatores de risco com o desfecho óbito, por regressão logística.

A análise estatística foi realizada com o *software* STATA 9.

## Resultados

Entre os meses de abril e dezembro de 2009, a SMSDC-RJ recebeu 4.960 notificações de casos suspeitos de influenza de novo subtipo pandêmico em indivíduos residentes no Município do Rio de Janeiro. Do total, foram descartados 3.137 (63%) casos e confirmados outros 1.823 (37%), sendo a confirmação realizada por critério laboratorial em 868 casos e por vínculo clinico-epidemiológico em 955 casos. Além disso, ocorreram 89 mortes por complicações da Influenza Pandêmica (H1N1) 2009, representando

5,3% dos 1.823 casos confirmados. Sete óbitos foram de gestantes, correspondendo a 7,9% dos 89 óbitos.

Do total de casos 2.885 (58%) eram do sexo feminino, com 1.747 com idade entre 10 e 49 anos de idade (atendendo ao critério de MIF). Foram incluídas no estudo 633 MIF, 233 gestantes (37%) no momento da notificação do caso (Figura 1). A confirmação se deu por exame laboratorial em 57% das não gestantes e em 55% das gestantes. Dos 29 óbitos ocorridos entre as MIF, 69% tiveram confirmação laboratorial do diagnóstico.

Das 233 grávidas, 42 estavam no 1º trimestre da gestação, 88 no 2º, 92 no 3º e em 11 casos não havia informação sobre a duração da gestação.

Seguindo orientação do MS os casos de óbito ou SRAG associada à internação<sup>4</sup> sem realização de exame laboratorial foram considerados como confirmados, e foram análisados em separado de acordo com o critério de confirmação (laboratorial ou vínculo epidemiológico). Como não foram encontradas diferenças que justificassem a separação, optou-se por realizar a análise de todos os casos em conjunto.

Em relação às características das gestantes e das não gestantes, os dois grupos apresentaram uma mediana de idade de 26 anos. Sete gestantes faleceram no episódio de gripe (3,0%), enquanto 22 não gestantes evoluíram para o óbito (5,5%). Não houve diferença estatística na proporção de casos encerrados por critério laboratorial ou por vínculo clínicoepidemiológico. Proporcionalmente e de maneira significativa foi observado um elevado número de internações de mulheres gestantes e de utilização da droga oseltamivir para o tratamento específico da gripe neste grupo, porém, sem diferença quanto à internação em centro de terapia intensiva (CTI). A distribuição da presença de fator de risco para um desfecho negativo da influenza pandêmica não diferiu estatisticamente nos dois grupos (Tabela 1).

Na Tabela 2 são apresentadas as características dos casos que evoluíram para a cura ou para o óbito. As mulheres que evoluíram para o óbito apresentavam uma idade mediana maior e 24,1% (7) delas encontravam-se grávidas. Todos, menos 2 óbitos (de não gestantes), ocorreram em ambiente hospitalar e 20,7% das que vieram a falecer foram internadas em CTI. A utilização de oseltamivir foi proporcionalmente maior nas que evoluíram para a cura (40,6%) do que nas que foram a óbito (31,0%), porém, sem

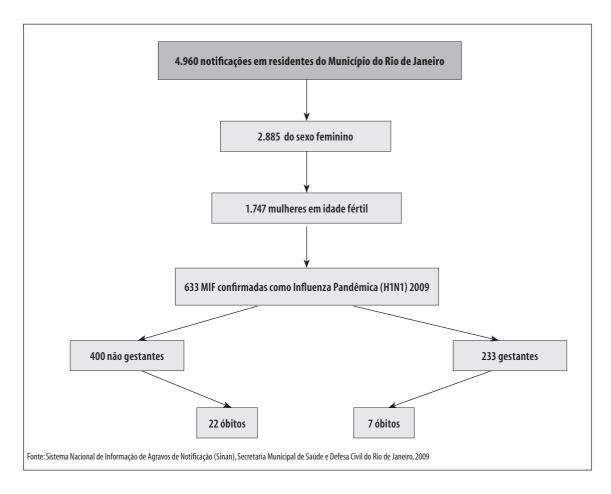


Figura 1 - Casos notificados em residentes, do sexo feminino, em idade fértil, confirmadas como Influenza Pandêmica (H1N1) 2009, presença de gestação e evolução para óbito no Município do Rio de Janeiro. Brasil, 2009

 Tabela 1 - Características dos casos de Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 em mulheres em idade fértil por presença de gestação no momento da gripe, no Município do Rio de Janeiro.
 Brasil, 2009

Característica	Não gestantes (n=400)	Gestantes (n=233)	p-valor
Idade (mediana)	26	26	0,162
Critério VE	43,0	45,1	0,614
Óbito	5,5	3,0	0,148
Internação	57,3	87,1	<0,001
Oseltamivir	30,1	56,2	<0,001
СТІ	6,8	9,0	0,300
Fator de risco	24,3	20,2	0,238

Fonte: Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, 2009

Tabela 2 - Casos de Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 em mulheres em idade fértil por desfecho da gripe, no Município do Rio de Janeiro. Brasil, 2009

Característica	Cura (n=604)	Óbito (n=29)	p-valor
Idade (mediana)	26	28	0,101
Critério VE	44,4	31,0	0,157
Gestação	37,4	24,1	0,148
Internação	67,1	93,1	0,003
Oseltamivir	40,6	31,0	0,306
сті	7,0	20,7	0,006
Fator de risco	21,9	41,4	0,014

Fonte: Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, 2009

significância estatística. A presença de fator de risco foi significativamente maior entre as que morreram em decorrência da gripe (41,4% entre os casos de óbito e 21,9% entre os casos que evoluíram para a cura, p=0,014).

Entre as gestantes, o único óbito com presença de fator de risco foi um caso de cardiopatia. Entre as não gestantes que faleceram, encontrou-se entre os fatores de risco um caso com cardiopatia, um com pneumopatia, um com imunodeficiência (infecção pelo HIV), um com tabagismo, três com doença metabólica (diabetes), dois com obesidade sem referência ao grau e dois com encefalopatia (paralisia cerebral).

O fato de ter contraído a Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 durante a gestação não esteve associado ao desfecho óbito nas mulheres em idade fértil no Município do Rio de Janeiro na epidemia de 2009 (RR=0,53; IC<sub>95%</sub>: 0,22-1,27), como pode ser visto na Tabela 3. A utilização isolada de oseltamivir como fator de proteção não modificou o desfecho. Entretanto, a presença de um fator de risco aumentou em 2,5 vezes o risco de óbito. A necessidade de internação esteve associado a um aumento do risco em seis vezes e a utilização de terapia intensiva aumentou o risco em 3,5 vezes. A apreciação dos fatores de risco isoladamente mostrou um risco aumentado de óbito para doença

metabólica (RR=5,69, [IC $_{95\%}$ : 1,51-21,41]) e obesidade (RR=22,30, [IC $_{95\%}$ : 3,02-164,34]), porém com intervalos de confiança muito amplos, pelo reduzido número de óbitos. Na análise multivariada, as variáveis utilização de CTI (RRa=3,05, [IC $_{95\%}$ : 1,18-7,89]) e presença de fator de risco (RRa=2,17, [IC $_{95\%}$ : 1,02-4,61]) mantiveram-se no modelo. A variável internação, apesar de ter sido significativa, não foi incluída no modelo, pois sua introdução retirava a significância estatística das outras duas, provavelmente pela alta proporção de internação entre os óbitos, uma vez que só dois indivíduos faleceram fora do ambiente hospitalar.

# Discussão

Os resultados obtidos não trouxeram evidência suficiente para a associação entre gravidez, influenza e pior prognóstico, uma vez que o risco de uma gestante evoluir para o óbito em um episódio de influenza pandêmica variou entre uma redução de 78% até um aumento de 1,3 vezes, quando comparada a uma mulher não grávida em idade fértil. Não foi possível também estabelecer associação benéfica com o uso do oseltamivir nessas mulheres, provavelmente por conduta diferencial na indicação da medicação pelos médicos assistentes. A presença de um fator de

Tabela 3 - Análise univariada dos possíveis fatores associados ao óbito em mulheres em idade fértil com Influenza Pandêmica (H1N1) 2009, regressão logística no Município do Rio de Janeiro. Brasil, 2009

Característica	RR	IC <sub>95%</sub>
Gestação	0,53	0,22-1,27
Idade	1,03	0,99-1,10
Oseltamivir	0,66	0,30-1,47
Internação	6,63	1,56-28,17
СТІ	3,49	1, 53-9,04
Fator de risco	2,52	1,17-5,42

Fonte: Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, 2009

risco, dentre os disponíveis na ficha de notificação e outros dois, introduzidos no campo "outros", de livre entrada e posteriormente recodificados para a análise, mostrou um risco de óbito 2,5 vezes maior nessas mulheres, independente de estarem grávidas. Na análise por fator de risco individualmente, a presença de doença metabólica ou obesidade sem menção de grau foram estatisticamente significativas. Entretanto, o fato de apenas três óbitos terem ocorrido com doença metabólica associada (diabetes) limita sua significância. Outro fator de risco que se associou ao óbito foi a obesidade, mencionada porém sem especificação de grau, apontada em dois casos que evoluíram para o óbito entre não gestantes, corroborando achados descritos pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC).<sup>12</sup>

Apenas dois casos de óbito prescindiram de internação, possivelmente, por questões de assistência não abordadas neste artigo onde essa informação foi obtida a partir da ficha de investigação.

Durante a epidemia, a SVS realizou o monitoramento dos casos de SRAG internados nas redes pública e privada do Município do Rio de Janeiro, o que permitiu o ganho de conhecimento sobre a utilização de oseltamivir e internação em terapia intensiva. As gestantes sofreram mais internação do que as não gestantes, e no máximo, se pode especular que este fato ocorreu pela preocupação com a possibilidade

de mau prognóstico das mesmas, como também foi possível constatar uma maior prescrição de oseltamivir entre as gestantes. Em relação à utilização de serviços de terapia intensiva, parece ter havido uma maior utilização por parte das gestantes, e este fato também pode ser considerado pelos mesmos motivos expostos acima. Pacientes mais graves utilizam mais os serviços de terapia intensiva, podendo decorrer daí a maior chance de utilização destes serviços pelas pacientes que vieram a falecer.

A maior limitação deste estudo reside no fato de utilizar uma base de dados secundária, o SinanWeb, e não dados diretamente obtidos dos pacientes ou de seus prontuários. Além disso, o pequeno número de óbitos entre os grupos limitou as comparações.

Apesar dessas limitações, esse estudo não apontou uma associação entre gestação e óbito na epidemia de influenza, ocorrida entre maio e dezembro de 2009, no Município do Rio de Janeiro. Foi possível evidenciar que a presença de uma condição de risco foi o principal fator associado ao desfecho óbito nas mulheres em idade fértil, em particular a presença de doença metabólica e obesidade.

Apesar de não ter sido evidenciada associação entre gestação e óbito, a infecção pelo vírus da Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 em gestantes deve ser acompanhada cuidadosamente, principalmente na presença de fatores de risco. O fato de 3,0% dos

óbitos ocorridos em decorrência da Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 reforça esta orientação, apontada

recentemente em revisão do CDC sobre o prognóstico de gestantes acometidas por esta gripe. <sup>13</sup>

#### Referências

- World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico [Internet]. Geneva: OMS; 2009 [acessado em 10 Nov 2009]. Disponível em: http://www.who.int/csr/don/2009\_04\_24/en/ index.html.
- 2. 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 Surveillance [Internet]. 2009 [acessado em 10 Nov 2009]; Disponível em: http://www.eurosurveillance.org/ ViewArticle. aspx?ArticleId=19362.
- Emergence of a novel swine origin influenza A (H1N1) virus in humans. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. New England. Journal of Medicine 2009; 360(25):2605-2615.
- Ministério da Saúde. Influenza A (H1N1) Nota Técnica №1/ Jan 2010 [Internet]. 2010 [acessado em 09 Set.2010]. Disponível em: http://portal.saude. gov.br/portal/saude/profissional/area. cfm?id\_ area=1650.
- Centers for Disease Control and Prevention. Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women – United States. Morbidity Mortality Weekly Report 2009; 58(18):497-500.
- Centers for Disease Control and Prevention.
   Considerations regarding novel H1N1 flu virus in obstetric settings [Internet]. [acessado em 03 Nov 2009]. Disponível em: http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/obstetric.htm. Updated July 6.
- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009; 374:451-458.

- 8. Carlson A, Thung SF, Norwitz ER. H1N1 Influenza in Pregnancy: What All Obstetric Care Providers Ought to Know. Reviews in Obstetrics & Gynecology 2009; 2(3):139-145.
- Picone O, Ami O, Vauloup-Fellous C, Martinez V, Guillet M, Dupont-Bernabé C, et al. Pandemic influenza A H1N1 2009 flu during pregnancy: Epidemiology, diagnosis and management. Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2009; 38(8):615-628.
- Ministério da Saúde. Influenza A (H1N1) Informes Técnicos [Internet]. [acessado em 3 Nov 2009].
   Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/ saude/profissional/area.cfm?id\_area=1534.
- 11. Centro Brasileiro de Classificação de Doenças. Boletim do Centro Colaborador da OMS para a classificação de doenças em português [Internet]. 2002 [acessado em 03 Nov. 2009];23(2). Disponível em: http://hygeia.fsp.usp.br/~cbcd/.
- 12. Centers for Disease Control and Prevention. Intensive-Care Patients With Severe Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection Morbidity Mortality Weekly Report 2009; 58(18):749-752.
- 13. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. JAMA 2010; 303(15):1517-1525.
- Recebido em 11/01/2010 Aprovado em 17/09/2010