



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE POS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PIERRE MICHEL MARDY**

**VIGILÂNCIA, PERFIL EPIDEMIOLOGICO, CLÍNICO E LABORATORIAL DA**  
**SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE NO IDOSO NA REGIÃO NORTE DO**  
**BRASIL DE 2013 A 2018**

**FORTALEZA**

**2022**

PIERRE MICHEL MARDY

VIGILÂNCIA, PERFIL EPIDEMIOLOGICO, CLÍNICO E LABORATORIAL DA  
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE NO IDOSO NA REGIÃO NORTE DO  
BRASIL DE 2013 A 2018

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Doenças Infecto Parasitárias.

Orientador: Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima.

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

M278v Mardy, Pierre Michel.

Vigilância, perfil epidemiológico, clínico e laboratorial da síndrome respiratória aguda grave no idoso na região norte do Brasil de 2013 a 2018 / Pierre Michel Mardy. – 2023.  
70 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima.

1. Influenza Humana. 2. Vigilância. 3. Epidemiologia. 4. Síndrome Respiratória Aguda Grave. I. Título.

CDD 610

---

PIERRE MICHEL MARDY

VIGILÂNCIA, PERFIL EPIDEMIOLOGICO, CLÍNICO E LABORATORIAL DA  
SINDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE NO IDOSO NA REGIÃO  
NORTE DO BRASIL DE 2013 A 2018

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Doenças Infecto Parasitárias.

Orientador: Aldo Ângelo Moreira Lima.

Aprovada em: 30 /08/2022

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Álvaro Jorge Madeiro Leite  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Melissa Soares Medeiros  
Centro Universitário Christus-Unichristus

---

Profa. Lisandra Serra Damasceno  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À Deus.

À minha mãe, Violette Marc

À minha avó, Chrisilia Mabou.

À Emmanuel Dutruelle.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ter me dado força e coragem para superar as dificuldades.

A minha Mãe, Violette Marc. Pelo amor incondicional, pela dedicação, cuidado e paciência.

A minha família, meu irmão, sobrinhas e sobrinhos e agregados pelo carinho e afeto.

A Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima. Pela oportunidade concedida, paciência, empenho e orientação na construção deste trabalho.

A meus amigos Laporte Montas, José Kleyson de Sousa.

Aos professores entrevistados, pelo tempo concedido nas entrevistas.

Aos colegas da turma de mestrado, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

A todos os professores do mestrado em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, pelos conhecimentos transmitidos.

Provérbio Africano:

*"Se quiser ir rápido, vá sozinho. Se quiser ir longe, vá em grupo."*

## RESUMO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma síndrome que possui além dos sintomas clássicos de gripe, manifesta sinais de agravamento com alta morbidade e mortalidade. Surtos de SRAG ocorrem anualmente em diversas regiões geográficas, atingindo todas as faixas etárias, afetando com maior gravidade crianças e idosos. Este estudo tem como objetivo caracterizar os dados sociodemográficos, fatores de riscos, etiologia, clínica, desfecho fatal e cobertura vacinal contra influenza nos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em geral e na população vulnerável de idosos, na Região Norte do Brasil, no período de 2013-2018. Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, com dados obtidos das fichas de investigação do Sistema de informação de Agravos de Notificação para Influenza (SINAN Influenza). Modelos de regressão logística foram realizados para verificar a associação entre as variáveis de exposição e de desfechos, evolução e óbitos, dos casos de SRAG, utilizando o software SPSS 25.0. Para tanto foram notificados 7.632 casos de SRAG na Região Norte, sendo 3.901 (51,1%) do sexo masculino. Na população de idosos foram notificados 1.118 casos, sendo 586 (52%) do sexo masculino. Quanto aos agentes etiológicos, foram reportados os seguintes vírus respiratórios no idoso: vírus influenza A e B, vírus sincicial respiratório e vírus parainfluenza 1, 2, 3. Os resultados desse estudo mostraram que o vírus influenza A predomina na população idosa, equivalente a 89 (63,6%) dos casos, seguido por vírus sincicial respiratório, com 26 (18,6 %) casos, e vírus da influenza B com 22 (15,7%) casos. Destaca-se que idosos, além da vulnerabilidade relacionada à idade, apresentam patologias prévias e ou fatores de risco frequentes em casos de SRAG notificados na Região Norte (período 2013-2018). Também chama atenção a falta de vacinação e excesso de casos entre aqueles que declararam cor parda com 5337 (74%). Diante do exposto, resulta de suprema importância fortalecer todas as redes de vigilância, qualificando a resposta laboratorial para identificação, notificação e sequenciamento de possíveis agentes virais pandêmicos, e estímulo a vacinação na Região Norte, bem como em todas as regiões do Brasil.

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



## ABSTRACT

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) is a syndrome that has, in addition to the classic flu symptoms, signs of aggravation with high morbidity and mortality. SARS outbreaks occur annually in different geographic regions, affecting all age groups, perhaps children and elderly more severely. This study aims to characterize the socio-demographic data, risk factors, etiology, clinics, fatal outcomes and vaccination coverage against influenza in cases of SARS in general and vulnerable populations of elderly in Northern region of Brazil, in the period of 2013-2018. This is a retrospective cohort study, with data obtained from the investigation files of the Influenza Notifiable Diseases Information System Web (SINAN Influenza). Logistic regression models were performed to verify the association between exposure and outcome variables, evolution, and deaths of SARS cases, using the SPSS 25.0 software. Therefore, 7,632 SARS cases were reported in the North Region, 3,901 (51.1%) of which were male. In the elderly population, there were 1,118 cases and 586 (52%) were male. As for the etiological agents, the following respiratory viruses were reported in the elderly: influenza viruses A and B, respiratory syncytial virus and parainfluenza virus 1, 2, 3. The results of this study showed that influenza A virus predominates in the elderly population with 89 (63.6%) of the cases, respiratory syncytial virus with 26 (18.6%) of cases and influenza B virus with 22 (15.7%) cases. It is noteworthy that the most vulnerable populations, such as children and elderly, in addition to age-related vulnerability, the presence of previous pathologies and/or risk factors were frequent in the SARS cases reported in the Brazilian Northern Region, between 2013-2018. It also calls for the lack of vaccination and the excess of cases among those who declared brown color with 5337 (74%) cases. In view of the above, it is of extreme importance to strengthen all surveillance networks, qualifying the laboratory response to the identification, notification and sequencing of possible pandemic viral agents and improve vaccination in the North Region and all regions of Brazil.

**Keywords:** Human Influenza; Surveillance; Epidemiology; Severe Acute Respiratory Syndrome.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	— Duração da circulação do vírus Influenza e de vários subtipos.....	22
Figura 2	— Representação esquemática do vírus da Influenza.....	25
Figura 3	— Modelo representativo do vírus sincicial respiratório.....	26
Figura 4	— Modelo representativo do vírus parainfluenza.....	28
Figura 5	— Fluxograma da vigilância da síndrome gripal.....	35
Figura 6	— Características das comorbidades dos registros de síndromes respiratória aguda grave região norte, Brasil - 2013 a 2018.....	44
Figura 7	— Relação de registros de casos e vacinação na Região Norte 2013 -2018.....	47
Figura 8	— Características das comorbidades na população de idoso com síndromes respiratória aguda grave - 2013 a 2018.....	50
Figura 9	— Classificação etiológicas dos agentes virais de síndrome respiratório aguda grave na população > 60 anos.....	50

Figura 10	— Evolução dos pacientes idosos >60 anos com síndrome respiratório aguda grave na região norte brasil 2013 a 2018.....	51
-----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Número de casos de síndrome respiratória aguda grave na Região Norte do Brasil de 2013 a 2018.....	41
Tabela 2	– Características sociodemográfica da população dos registros de síndrome respiratória aguda na Região Norte do Brasil de 2013 a 2018.....	42
Tabela 3	– Características dos sintomas dos registros de síndromes respiratória aguda grave região norte, Brasil – 2013 a 2018.....	44
Tabela 4	– Características dos agentes etiológicos dos registros de síndrome respiratória aguda na Região Norte do Brasil de 2013 a 2018.....	44
Tabela 5	– Classificação etiológicas de Síndrome Respiratória Aguda durante os anos de estudos .....	45
Tabela 6	– Evolução e desfecho de alta ou morte nos pacientes com SRAG durante o período do estudo.....	47
Tabela 7	– Óbitos dos registros de síndrome respiratória aguda grave na Região Norte do Brasil de 2013 a 2018.....	47
Tabela 8	– Características da população Idosa com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), idade, sexo, raça e escolaridade na Região Norte do Brasil no período de 2013 a 2018.....	49
Tabela 9	– Sinais e Sintomas apresentados pela população >60 anos, com Síndrome Respiratória Aguda Grave.....	50
Tabela 10	– Razões de chances para características de 1.079 idosos que tiveram SRAG e risco de óbito no Norte do Brasil, no	

período de 2013 a  
2018..... 52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
NUVEM	Núcleo de Vigilância Epidemiológica
OMS	Organização Mundial da Saúde
RNA	ácido ribonucleico
SESA	Secretaria de Saúde do Estado do Ceará
SG	Síndrome gripal
SINAN	Sistema de Informação de agravos de Notificação
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
WH	World Health Organization
PAHO	Organização Pan-Americana da Saúde
VRS	Vírus Sincicial Respiratório
HPIV1	Vírus Parainfluenza 1
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
N	Neuraminidase
H	Hemaglutinina
PB	Proteína de polymerase
M1	Proteína Matriz
NEP	Proteína de exportação nuclear

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1 Histórico de Síndrome Respiratória Aguda Grave</b> .....	<b>13</b>
<b>1.2 Epidemiologia de Síndrome Respiratória Aguda Grave.</b> .....	<b>15</b>
<b>1.3 Etiologia do Síndrome Respiratória Aguda Grave</b> .....	<b>16</b>
<b>1.3.1 Vírus Influenza</b> .....	<b>17</b>
<b>1.2.1 Influenza tipo A</b> .....	<b>19</b>
<b>1.2.2 Influenza tipo B</b> .....	<b>22</b>
<b>1.2.3 Influenza tipo C</b> .....	<b>22</b>
<b>1.4 Vírus sincicial respiratório (VSR)</b> .....	<b>23</b>
<b>1.5 Vírus Parainfluenza</b> .....	<b>24</b>
<b>1.3.4 Replicação viral</b> .....	<b>26</b>
<b>1.5 Características clínicas</b> .....	<b>26</b>
<b>1.6 Imunização</b> .....	<b>27</b>
<b>1.7 Tratamento Farmacológico na Influenza</b> .....	<b>29</b>
<b>1.8 Vigilância e monitoramento</b> .....	<b>30</b>
<b>1.10 Vigilância Síndrome Respiratória Aguda Grave.</b> .....	<b>33</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>34</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>35</b>
<b>3.1 GERAL</b> .....	<b>35</b>
<b>3.2 ESPECÍFICOS</b> .....	<b>35</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>36</b>
<b>4.1 Aprovação ética do estudo</b> .....	<b>36</b>
<b>4.2 Desenho do estudo</b> .....	<b>36</b>
<b>4.3 Localização, População e período do estudo</b> .....	<b>36</b>
<b>4.4 Dados epidemiológicos e comorbidade na ficha SINAN</b> .....	<b>37</b>
<b>4.5 Critérios de inclusão</b> .....	<b>37</b>
<b>4.6 Critérios de exclusão</b> .....	<b>38</b>
<b>4.7 Análise estatística</b> .....	<b>38</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>38</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>49</b>
<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>52</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>67</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias estão entre as mais importantes causas de morbimortalidade no mundo e acometem indivíduos de ambos os sexos e de diferentes idades (WHO, 2018). A sua alta incidência tem relevante impacto nos óbitos, como também na sobrecarga do sistema de saúde e absenteísmo no trabalho e na escola.

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) ocorre como uma complicação das infecções respiratórias 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 vulnerável, como crianças, idosos ou gestantes, a infecção pode levar a complicações graves, como pneumonia e óbito (WHO, 2020).

A SRAG apresenta associação com desfechos graves como aumento do risco de internação hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e óbito (COLEMAN et al., 2018). Alguns fatores estão associados com estas complicações, como indivíduos portadores de doenças crônicas, extremos de idade, certos tipos de vírus, ausência de vacinação prévia, uso de medicamentos antivirais após 72 horas do início dos sintomas, sendo características que devem ser investigadas (RIVEIRO et al., 2009; REN et al., 2009).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) monitora doenças com potencial de disseminação entre países, incluindo infecções que possam resultar em SRAG. Dentre os principais agentes etiológicos que resultam em SRAG, estão os vírus (influenza A, dengue, vírus sincicial respiratório, adenovírus, hantavírus e coronavírus), e outros agentes (pneumococos, outras bactérias como *Legionella sp.*, *leptospira sp* etc.), (PAHO, 2009). No entanto, os agentes infecciosos prioritários para investigação etiológica são os vírus influenza e vírus sincicial respiratório (Brasil, 2019).

### 1.1 Histórico de Síndrome Respiratória Aguda Grave

A síndrome respiratória aguda grave (SRAG) foi descrita pela primeira vez por Ashbaugh *et al*, em 1967, como uma síndrome de dificuldade respiratória aguda em adultos, semelhante ao desconforto respiratório em lactentes. Os



autores particularizaram o relato clínico de 12 pacientes tratados em Denver, uma cidade de Colorado (Estados Unidos), por insuficiência respiratória que não respondia às modalidades terapêuticas usuais de apoio e suporte. Os pacientes apresentavam um início agudo de taquipnéia, hipoxemia, infiltração panlobular na radiografia de tórax e perda de complacência pulmonar

A SRAG ocorre em vários cenários clínicos com lesões pulmonares diretas ou indiretas (pneumonia aguda ou pneumonite, aspiração de conteúdo gástrico, quase afogamento, pancreatite aguda, sepse, transfusões maciças de emergência, exposição ambiental à toxina, trauma múltiplo grave, ou lesões extensas de tecido ou destruição durante grandes intervenções cirúrgicas, cirurgia cardíaca com extra corporea). A taxa de mortalidade por SRAG permanece alta, está entre 45% e 92%, e com os avanços das medidas terapêuticas e preventivas os resultados melhoraram ao longo da última década (ZILBERBERG et al., 1998).

O termo SRAG tem sido usado pelas autoridades da saúde pública, especialmente depois de 1997, quando o mundo se deparava com o surgimento de uma nova pandemia de gripe causada pela transmissão de um vírus influenza altamente patogênico (H5N1/97) de frangos para humanos em Hong Kong.

Em meados de março de 2003, a atenção mundial foi atraída para casos de doença respiratória rapidamente progressiva na China (província de Guagdong), Hong Kong, Vietnã, Cingapura e Canadá. Ela foi denominada SRAG pela OMS, e a atenção foi focada no rastreamento dos casos, determinação das causas, realização de exame laboratorial específico para diagnóstico, avaliação de tratamentos e testagem de estratégias de controle de infecção para evitar uma maior disseminação. A OMS vem liderando estes esforços em colaboração com o centros de controle e prevenção de doenças (CDC) dos Estados Unidos e autoridades de saúde de vários países, incluindo Canadá, China, Alemanha, Hong Kong, Cingapura, Taiwan, Tailândia e Holanda (THOMAS, 2004).

Desde então, qualquer suspeita de SRAG caracterizada por febre alta mesmo que referida pelo paciente o familiares, tosse e dispneia, acompanhada dos sinais e sintomas como aumento da frequência respiratória (de acordo com idade), e hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente; e em crianças, além dos sintomas já descritos, observa-se também os batimentos de

asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência (BRASIL, 2010).

Historicamente, um dos primeiros relatos de epidemias de inverno ocasionadas por infecções respiratórias pode ser encontrado no "Livro de Epidemias", um registro grego antigo escrito por Hipócrates por volta de 400 anos antes da Era Comum (PAPPAS et al., 2008).

## **1.2 Epidemiologia de Síndrome Respiratória Aguda Grave.**

Para entender a epidemiologia de SRAG se faz necessário conhecer os agentes etiológicos responsáveis como vírus da influenza, vírus sincicial respiratório e vírus da parainfluenza.

Anualmente, em todo o mundo, estima-se que ocorram 1 bilhão de casos de influenza, dos quais 3 a 5 milhões são casos de SRAG e entre 290.000 e 650.000 óbitos relacionados à influenza (WHO, 2019).

Nas Américas, uma estimativa de 40.880 a 160.270 mortes estão associadas à influenza sazonal (IC 95%: 41.007–71.710) e 772.000 hospitalizações (IC 95%: 716.000–829.000) ocorrem anualmente, (PALEKAR et al., 2019; GENTIL et al., 2019). Destas, aproximadamente 36.500 de óbitos de são causadas por doenças respiratórias e mais de 400.000 hospitalizações ocorrem especificamente na América Latina e Caribe. Em grande parte da América Latina, a mortalidade por doenças respiratórias diminuiu gradualmente entre 1998 e 2008, (FREITAS, 2013), aumentando novamente após a pandemia de influenza A (H1N1) de 2009.

No Brasil, a vigilância epidemiológica da influenza é composta pela vigilância sentinela de Síndrome Gripal (SG) e de SRAG em pacientes hospitalizados. Até a semana epidemiológica 49 de 2019, foram notificados 4.939 óbitos por SRAG, correspondendo a 12,6% (4.939/39.190) do total de casos de SG. Do total de óbitos notificados, 22,5% (1.109/4.939) foram confirmados para vírus influenza, onde 71,0% (787/1.109) foram decorrentes de influenza A (H1N1pdm09); 11,0% (122/1.109) do vírus influenza A não subtipado; 7,3% (81/1.109) por influenza B e 10,7% (119/1.109) influenza A (H3N2). O coeficiente de mortalidade por influenza no Brasil está em 0,5/100.000 habitantes (BRASIL, 2019).

Cada ano, há aproximadamente 160 mil mortes causadas por VSR no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, onde o acesso aos cuidados de apoio à saúde é limitado (COSTELLO et al., 2012).

Os óbitos por VSR nos países em desenvolvimento são mais frequentes, cerca de 2,1% de todos os casos de infecção aguda do trato respiratório inferior grave em menores de 1 ano evoluem para óbitos, e este percentual continua frequente em idades posteriores (NAIR et al., 2013). Tornando o VSR um patógeno cada vez mais reconhecido em adultos, idosos, imunocomprometidos, e até mesmo em adultos previamente hígidos (FALSEY et al., 2005; LUCHSINGER et al., 2012).

As infecções pelo vírus da parainfluenza ocorrem em todo o mundo com variações sazonais nas taxas de infecção sorotipo específicas que são determinadas por região (FRY et al., 2006). Padrões sazonais de infecção observados no hemisfério norte estão ausentes nas regiões tropicais e subtropicais, com pouca variação nas taxas de infecção ao longo do ano. (CHEW et al., 1998).

Nos Estados Unidos, o vírus parainfluenza tipo 1 (HPIV1) normalmente causa surtos bienais em anos ímpares durante o outono e pode ser responsável por 50% dos casos de crupe nos Estados Unidos durante as estações epidêmicas (HENRICKSON, 2003). Os Vírus parainfluenzas também causam doenças graves, inclusive pneumonia e óbito em transplantados, bem como infecções nosocomiais e infecções semelhantemente ao VSR e ao vírus da gripe (HASMAN et al., 2009). Pouco se sabe sobre a epidemia e carga de doença de parainfluenza na população pediátrica na América Latina e no Brasil (PECCHINI et al., 2015).

Na região Norte do Brasil na semana epidemiológica 52 de 2019 foram notificados 3.572 casos de SG, o que corresponde a 8,8% (3572/40.294) do total dos casos no registro nacional. A vigilância sentinela registrou 298 casos diagnosticados com influenza na Região Norte na semana 52 de 2019 (BRASIL, 2019).

### **1.3 Etiologia do Síndrome Respiratória Aguda Grave**

A Síndrome Gripal é um quadro respiratório infeccioso contagioso causada por vírus influenza e outros agentes etiológicos que infectam vias

aéreas superiores e inferiores. Estes podem causar doenças leves e autolimitadas a quadros mais graves, podendo ocasionalmente levar à morte devido a complicações, como pneumonia (REED et al., 2015).

Dentre suas formas de agravamento tem-se a SRAG, onde 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 (SpO<sub>2</sub>) < 95% em ar ambiente (CDC, 2020)

Quando as infecções respiratórias complicam com pneumonias, passam a ser causa importante de morte nos extremos de idade (menor de 1 ano de vida e mais de 60 anos) e nos indivíduos imunocomprometidos.

Apesar de causadas por diversos microrganismos como vírus, bactérias e fungos (CHRISTENSEN et al., 2009), os vírus são os agentes etiológicos predominantes e incluem vírus sincicial respiratório, vírus influenza, vírus parainfluenza, metapneumovírus, rinovírus, enterovírus e SARS-CoV-2 (HODINKA et al., 2016), esse último é o agente causal da Covid-19.

### **1.3.1 Vírus Influenza**

No princípio do século passado, a humanidade foi surpreendida com a pandemia da gripe espanhola, uma doença respiratória que afetou todas as idades causando grandes estragos na vida cotidiana e sobrecarga no sistema de saúde daquela época. Porém, a gripe espanhola não foi o primeiro relato da presença do vírus da influenza no mundo. Hipócrates descreveu a primeira epidemia conhecida de influenza em 412 a.C., e numerosas epidemias ocorreram na Idade Média (MURPHY; WEBSTER 1996).

Cabe destacar que a palavra influenza foi utilizada por Gagliarde, significando “influência”, desastres do céu. Naquele tempo, os antigos romanos acreditavam que havia uma relação estreita com desastres e fenômenos astronômicos, e numerosas crenças de natureza semelhante foram encontradas na literatura chinesa (CHENG et al., 2007). Historiadores acreditam que 12 epidemias já ocorreram nos últimos 400 anos e 11 delas poderiam ter sua origem na China (POTTER, 1998). A gravidade das infecções pandêmicas e epidêmicas causadas pelo vírus da influenza no passado fez com que o vírus da influenza

se tornasse o mais estudado no mundo antes da emergência do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

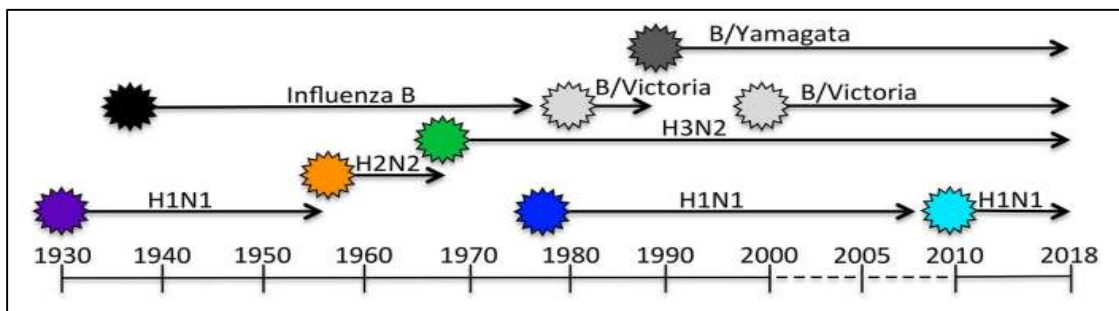
A primeira grande epidemia realmente bem relatada ocorreu em 1889, onde relatos dessa época apontam a Rússia Central como o país onde foi iniciada a pandemia, e se espalhou por todo o Leste da Europa atingindo a América no início de 1890. Em meados daquele ano, a doença atingiu todos os confins da Terra tornando-se uma pandemia que levou a morte de 300 mil a 1,5 milhões de pessoas, vítimas de pneumonia na grande maioria dos casos (POTTER, 1998).

O vírus da influenza foi isolado em 1891 por Pfeiffer após investigações em seu intuito de isolar o microrganismo responsável pela gripe. Foi isolado então uma bactéria que foi denominada bacillus influenzae, protocolando esta como agente etiológico da gripe. O vírus da influenza só foi relacionado como agente etiológico da gripe em 1933 por Wilson Smith, Christopher Andrewes e Patrick Laidlow do Instituto Nacional para Pesquisa Médicas em Londres (KUSZEWSKY; BRYDAK, 2000).

A maior pandemia na história registrada até o momento ocorreu em 1918, quando, durante três ondas de influenza ceifou cerca de 20 milhões de vidas em todo o mundo (CROSBY, 1976). No século XX, foram registradas outras duas grandes pandemias, pelo vírus H2 - Influenza Asiática - em 1957 e em 1968 a Influenza de Hong Kong, pelo vírus H3, porém em proporções e gravidade inferiores aos da epidemia de 1918. (CARNEIRO et al., 2010). Com as preocupações que deixou a gripe de 1918, muitos estudos visavam ter um discernimento do vírus, mas a compreensão moderna da influenza só foi introduzida com o isolamento por Smith quando identificou o vírus da influenza A em furões em 1933 (SMITH et al., 1933).

O vírus da influenza B foi isolado por Francis em 1939 (FRANCIS, 1940) e o vírus da influenza C por Taylor em 1950 (TAYLOR, 1951). A descoberta por Burnet em 1936 de que o vírus da influenza poderia ser cultivado em ovos embrionados de galinha permitiu extensos estudos das propriedades do vírus e o desenvolvimento de vacinas inativadas (BURNET, 1936). O fenômeno da hemaglutinação, descoberto por Hirst em 1941, levou a produção de métodos simples e baratos para a quantificação do vírus e dos anticorpos específicos (HIRST, 1941).

**Figura 1**-Duração da circulação de diferentes subtipos da influenza de 1930 a 2018.



Fonte: Sean A. Nelson and Andrea J. Sant 2019.

### 1.3.1.1 Os tipos do vírus da influenza

Existem 3 tipos de vírus influenza: A, B e C. Eles pertencem à família Orthomyxoviridae; contém um genoma RNA segmentado e fita simples (ICVT, 2015). Infecção viral pelo vírus influenza que seja do tipo A ou B afeta principalmente vias aéreas superiores e raramente os pulmões.

Os vírus da influenza são divididos em subtipos de acordo com as diferenças de suas glicoproteínas de superfície, denominadas hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). Existem 15 tipos de hemaglutinina e 9 tipos de neuraminidase identificadas em diferentes espécies animais. São conhecidas três hemaglutininas (H1, H2 e H3) e duas neuraminidasas (N1 e N2) presentes nos vírus influenza do tipo A capazes de infectar seres humanos (COSTA et al., 2016).

### 1.2.1 Influenza tipo A

Uma particularidade dos vírus influenza A é a natureza segmentada de seu genoma, que é composto por oito moléculas de RNA de fita simples e polaridade negativa.

Cada segmento genômico codifica uma proteína principal: as três subunidades de polimerase PB2, PB1 e PA; a nucleoproteína (NP) associada a cada um dos segmentos de RNA; as duas glicoproteínas do envelope hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA); a proteína da matriz M1; e a proteína multifuncional não estrutural NS1 (ALAN et al., 2001). Além disso, vários segmentos codificam uma ou mais proteínas suplementares por meio de

mecanismos de *splicing* alternativo (segmentos PB2, MP / M, NS), iniciação de tradução alternativa (segmentos PB1, PA) ou *frame-shift* ribossomal (segmento PA) (YAMAYOSHI et al., 2017). As duas glicoproteínas no envelope viral, HA e NA, são usadas para definir subtipos entre os vírus influenza A (TONG et al., 2013).

Ao longo dos anos grandes mudanças antigênicas, vêm sendo observadas no vírus influenza A, com mudanças mais radicais no antígeno do HA e /ou NA causando disseminação de doenças ou até mesmo pandemias. Essas principais alterações resultam em vírus para as quais a população tem pouca, ou nenhuma imunidade, portanto, é altamente suscetível. (EMONET et al., 2010). Este fator vem preocupando especialistas pela capacidade de mutação do vírus influenza A podendo assim causar grandes epidemias com grande repercussão social e econômicas (BRASIL, 2009).

A influenza tipo A é o mais prevalente dentre os tipos de influenza, têm uma labilidade de variação antigênica rápida que favorece o aumento da quantidade de indivíduos susceptíveis na população (BRASIL, 2009). A influenza tipo A tem como reservatórios naturais o ser humano e várias espécies de animais, principalmente aves selvagens, suínos, patos, galinhas, perus, cavalos, baleias e focas. Vários estudos têm mostrado que o vírus da influenza tipo A / H5N1 infectou aves em mais de 50 países em três continentes (BRASIL, 2009). Casos em humanos causados por esta cepa mostraram alta letalidade, cerca de 60%. Diante desse fato, no mundo a vigilância epidemiológica é indispensável para detectar novas cepas do vírus à medida que aparecem, por meio da vigilância sentinela de doenças semelhantes à influenza e de casos clínicos atípicos e manifestações de síndromes de infecção respiratória aguda grave (WHO, 2007).

Os subtipos que representa um perigo para os seres humanos são constituídos por H1, H2, H3 e N1, N2; para as aves por H16 e N9. As combinações possíveis de importância de interesse médica são H1N1, H2N2 e H3N2. Os subtipos H1N1 foi causador da pandemia de 2009 e representa a etiologia mais comum da gripe no ser humano (PALESE et al., 2007).

Na estrutura do vírus podemos observar um envelope formado em uma dupla camada fosfolipídica, originária da célula hospedeira, estando associado pela camada interna à proteína M1 que lhe confere rigidez. O

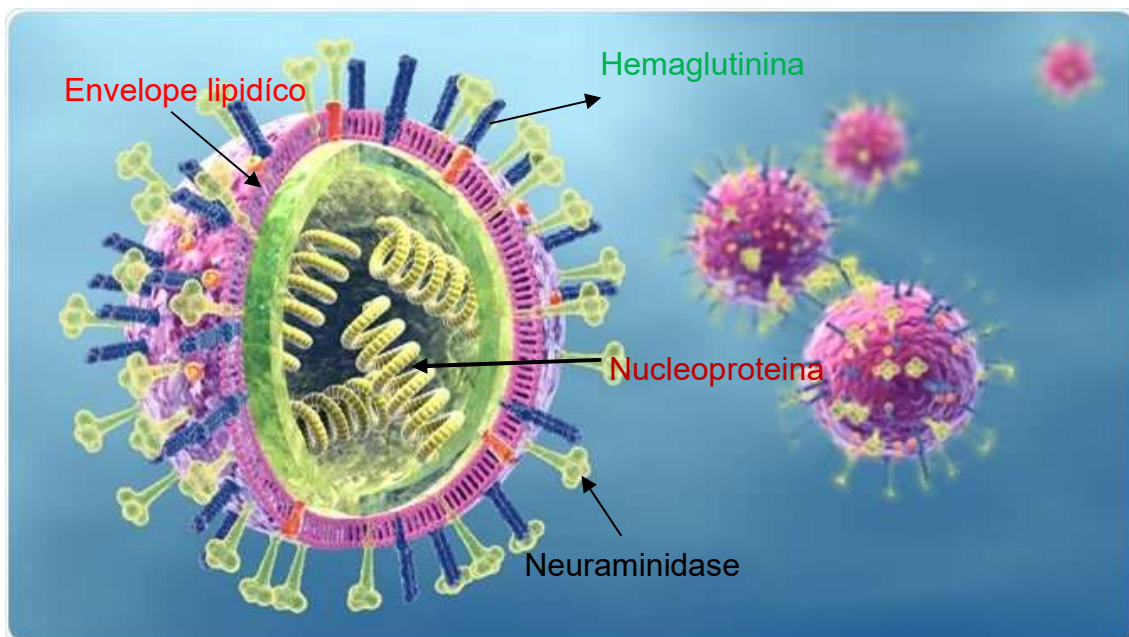
envelope apresenta a proteína transmembrana M2 para os vírus tipo A, NB para o tipo B e CM2 para o tipo C, todas apresentando um papel de bomba de prótons. A proteína de exportação nuclear (NEP) (antigamente denominada NS2) está associada à proteína M1, mediando a exportação das RNPs para o núcleo da célula infectadas, inibe a ativação de proteínas ativadas por interferon e regula a expressão de mensageiros celulares e virais por diversos mecanismos (HAYDEN; PALESE, 1997).

As glicoproteínas transmembranas HA e NA formam espículas que se projetam para fora da partícula viral em número de 400 a 500 e são encontradas exclusivamente nos vírus dos tipos A e B (JONG et al., 2000). Estas estruturas possuem os principais epítomos para anticorpos neutralizantes. A HA é composta por três cadeias polipeptídicas unidas de maneira não-covalente.

A infecciosidade viral se manifesta após a clivagem do precursor HA0 em duas subunidades HA1 e HA2. A glicoproteína A tem a função de reconhecer e se ligar ao receptor de natureza siálica na superfície da célula infectada (HA1), favorecendo assim a fusão do envelope do vírus com a célula (HA2). A NA dos vírus dos tipos A e B possuem a estrutura tetramétrica. A NA promove a clivagem da ligação HA-ácido siálico a fim de promover a liberação dos vírus recém-formados e permitir sua disseminação. Para os vírus do tipo C existe apenas um tipo de espícula, a hemaglutinina esterase (HEF) que executa as duas funções. A proteína HE0 é clivada em HE1 e HE2 para ser ativada (BEBY-DEFAUX et al., 2003). O modelo do vírus tipo A pode ser visto na figura 2.



Figura 2 - Representação esquemática do vírus influenza



Fonte [http: https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1904246116](https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1904246116).

### 1.2.2 Influenza tipo B

O vírus influenza B foi isolado em 1939 por Francis e o vírus influenza C por Taylor em 1950 (FRANCIS 1940; TAYLOR 1951). Embora os vírus influenza B tenham uma estrutura semelhante aos vírus influenza A, eles não exibem o mesmo tipo de variação antigênica e genética no HA e NA e, portanto, não têm subtipos (WHO, 2018). No entanto, desde 2001, duas linhagens antigênicas distintas de vírus influenza B, chamadas de linhagem “Victoria” e linhagem “Yamagata”, co-circularam em humanos (XU et al., 2004). A recombinação entre as duas linhagens ainda é possível por mudanças antigênicas e mesmo infrequente também se relata *Drifts* antigênicos que acontecem mais lentamente do que no vírus de influenza A (PAHO, 2003).

### 1.2.3 Influenza tipo C

Os vírus da influenza C têm sido responsáveis de casos clínicos benignos de influenza em todo o mundo, e poucos surtos foram observados em crianças e adultos (KATAGIRI et al., 1983). É menos frequente e geralmente

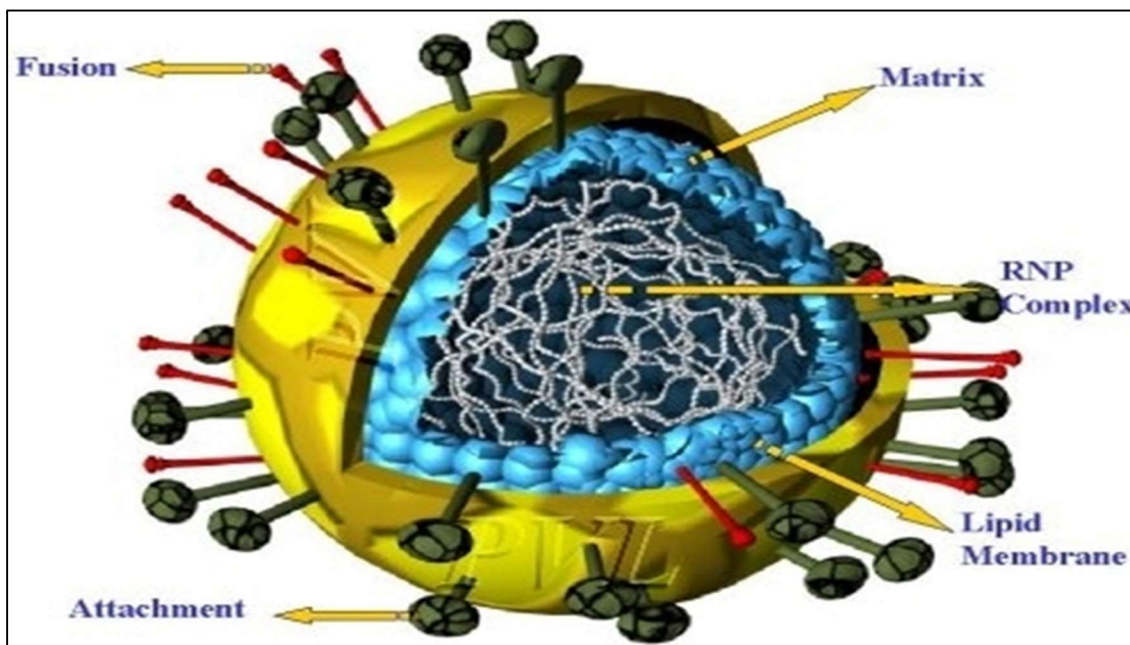
causa infecções leves, apresentando implicações menos significativa à saúde pública, não estando relacionado com epidemias.

Uma incidência relacionada à idade de anticorpos provavelmente devido a infecções múltiplas foi detectada por vários autores em seus estudos de prevalência humana de anticorpos induzidos por infecções pelo vírus C da influenza. (MELLES et al., 1982; KATAGIRI et al., 1983).3178X 1229818

#### 1.4 Vírus sincicial respiratório (VSR)

O VSR é um membro da família Paramyxoviridae, subfamília Paramyxovirinae gênero Pneumovirus. O virion possui simetria helicoidal, com diâmetro variando entre 150 a 300 nm e seu genoma viral é composta por uma fita simples de RNA não segmentado de polaridade negativa (ALBUQUERQUE, 2008). Observa na Figura 3 onde podemos contemplar a estrutura do vírus.

**Figura 3** – Modelo Representativo do vírus sincicial respiratório.



Fonte: <https://micro.magnet.fsu.edu/cells/viruses/influenzavirus.html>

No mundo, as infecções pelo VSR ocupam um lugar de destaque no universo das infecções respiratória principalmente em crianças menores de dois

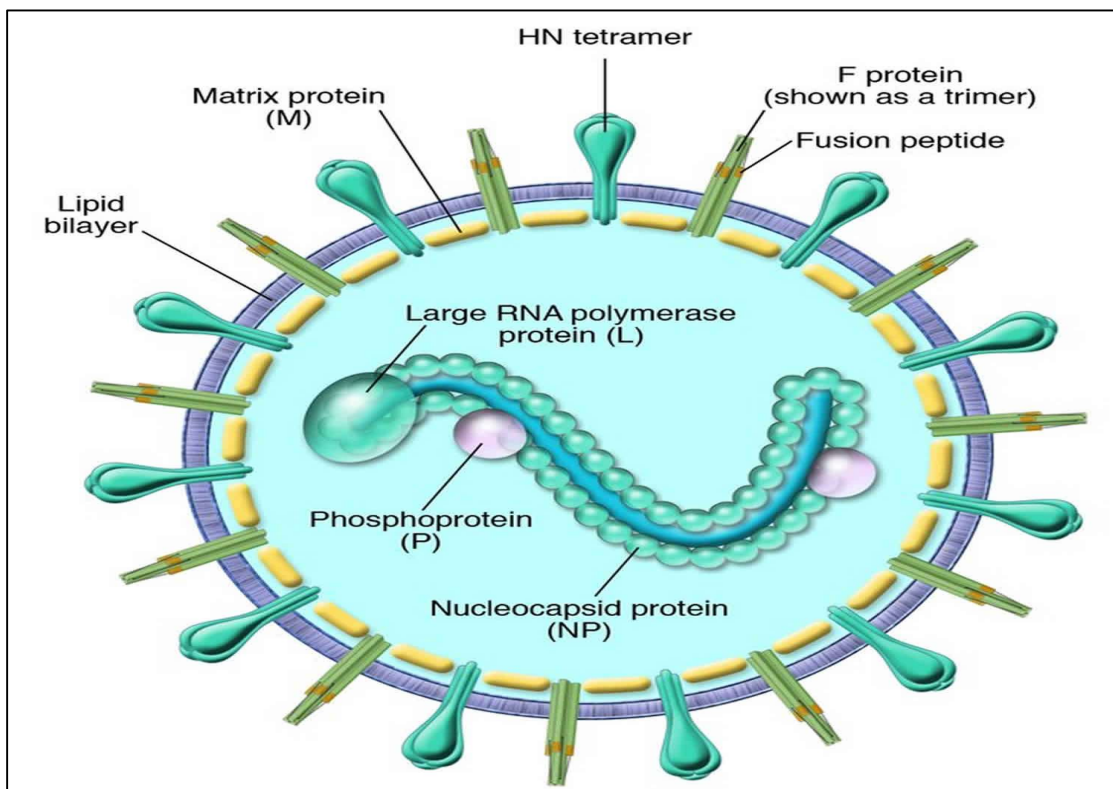
anos de idade (MOURA et al., 2006). O VSR está associado ao aumento de atendimentos em emergências hospitalares devido a infecção em vias aéreas inferiores e superiores. Também, o VRS é considerado o agente viral, mais frequente do trato respiratório inferior em crianças menores de 5 anos e lactentes causando bronquiolite e pneumonia, associado a significativos índices de morbidade e mortalidade (COSTA et al., 2006).

### **1.5 Vírus Parainfluenza**

O vírus parainfluenza causa um espectro de doenças respiratórias tanto em vias aéreas superiores como na via aérea inferior. A maioria das crianças menores de dois anos são infectadas pelo tipo 3 enquanto os tipos 1 e 2 infectam geralmente crianças com até cinco anos (WHO, 2009).

Os vírus da parainfluenza humana (VPHs) representam uma proporção significativa da doença respiratória aguda viral em crianças, são a segunda causa mais comum de infecções do trato respiratório superior e inferior, logo depois do vírus sincicial respiratório humano (VSR) (PECCHINI et al., 2015). O parainfluenza humana 1(PIV1) e 2 são as principais causas de crupe em crianças entre seis e 48 meses; o parainfluenza humana 3 (PIV3) e, em menor grau, o PIV1 são associados com mais frequência à bronquiolite e pneumonia em crianças com menos de um ano. Podemos observar o vírus parainfluenza na figura 4 com suas proteínas.

**Figura 4** - Modelo Representativo vírus parainfluenza.



Fonte: <http://www.jci.org/articles/view/25669/figure>

Os vírus da parainfluenza ligam-se e replicam-se nas células epiteliais ciliadas do trato respiratório superior e inferior (MOSCONA, 2005; ISON, 2015; HEILMAN, 1990; HUBERMAN, 1995; SCHOMACKER, 1997). A infecção começa no nariz e orofaringe e depois se espalha para as vias aéreas inferiores com pico de replicação 2 a 5 dias após a infecção inicial (CASTLEMAN et al., 1991). A extensão da infecção correlaciona-se com a localização, ou seja, os sintomas do resfriado estão associados à infecção nas vias aéreas superiores, a infecção da laringe e da traqueia resulta em crupe e bronquiolite, e a pneumonia ocorre com replicação nas vias aéreas distais (CASTLEMAN et al., 1987; WELLIVER et al., 1986). Uma vez que as células epiteliais das pequenas vias aéreas são infectadas, os infiltrados inflamatórios se desenvolvem e acredita-se que a resposta imune do hospedeiro contribui para a patogênese da doença (WELLIVER et al., 1982; PORTER et al. 1991). O vírus parainfluenza pode ser observado na Figura 5.

Depois das infecções pelo VSR, o parainfluenza que seja tipo 1, 2 e 3 é o segundo maior causador de doenças respiratórias em crianças (KUSEL et

al., 2006), sendo o tipo de 3 associado a SRAG e facilmente encontrado em crianças menores de um ano de idade (MOURA et al., 2003).

#### **1.3.4 Replicação viral**

Quando os vírus respiratórios entram em contato com o hospedeiro susceptível, especialmente através de tosse ou espirros das pessoas infectadas, essas últimas emitem as gotículas carregadas do vírus. Algumas vezes, as pessoas podem se infectar tocando objetos pessoais que estão contaminados com os vírus da influenza e depois tocando sua boca ou o nariz.

As principais etapas para que um vírus consiga ultrapassar esta barreira fisiológica e produzir uma infecção viral dentro da célula hospedeira, são a ligação/adsorção do vírus à célula, penetração ou entrada do vírus na célula, *uncoating*, transcrição do genoma viral em mRNA, tradução de mRNA viral em proteínas virais, montagem do genoma do vírus e liberação dos vírus de dentro da célula (CARTER; SAUNDERS, 2007).

Os receptores primários dos vírus influenza no organismo humano estão localizados nas células epiteliais do trato respiratório superior e inferior (PALESE; SHAW, 2007). O trato respiratório superior humano é revestido predominantemente por células contendo ácido N-acetil neuramínico com ligações do tipo  $\alpha 2,6$ , enquanto as células do trato respiratório inferior predominam  $\alpha 2,3$  resíduos que tanto a HA quanto, a NA do vírus influenza possuem alta afinidade (GAMBLIN; SKEHEL, 2010). O processo replicativo viral se inicia com o reconhecimento dos resíduos de AS pela HA viral, o que permite o desencadeamento de diferentes etapas até a liberação da partícula viral recém-formada (BLACK et al., 2002).

### **1.5 Características clínicas**

Alguns sintomas sistêmicos como calafrios, dores musculares ou fadiga e febre acompanhada de manifestações respiratórias auxiliam na diferenciação da influenza de outras infecções respiratórias, como por exemplo, o resfriado comum. Infelizmente estes sintomas não são suficientes para fazer

um diagnóstico totalmente seguro sem confirmação de testes de laboratório. A gravidade da doença durante as epidemias e pandemias de influenza pode variar bastante, causando desde quadros de rinofaringite leve até pneumonia viral com complicações fatais. Entretanto, ter informações sobre a circulação do vírus influenza na comunidade pode aumentar a especificidade do diagnóstico clínico (COX et al., 1998; COX et al., 1999; CDC, 2001).

Os quadros clínicos geralmente são similares nas infecções causadas pelos vírus influenza A dos subtipos H1N1, H2N2 e H3N2 e pelos vírus do tipo B. Entretanto, as infecções graves com necessidade de internação ou complicações fatais têm uma frequência significativamente maior nas infecções causadas pelo vírus influenza A em comparação com as causadas pelo vírus influenza B (LUI et al., 1987; SIMONSEN et al., 1997; NICHOLSON, 1998). Os sintomas mais frequentes da gripe são caracterizados por febre, calafrios, cefaleia, tosse seca, dor de garganta, congestão nasal ou coriza, mialgia, anorexia e fadiga. A febre normalmente varia entre 38 e 40 °C com duração de 1 a 3 dias e pico nas primeiras 24 horas.

Em alguns casos, principalmente nos indivíduos com fatores ou condições de risco, a SG evolui para um quadro de SRAG, resultando em hospitalização, em qualquer faixa etária. Os sintomas apresentados são quadro dispneico ou sinais de gravidade, tais como: saturação de SpO<sub>2</sub> <95% em ar ambiente; sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade; piora nas condições clínicas de doença de base; hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente (BRASIL, 2017), ou indivíduo que evoluiu ao óbito por SRAG independente de internação (BRASIL, 2019).

## **1.6 Imunização**

O mundo enfrentou em 2009 uma pandemia de influenza A (H1N1) que teve início no México obrigando a OMS a declarar situação de pandemia (BRASIL, 2009). Na presença de uma nova cepa emergente era necessária uma vacina capaz de garantir uma proteção vacinal contra a mesma ainda em 2009. Em 2010, a OMS anunciou a fase pós-pandêmica, a partir da qual deveriam ser

intensificadas e monitoradas as ações preventivas, especialmente em relação aos grupos mais vulneráveis, como crianças, idosos, pessoas imunodeprimidas, cardiopatas e pneumopatas, uma vez que o vírus A (H1N1) apresenta maior potencial para causar morbidades e mortalidade em tais grupos (CARMO, 2009).

A organização mundial da saúde indica a vacinação como estratégia preventiva primordial para redução de infecções, hospitalizações e óbitos (BRASIL, 2011). A partir de 2011, a imunização contra Influenza A (H1N1) passou a compor o calendário nacional de vacinação, sob a forma de imunobiológico trivalente (associado a dois outros subtipos virais), e as pessoas com idade igual ou superior a 60 anos permaneceram como um dos grupos-alvo (CARMO, 2009). Com base nas recomendações da Organização Mundial da Saúde e do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), as vacinas contra influenza são modificadas anualmente de modo a incluir as cepas mais prevalentes (em geral, 2 cepas da influenza A e 1 ou 2 cepas da influenza B). Às vezes, vacinas ligeiramente diferentes são usadas nos hemisférios Norte e Sul (MARGOT, 2019).

Trata-se de vacina inativada, portanto, não tem como causar a doença. Sua formulação contém proteínas de diferentes cepas do vírus influenza definidas ano a ano conforme orientação da OMS, que realiza a vigilância nos hemisférios Norte e Sul. As cepas vacinais são cultivadas em ovos embrionados de galinha e, por isso, as vacinas contêm traços de proteínas do ovo. Existe vacina trivalente, contra influenza de 2016, que protege contra H1N1, H3N2 que são duas cepas de vírus A e uma cepa de vírus B, e vacina quadrivalente, que além de proteger contra o H1N1, o H3N2 e a influenza B também protege contra uma segunda cepa da influenza B. com duas cepas de vírus A e duas cepas de vírus B (BRENDA, 2021). Normalmente há uma menor indução dos níveis de anticorpos em idosos e portadores de doenças crônicas. Mesmo assim a vacina oferece proteção satisfatória contra complicações e hospitalizações em um patamar entre 30% e 70% (NICHOLSON et al., 1998).

No período pós-pandêmico, com a existência de um imunobiológico eficaz, emergiu a necessidade de estudos sobre aspectos inerentes à adesão a vacinação. No tocante a grupos específicos, particularmente os idosos, a investigação de aspectos pessoais e comportamentais mostrou-se especialmente relevante, pois tais indivíduos encontram-se em uma fase da vida

de grande vulnerabilidade (MARIN, 2012). Além disso, neste grupo tais fatores traduzem ações, atitudes e crenças que podem interferir na adesão e na manutenção de ações voltadas à prevenção de agravos e à promoção da saúde (VICTOR, 2009).

O calendário vacinal estabelecido pelo Ministério da Saúde está composto em 2 doses com intervalo mínimo de 3 semanas para as crianças de 6 meses a 2 anos de idade para crianças de 3 a 8 anos de idade. Crianças a partir de 9 anos de idade e adultos, dose única. (BRASIL, 2021). A proteção inicia-se 15 dias após a vacinação, sendo que a eficácia desta vai diminuindo com o tempo, sendo por isso necessário um reforço anual.

A vacinação encontra-se contraindicada nas seguintes situações: antecedentes de uma reação alérgica grave a uma dose anterior de vacina, reação anafilática a qualquer um dos componentes da vacina nomeadamente a proteína do ovo, antecedentes de síndrome de Guillain-Barré (SGB), doença febril moderada ou severa e crianças com menos de 6 meses (CDC, 2010).

## **1.7 Tratamento Farmacológico na Influenza**

Como podemos ver, não temos vacinas universais contra o vírus influenza, logo, os antivirais são importantes ferramentas de tratamento e profilaxia na mitigação da infecção em humanos (BRINDA, 2021).

Até no início dos anos 2000 tínhamos duas classes de medicamentos usados para tratar a gripe: adamantinas e inibidores da neuraminidase. As adamantinas são eficazes apenas contra o vírus influenza A, pois inibem a proteína M2, que não é codificada pelo vírus da influenza B. As adamantinas previnem o influxo de íons de hidrogênio e evitam que o vírus se desprenda. (TAKEDA et al., 2002). Existe muita resistência medicamentosa aos adamantinas por isso muitos países aprovaram apenas os inibidores da neuraminidase como classe medicamentos de escolha contra a gripe.

O zanamivir foi o primeiro inibidor de neuraminidase a ser descoberto e está disponível para administração por inalação oral em adultos e crianças com idade superior a sete anos. Este fármaco tem mostrado grande eficácia e apresenta baixos níveis de resistência, no entanto está contraindicado em



pessoas que sofrem de doenças respiratórias, uma vez que este pode provocar broncoespasmo (KAMALI et al., 2013; MICHIELS, 2013).

No Brasil, os medicamentos antivirais apresentam de 70% a 90% de efetividade na prevenção da influenza e constituem ferramenta adjuvante da vacinação. A quimioprofilaxia com antiviral não é recomendada se o período após a última exposição a uma pessoa com infecção pelo vírus for maior que 48 horas. A quimioprofilaxia é feita com Fosfato de oseltamivir e Zanamivir (Brasil 2017).

## 1.8 Vigilância e monitoramento

No Brasil existem três grandes institutos credenciados, junto à OMS, como NIC: o Laboratório de Virologia do Instituto Evandro Chagas, no Pará (IEC/PA); o Laboratório de Vírus Respiratórios do Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo (IAL/SP); e o Laboratório de Vírus Respiratório e Sarampo da Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro (Fiocruz/RJ). Os dois primeiros laboratórios são reconhecidos, pelo Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (Sislab), como referências regionais, e o último, como referência nacional para influenza no Brasil (BARROS et al., 2013). A rede foi ampliada com a adesão de LACENs de vários estados. Ainda assim, vigilância no Brasil apresenta alguns obstáculos, como abrangência ainda limitada das unidades sentinelas; a infraestrutura deficiente da rede de laboratórios, sobretudo no que diz respeito a caracterização completa do vírus identificados; a validação dos indicadores epidemiológicos; o aperfeiçoamento dos mecanismos de gerenciamento de dados e a produção e disseminação de informação sobre a gripe que hoje ainda é muito restrita (BRASIL, 2004). Estes laboratórios integram a Rede Nacional de Vigilância da Influenza, parte do Ministério da Saúde, visam a identificação de cepas nas regiões sul, sudeste, centro-oeste, norte e nordeste do Brasil (PAIVA et al., 2003).

O diagnóstico laboratorial pela pesquisa de vírus da influenza é um dos componentes da vigilância de influenza, a qual se baseia nas estratégias de vigilância sentinela de SG, SRAG em UTI e vigilância universal da SRAG. (BRASIL, 2019). Nas unidades de saúde sentinelas de SG preconiza-se a coleta de cinco amostras de *swabs* nasofaríngeos e orofaríngeos (SNF) e/ou

orofaringe, conforme a técnica de coleta, por semana epidemiológica (SE). Para as unidades de saúde sentinelas de SRAG, devem ser coletadas amostras de todos os casos de SRAG internados em UTI (BRASIL, 2019).

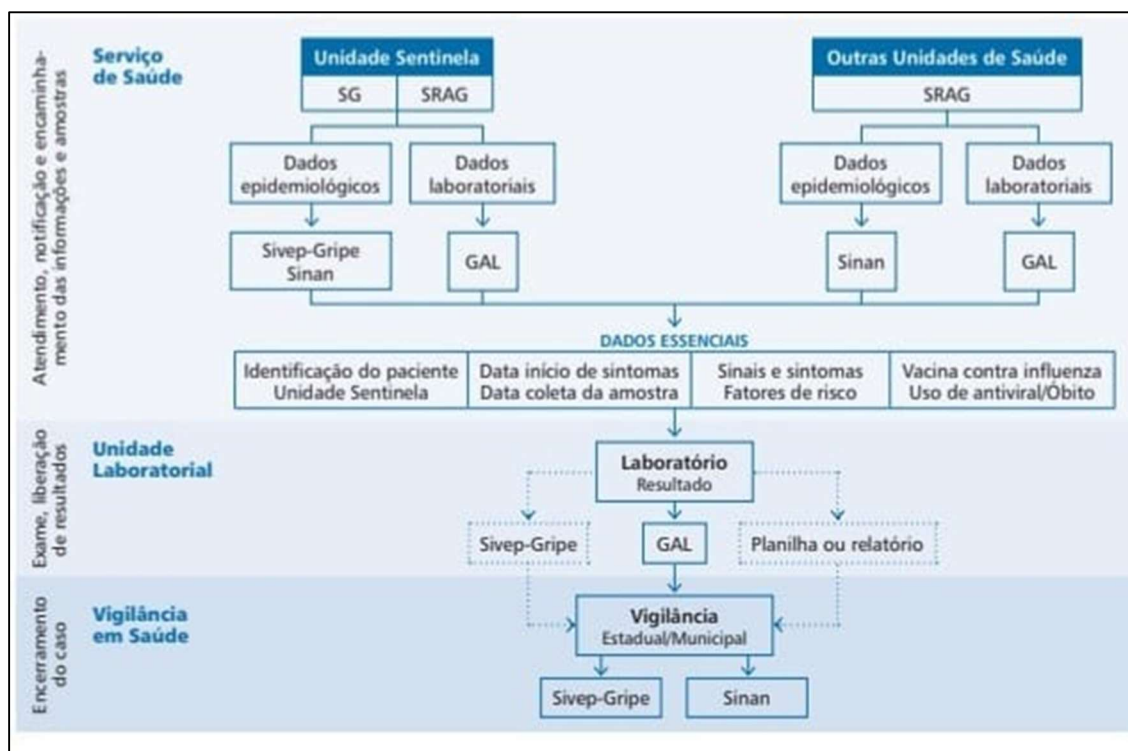
As amostras são processadas por biologia molecular, pela técnica de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) em tempo real (BRASIL, 2019). A amostra clínica preferencial é a secreção nasofaringe, também podem ser obtidos lavados de nasofaringe, orofaringe, traqueia e brônquios. Considerando a influenza sazonal, o período para coleta é preferencialmente entre o 3º e o 7º dia após o início dos primeiros sintomas. (FIORE, 2009). Nos casos de SRAG hospitalizado e óbito por SRAG a coleta deve ser realizada independente do dia de início dos sintomas, incluindo os casos em UTI. (BRASIL, 2019).

Nos laboratórios que ainda não realizam as técnicas moleculares, as amostras devem ser processadas pelo método da imunofluorescência indireta (IFI). Na técnica de IFI, utiliza-se um painel de soros que detecta, além das influências A e B, outros vírus respiratórios de interesse (vírus sincicial respiratório, parainfluenza 1, 2 e 3 e adenovírus). De forma complementar e para controle de qualidade, são utilizadas as técnicas de biologia molecular e isolamento viral. Os exames iniciais são realizados nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) e os complementares, como a caracterização antigênica e genética dos vírus isolados, além da análise de resistências aos antivirais, nos laboratórios de referência qualificados pela OMS. A caracterização complementar para influenza, das amostras enviadas pelos laboratórios de referência, é realizada no Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), o qual é a referência para as Américas como centro colaborador da OMS.

Junta-se à vigilância viral, um sistema mundial padronizado e em aprimoramento desde 1950 para acompanhar a influenza, com objetivos específicos: descrever a sazonalidade da influenza em cada país; sinalizar o início da estação de influenza; e estabelecer e monitorar as tendências de Síndrome Gripal (SG) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Essas informações são importantes por fornecerem dados sobre a carga da doença e o impacto da influenza em relação a outras doenças, auxiliar na identificação, monitoramento dos grupos de alto risco e das alterações anuais de gravidade e

definir prioridades para utilização dos recursos (WHO, 2013). Na Figura 5 se decribe as orientações do protocolo no atendimento dos pacientes com Síndrome Gripal.

**Figura 5** - Fluxograma da Vigilância na síndrome gripal.



Fonte: Ministério da saúde, 2016

### 1.9 Sistema de vigilância epidemiológica –SINAN

O Sistema de Informação de Agravos de Notificações (Sinan) foi implantado no Brasil em 1993 e cinco anos depois foi regulamentado em 1998, tornando-se obrigatória a alimentação regular da base de dados nacionais pelos municípios, estados e Distrito Federal (JÚNIOR et al., 2016).

O Sistema foi desenvolvido com o objetivo de coleta e processamento dos dados sobre agravos de notificação em todo o território nacional, abastecendo informações para a análise do perfil da morbidade e colaborando assim, para a tomada de decisões nos níveis municipal, estadual e federal (LAGUARDIA et al., 2004). Vários estudos tratam de avaliar o sistema por meio de atributos da qualidade, cobertura, completitude do preenchimento e

confiabilidade, com base em dados secundários dirigidos a agravos específicos (MAIA et al., 2019).

O SINAN é alimentado, principalmente, pela notificação e investigação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória (Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017), mas é facultado a estados e municípios incluir outros problemas de saúde importantes em sua região (BRASIL, 2017).

Sua utilização efetiva permite a realização do diagnóstico dinâmico da ocorrência de um evento na população, podendo fornecer subsídios para explicações causais dos agravos de notificação compulsória, além de vir a indicar riscos aos quais as pessoas estão sujeitas, contribuindo assim, para a identificação da realidade epidemiológica de determinada área geográfica (BRASIL, 2017).

### **1.10 Vigilância Síndrome Respiratória Aguda Grave.**

No Brasil, o Sistema de Vigilância organizado para o monitoramento da circulação dos vírus Influenza foi criado em 2000, a partir da rede de Vigilância Sentinela de Síndrome Gripal. Em 2009, surgiu uma preocupação grande com a pandemia causada pelo vírus Influenza A(H1N1pdm09) foi implantada a vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e, a partir disso, o Ministério da Saúde (MS) vem fortalecendo a vigilância de vírus respiratórios (BRASIL, 2020). Além de monitorar o comportamento e a circulação dos vírus respiratórios sazonais, o sistema também objetiva a identificação de novos agentes etiológicos virais, o que pode mitigar as consequências de novos vírus no Brasil e no mundo. A vigilância de SRAG é dita como universal, baseada nos casos hospitalizados (MONTEIRO et al., 2016). O protocolo inicial da vigilância de SRAG estava voltado para identificação dos vírus Influenza A e B, e com a ampliação da vigilância da Influenza, a partir de 2012, iniciou o monitoramento também de outros vírus respiratórios, tais como o VSR, Adenovírus, Parainfluenza 1, 2 e 3 e corona vírus (BRASIL, 2016; BRASIL, 2020).

## 2. JUSTIFICATIVA

Ao considerar as emergências internacionais de saúde pública ocasionadas pelos vírus respiratórios desde o princípio do século XIX e os agravos nos últimos 2 anos, considerando os impactos no cenário internacionais e nacional, a temática abordada torna-se sem dúvida de extrema relevância e ressalta a necessidade da contínua vigilância dos vírus respiratórios com capacidade mutagênica e/ou pandêmico. Além da escassez bibliográfica quanto a comparação de períodos não pandêmicos e pandêmicos e seus impactos na SRAG em âmbito nacional e regional.

O vírus da influenza é o agente etiológico mais prevalente na terceira idade e que mais evoluindo levando a complicações e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) que pode causar óbitos. O ciclo sazonal da influenza como problema de saúde pública no Brasil em elevados níveis de endemicidade, sobretudo na região Norte, exigem estudos de natureza epidemiológica e operacional, para melhor compreender a morbidade, mortalidade da doença e gerar evidências necessárias ao desenvolvimento de ações efetivas para seu enfrentamento

A importância epidemiológica de tais doenças requer dados sobre a sua frequência, distribuição e tendência em segmentos populacionais específicos. Dados da Organização Mundial da Saúde atribuem que as infecções respiratórias fazem parte das três maiores causas de mortalidade no mundo e a segunda causa de óbitos entre países de baixa renda per capita (WHO, 2017).

Idosos correm risco de morbidade e mortalidade por influenza e é reconhecido como grupo prioritário para a vacinação contra influenza.

Uma série de questionamentos poderão ser respondidos após este estudo: Seria a prevalência da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) na população vulnerável de idoso e na Região Norte do Brasil semelhante à observada em outras Regiões do Brasil? As campanhas de vacinação nacionais unificadas estão adequadas a realidade da Região Norte? Quais são os dados sociodemográficos, fatores de riscos, etiologia, clínicas, desfecho fatal e cobertura vacinal contra influenza dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no Norte do Brasil no período de 2013-2018?

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

Caracterizar o Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em geral e nas populações vulneráveis de idoso na Região Norte do Brasil no período de 2013-2018.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

- Caracterizar os dados sociodemográficos, no idoso dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) na Região Norte do Brasil no período de 2013-2018.
- Avaliar os fatores de riscos, na população de idosos dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) na Região Norte do Brasil no período de 2013-2018.
- Descrever a etiologia da SRAG em idosos na Região Norte do Brasil no período de 2013-2018.
- Avaliar as características clínicas, desfecho fatal no idoso dos casos de SRAG na Região Norte do Brasil no período de 2013 -2018.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Aprovação ética do estudo**

Este estudo foi realizado em conformidade com os Comitês de Revisão Ética da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil e a Secretaria Estadual de Saúde, Fortaleza, CE, Brasil (registro no CGTES / NUVEN). Este estudo utilizou informações de acesso público garantido nos termos da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, e utilizou bancos de dados cujas informações são agregadas, sem a possibilidade de identificação individual de maneira semelhante às disposições da resolução CNS # 510, 7 de abril de 201 (BRASIL, 2016).

A requisição formal dos dados à Secretaria de Saúde do estado do Ceará (SESA) foi feita com base na Lei de Acesso à Informação, Lei 12.527/2011 e na Portaria/MS 1.583/2012. Os arquivos foram oficialmente fornecidos, em mídia removível, pelo Núcleo de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (NUCIT) Coordenadoria de Gestão do Trabalho e Educação em Saúde (CGTES) da SESA-CE no formato de pasta de trabalho do Microsoft Excel (Excel *spreadsheet* - XLS).

### **4.2 Desenho do estudo**

O estudo de coorte retrospectivo descritivo com análise de dados referente aos casos notificados de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), que foram diagnosticados na região Norte do Brasil, no momento da notificação ao sistema de vigilância epidemiológica do SINAN, no período 2013 a 2018.

### **4.3 Localização, População e período do estudo**

A população de estudo correspondeu aos registros de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN-Influenza), no período de 2013 a 2018, na região Norte, que fazem parte do estudo INFLUEN-SA Brasil. O estudo é realizado na perspectiva do Programa Bolsas Brasil PAEC OEA-GCUB Brasil que é resultado

da cooperação entre o Grupo de Cooperação Internacional de Universidades Brasileiras (GCUB) e a Organização dos Estados Americanos (OEA), com o apoio da Divisão de Temas Educacionais e Língua Portuguesa do Ministério das Relações Exteriores do Brasil (DELP/MRE) e da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS/OMS). Este estudo também tem suporte da chamada CAPES-Print UFC de internacionalização (Programa CAPES/ nº do AUXPE: 88887.311922/2018-00). Os dados que alimentam o sistema SINAN-Influenza, foram coletados a partir da ficha de registro individual, destinada para unidades com internação por síndrome respiratória aguda grave (SRAG), de pessoas hospitalizadas ou óbito por SRAG.

#### **4.4 Dados epidemiológicos e comorbidade na ficha SINAN**

A definição de caso, utilizada no estudo, para SRAG é a definição estabelecida pelo Ministério da Saúde por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS): indivíduos de qualquer idade hospitalizado, com SG (febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos sintomas seguintes: cefaleia, mialgia ou artralgia) e que apresente dispneia ou sinais de gravidade (BRASIL, 2015). Estes, devidamente notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) Influenza Web. Os principais sinais e sintomas são febre, tosse, dor de garganta, mialgia, astenia, Desconforto respiratório, Saturação de O<sub>2</sub> < 95%, outros sinais e sintomas importantes. Foram incluídos os fatores de risco: Pneumopatias Crônicas, Imunodeficiência/Imunodepressão, Doença Hepática Crônica, Doença Renal Crônica, Doença Neurológica Crônica, Síndrome de Down, Diabetes Mellitus, outros fatores de risco relacionados com a SRAG: Obesidade. Se sim, especifique: IMC todos contemplados na ficha do (SINAN) Influenza.

#### **4.5 Critérios de inclusão**

Foram incluídos neste estudo indivíduos de todas idades, de ambos sexos, diagnosticados clinicamente com SRAG sendo atendidos na região Norte no período 2013 a 2018.



#### 4.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo indivíduos de todas idades de ambos sexos que foram atendidos na região Norte no período 2013 a 2018 cujo dados foram incompletos u ignorados.

#### 4.7 Análise estatística

Para análise descritiva utilizamos o programa de estatística Statistical Package for Social Science (SPSS Statistics for Windows, Versão 20.0, IBM Corporation, Armonk, NY). As análises descritivas foram feitas com testes de suposições geralmente envolvendo a obtenção de estatísticas descritivas sobre as variáveis. Essas estatísticas descritivas incluem a média, desvio padrão, mediana e intervalo de interquartil baseado na assimetria e curtose dos dados. Essas análises foram necessárias para entender os dados coletados. Razões de chances para características de 1.079 idosos que tiveram SRAG e risco de óbito no Norte do Brasil, no período de 2013 a 2018, foram analisadas utilizando o modelo de regressão logística multivariada somente nas variáveis que foram significativas na análise prévia univariada das características selecionadas como sexo, idade, cardiopatias, pneumopatias, doenças renais e imunodeprimido. O software GraphPad Prism, versão 3.0 para Windows (San Diego, CA, EUA), foi utilizado para análises descritiva de estatísticas complementares, formatação de tabelas e figuras.

### 5. RESULTADOS

A **Tabela 1** mostra o resumo dos registros de síndrome respiratória aguda grave, na região norte do Brasil, entre os anos 2013 a 2018, separados por excesso de casos de cada estado da região por ano, onde está mostrado que durante esse período 7632 casos de SRAG foram notificados e a prevalência dos casos que foram notificados no estado do Pará foi de 54% do total dos casos notificados durante os cinco anos do estudo. Essa alta prevalência reflete anualmente no estado, seguido pelo estado do Acre e Amazonas, respectivamente, com 16% e 14% do total durante os anos de estudos.

**Tabela 1- Número de casos por Síndrome Respiratória Aguda Grave por Estado, na Região Norte do Brasil 2013 a 2018.**

Anos	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Estados							
Acre (%)	140 (14)	150 (25)	124 (29)	388 (21)	260 (15)	313 (15)	1375 (18)
Amapá (%)	3 (0,3)	-	3 (1)	31 (2)	10 (1)	16 (1)	63 (1)
Amazonas (%)	30 (3)	82 (13)	37 (9)	138 (7)	516 (30)	232 (11)	1035 (14)
<b>Pará (%)</b>	<b>724 (73)</b>	<b>187 (31)</b>	<b>174 (41)</b>	<b>1004 (55)</b>	<b>825 (48)</b>	<b>1175 (58)</b>	<b>4089 (54)</b>
Rondônia (%)	45 (5)	109 (17)	61 (14)	169 (9)	37 (2)	129 (6)	550 (7)
Roraima (%)	20 (2)	41 (7)	9 (2)	31 (2)	10 (1)	-	111 (1)
Tocantins (%)	33 (3)	42 (7)	13 (3)	81 (4)	71 (4)	169 (8)	409 (5)
Total (%)	995 (100)	611 (100)	421 (100)	1842 (100)	1729 (100)	2034 (100)	7632 (100)

Fonte SINAN 2013-2018

A **Tabela 2** mostra as características da população que foram notificados com SRAG ano a ano. De maneira geral, observamos uma predominância discreta do sexo masculino variando entre 44 e 54% no período.

Com relação as diversas faixas etárias da população estudada com SRAG observou-se um predomínio das crianças menores de 5 anos, variando de 36% a 58% e proporções menores na população igual e/ou superior a 60 anos de idade (17%), que é o grupo focado para esse estudo, as outras características sociodemográficas como raça e escolaridade pode ser observada na **Tabela 2**.

**Tabela 2- Características sociodemográficas da população dos registros de síndrome respiratória aguda grave na Região Norte do Brasil de 2013 a 2018.**

<b>Ano</b>	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
<b>Registros total de casos de SRAG (%)</b>	995 (100)	611 (100)	421 (100)	1842 (100)	1729 (100)	2034 (100)	7632 (100)
<b>SEXO</b>	446	305	219	909	936	1086	3901
<b>Masculino %</b>	(44,3)	(50)	(52)	(49)	(54)	(53)	(51,1)
<b>IDADE</b>							
0-4	366 (36)	275 (61)	224 (53)	907 (49)	998 (58)	1137 (56)	3907 (51,3)
5-9	38 (4)	34 (5,5)	24 (5,7)	100 (5,4)	108 (6)	123 (6)	427 (5,6)
10-19	96 (10)	44 (7,2)	23 (5,5)	112 (6)	77 (4,4)	81 (4)	433 (5,7)
20-29	121 (12)	66 (10)	35 (8,3)	119 (6,5)	69 (4)	82 (4)	492 (6,5)
30-39	111 (11)	50 (8)	25 (5,9)	110 (6)	66 (3,8)	96 (4,7)	458 (6)
40-49	70 (7)	32 (5)	19 (4,5)	110 (6)	56 (3)	84 (4,1)	371 (4,9)
50-59	59 (6)	33 (5,4)	30 (7)	116 (6,3)	72 (4)	89 (4)	399 (5,1)
>ou=60	134 (14)	77 (12)	41 (10)	268 (15)	283 (16)	342 (17)	1145 (15)
<b>Raça (%)</b>							
<b>Branca</b>	207 (21)	108 (18)	68 (18)	261 (15)	144 (8)	285 (15)	1073 (14,8)
<b>Preta</b>	30 (3)	18 (3)	10 (3)	43 (2)	27 (2)	24 (1)	152 (2)
<b>Amarela</b>	7 (1)	4 (1)	4 (1)	6 (0,3)	6 (0,4)	2 (0,10)	29 (0,4)
<b>Parda</b>	716 (72)	397 (68)	277 (74)	1184 (67)	1313 (80)	1450 (75)	5337 (74)
<b>Indígena</b>	17 (2)	53 (10)	17 (4)	269 (15)	137 (8)	161 (8)	654 (9)
<b>Total</b>	977 (100)	580 (100)	376 (100)	1763 (100)	1627 (100)	1922 (100)	7245 (100)

**ESCOLARIDADE**

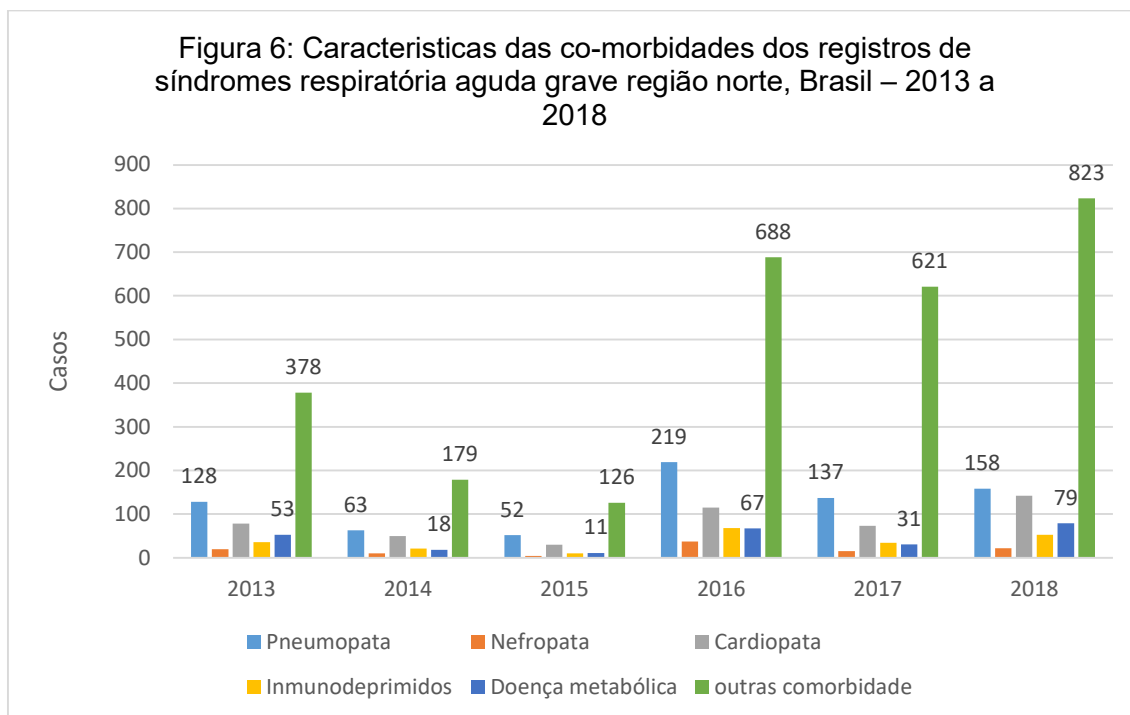
(%)

<b>Analfabeto</b>	28 (5)	32 (13)	11 (8)	75 (10)	74 (15)	97 (15)	317 (11)
<b>Fundamental (1-9 anos)</b>	167 (30)	91 (36)	61 (45)	299 (40)	296 (56)	296 (46)	1210 (42)
<b>Médio (1-3 anos)</b>	240 (43)	86 (35)	41 (30)	227 (30)	101 (19)	166 (25)	861 (30)
<b>Superior</b>	119 (21)	40 (16)	24 (17)	147 (20)	54 (10)	91 (14)	475 (17)
<b>Total</b>	554 (100)	249 (100)	137 (100)	748 (100)	525 (100)	650 (100)	2863 (100)

\* ignorado raça (n)=387 \* ignorado escolaridade (n=) 4760

Fonte SINAN 2013-2018

Dos 7632 casos de SRAG diagnosticados na região Norte do Brasil 61% dos casos 2815/7632 apresentaram pelo menos um tipo de comorbidade. As comorbidades mais frequentes nos casos foram pneumopatias, cardiopatias, nefropatias, imunodeprimidos, metabólicos e outras comorbidades (Figura 6).



Fonte SINAN 2013-2018

Em relação aos sinais e sintomas dos casos de SRAG entre os anos em questão, a tosse foi o mais frequente com 25% dos casos, seguida de febre, dispneia e outros, tais como dor de garganta, mialgia como podemos observar na tabela 3.

**Tabela 3- Características dos sintomas dos registros de síndromes respiratória aguda grave na Região Norte do Brasil de 2013 a 2018.**

Anos	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
<b>Sintomas</b>							
<b>Febre (%)</b>	912 (91)	566 (92)	365 (87)	1723 (93)	1578 (91)	1744 (86)	6896 (90)
<b>Tosse (%)</b>	941 (92)	570 (93)	383 (90)	1762 (95)	1649 (95)	1871 (92)	7185 (94)
<b>Dispneia (%)</b>	872 (88)	526 (86)	334 (79)	1566 (86)	1504 (87)	1719 (85)	6530 (85)
<b>Dor de garganta (%)</b>	344 (35)	200 (33)	102 (24)	640 (35)	551 (31)	568 (28)	2407 (31)
<b>Mialgia (%)</b>	319 (32)	191 (31)	65 (15)	555 (30)	399 (23)	549 (27)	2081 (27)
<b>Outros sintomas (%)</b>	294 (30)	183 (30)	121 (29)	488 (26)	611 (35)	724 (35)	2426 (31)

Fonte SINAN 2013-2018

Em relação à etiologia, observou-se predomínio SRAG pelo vírus influenza, seguido outros vírus respiratórios em todo período de estudo. Já os casos sem etiologia, definidos como SRAG não especificada, observamos um total de 801 pacientes com influenza, o que corresponde a aproximadamente 12% das notificações, com um aumento de notificações no ano de 2016, observado na **Tabela 4**.

**Tabela 4- Características dos agentes etiológicos dos registros de síndrome respiratória aguda na Região Norte do Brasil de 2013 a 2018.**

Parâmetros	Anos de acompanhamento						Total
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	

<b>SRAG por influenza (%)</b>	163 (17)	51 (9)	21 (5)	298 (16)	109 (7)	159 (10)	801 (12)
<b>SRAG por outros vírus (%)</b>	105 (10)	41 (8)	19 (5)	98 (5)	281 (17)	407 (25)	951 (13)
<b>SRAG por outros agentes (%)</b>	4 (0,3)	7 (1)	2 (1)	22 (1)	26 (2)	26 (2)	87 (1)
<b>SRAG não especificada (%)</b>	723 (72)	438 (82)	363 (89)	1386 (77)	1271 (74)	1007 (63)	5188 (74)
<b>Total (%)</b>	995 (100)	537 (100)	405 (100)	1804 (100)	1687 (100)	1599 (100)	7027 (100)

\* inconclusivos (n)=605

Fonte SINAN

A **Tabela 5** mostra os registros do SRAG causas por agente etiológica virais tem como foco vírus influenza e VSR durante o período entre 2013 a 2018 na região Norte, Brasil. Observe que os registros de influenza A foram observados ao longo do período do estudo com proporções predominantes nos anos predominantes nos anos 2013 a 2014 (53% e 50%), seguidos pelos anos 2016 (73%). Também se observou o maior número de registros de SRAG, associado à VSR nos últimos anos do estudo entre 2017 a 2018 (61% e 50%). Também se observou proporções muito menores de vírus como parainfluenzas 1, 2 e 3.

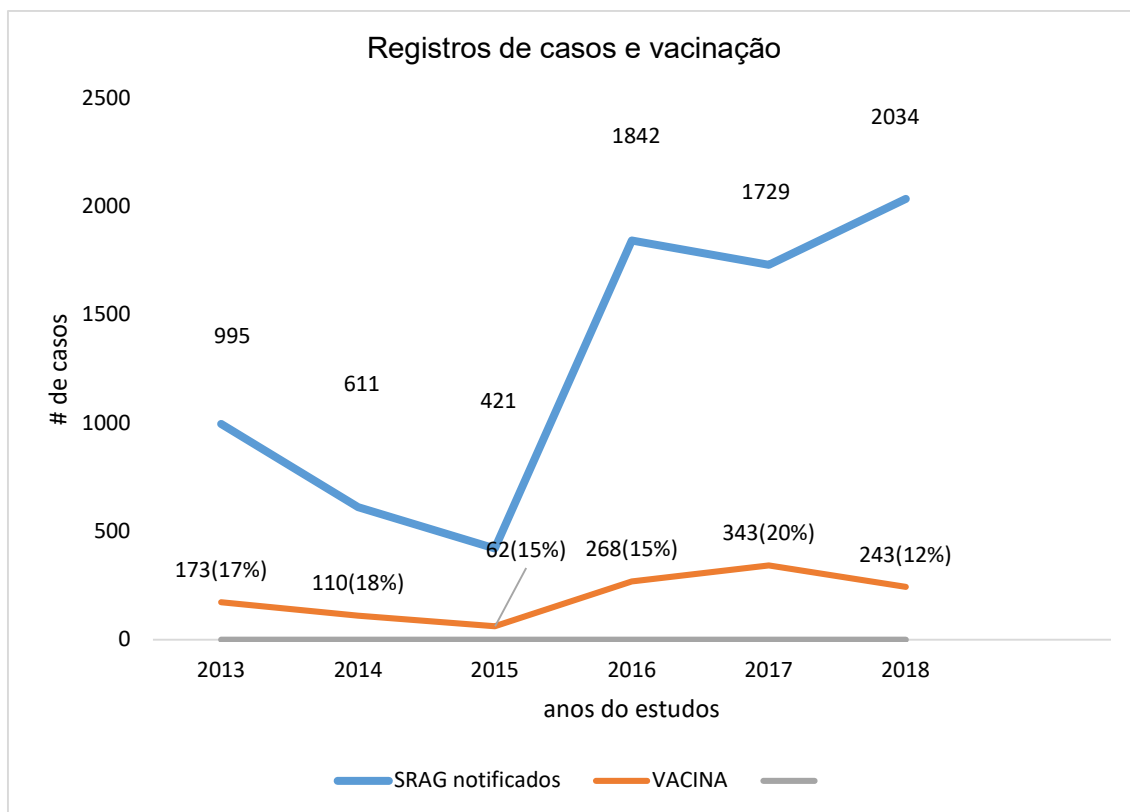
**Tabela 5 - Classificação etiológicas de Síndrome Respiratória Aguda durante os anos de estudos.**

Ano	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
<b>Etiologia virais</b>							
<b>Influenza a</b>	142 (53)	46 (50)	14 (35)	288 (73)	35 (10)	130 (23)	655 (37)
<b>Influenza b</b>	21	5	7	10	74	29	146

	(8)	(5)	(18)	(2,5)	(19)	(5)	(8)
<b>VSR</b>	103	38	17	88	241	363	850
	(38)	(41)	(42)	(22)	(61)	(64)	(49)
<b>Parainfluenza</b>	-	1	1	1	8	9	20
<b>1</b>		(1)	(2,5)	(0,25)	(2)	(2)	(1)
<b>Parainfluenza</b>	1	-	1	5	2	7	16
<b>2</b>	(0,4)		(2,5)	(1,25)	(0,5)	(1)	(1)
<b>Parainfluenza</b>	1	2	-	4	30	28	65
<b>3</b>	(0,4)	(2)		(1)	(8)	(5)	(4)
<b>Total</b>	268	92	40	396	390	566	1752
	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)

A figura 7 mostra a vacinação dos registos dos doentes com SRAG onde se pode observar que a proporção de vacinações não varia muito ao longo dos anos do estudo está entre 13% e 17%. A cobertura vacinal é baixa quando se consideram os grupos prioritários para a vacinação contra a gripe (**Figura 7**).

**Figura 7-** Relação de Registros de casos e vacinação durante os anos do estudo.



Fonte do autor.

A **Tabela 6** mostra a evolução dos pacientes com diagnósticos de SRAG durante os anos no estudo, se observou uma taxa de cura de 79% nos dois primeiros anos do início do estudo, 2013 e 2014 e uma melhoria na taxa de cura de até 88%.

**Tabela 6- Evolução dos desfechos de alta ou óbito dos pacientes com SRAG durante o período do estudo.**

Parâmetros	Anos de acompanhamento						
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
<b>Evolução</b>							
<b>Alta por cura (%)</b>	749 (75)	396 (64)	332 (78)	1452 (78)	1447 (83)	1696 (83)	6072 (79)
<b>Evoluiu a óbito (%)</b>	199 (20)	105 (17)	66 (16)	259 (14)	196 (11)	224 (11)	1049 (14)
<b>Total (%)</b>	948 (95)	501 (81)	398 (94)	1711 (92)	1643 (94)	1920 (94)	7121 (93)

\* ignorado 2013(n=47), \* ignorado 2014(n=110), \* ignorado 2015(n=23), \* ignorado 2016(n=131), \* ignorado 2017(n=86), \* ignorado 2018(n=114). \* ignorado total (n=501).

Fonte do autor

Na **Tabela 7** é apresentados óbitos e letalidade do SRAG na Região Norte durante o período do estudo que foram classificados por SRAG não especificada com tendência crescente de 73% em 2013 e 85% em 2015 seguida por SRAG por influenza com 21% em 2013 com diminuição constante até 13% em 2018.

**Tabela 7- Óbitos dos registros de síndrome respiratória aguda grave na Região Norte do Brasil de 2013 a 2018.**

Parâmetro	Anos de Acompanhamento					
	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Óbitos de SRAG (%)	199(100)	105(100)	66(100)	259(100)	196(100)	224(100)
SRAG por influenza (%)	42(21)	13(12)	5(7,5)	49(19)	28(14)	29(13)
SRAG por outros vírus (%)	11(6)	13(12)	5(7,5)	17(6)	34(18)	34(15)
SRAG não especificada (%)	146(73)	79(75)	56(85)	193(75)	134(68)	161(72)



A **Tabela 8** mostra as características da população de idoso com SRAG. Essa população apresenta 15% da população que atendidas, o sexo masculino foi de 52%. A raça que mais foi notificada é a parda que variam de 75% a 86%. Sobre a educação, os pacientes que têm ensino fundamental são os que foram mais notificados.

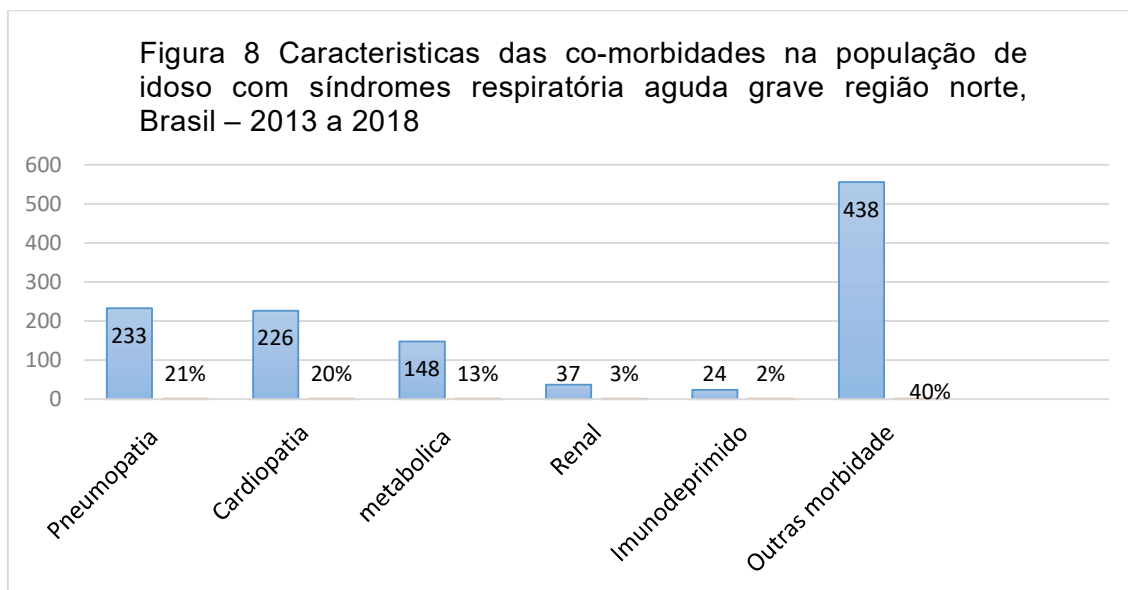
**Tabela 8 Características da população Idosa com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), idade, sexo, raça e escolaridade na Região Norte do Brasil no período de 2013-2018.**

Ano	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
<b>Idoso &gt;60</b>	126(12)	75(7)	35(3)	258(23)	280(25)	332(30)	1106
<b>Sexo</b>							
<b>Masculino (%)</b>	54(42)	40(52)	21(55)	140(53)	145(55)	180(54)	580(52)
<b>Raça (%)</b>							
<b>Branca</b>	25(20)	7(10)	2(5)	42(16)	24(9)	41(13)	141(13)
<b>Preta</b>	6(5)	2(3)	1(3)	3(1)	6(2)	3(1)	21(2)
<b>Amarela</b>	-	1(1)	-	-	1(1)	-	2(0)
<b>Parda</b>	95(75)	64(85)	32(84)	206(80)	239(86)	269(82)	905(82)
<b>Indigenas</b>	-	1(1)	-	7(3)	6(2)	14(4)	28(3)
<b>Total (%)</b>	126 (100)	75 (100)	35 (100)	258 (100)	276 (100)	327 (100)	1097 (100)
<b>Escolaridade (%)</b>							
<b>Analfabeto</b>	19(15)	21(33)	7(21)	53(24)	60(27)	82(30)	242(26)
<b>Fundamen tal</b>	39(32)	24(37)	24(70)	108(47)	128(57)	125(45)	449(48)
<b>Médio</b>	38(32)	12(19)	-	37(16)	23(10)	42(15)	152(16)
<b>Superior</b>	25(21)	7(11)	3(9)	30(13)	12(6)	24(9)	102(10)
<b>Total</b>	121( 100)	64 (100)	34 (100)	228 (100)	223 (100)	273 (100)	945 (100)

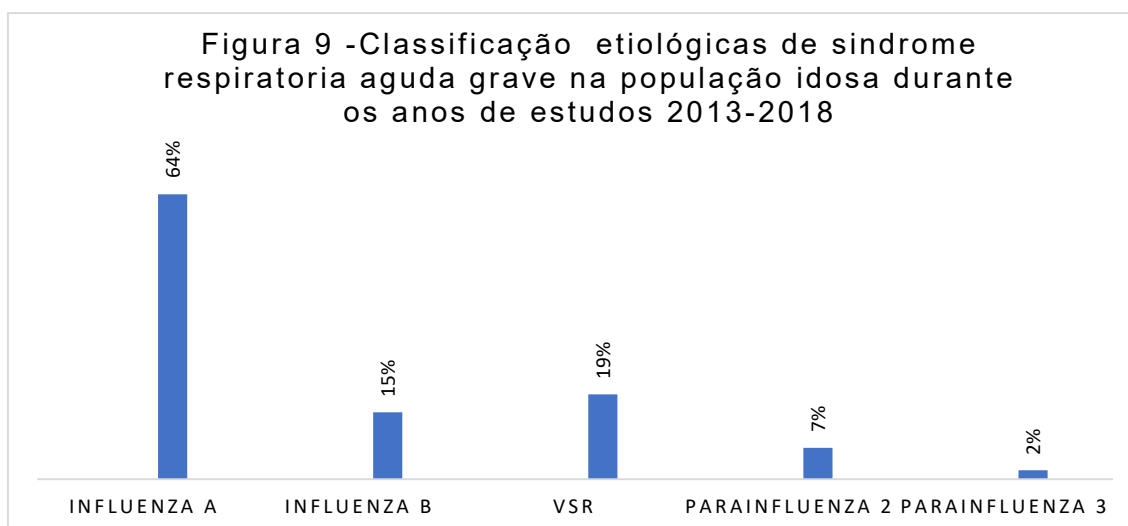
\* ignorado Raça (n=9) \* ignorado escolaridade(n=161).

Fonte: do Autor

Dos 1106 casos de SRAG diagnosticados na Região Norte do Brasil na população idosa maior ou igual a 60 anos 19% apresentam alguma doença respiratória e 18% apresentam doenças cardiovasculares e outras patologias de bases como nefropatias, imunodeprimidos, doenças metabólicas e outras comorbidades não classificada na ficha do SINAN que foram como outras comorbidades que podemos contemplamos na **Figura 8**.



**Figura 9**, quando classificamos SRAG pelo agente etiológico na população idosa maior de 60 anos se pode observar que os registros de influenza A foram a agente etiológica principal com 64% dos casos e seguidos pelo VSR com 19%. Também se observou a influenza B como importante agente etiológico. Com proporções muito menores se observou os vírus parainfluenzas 2 e 3.



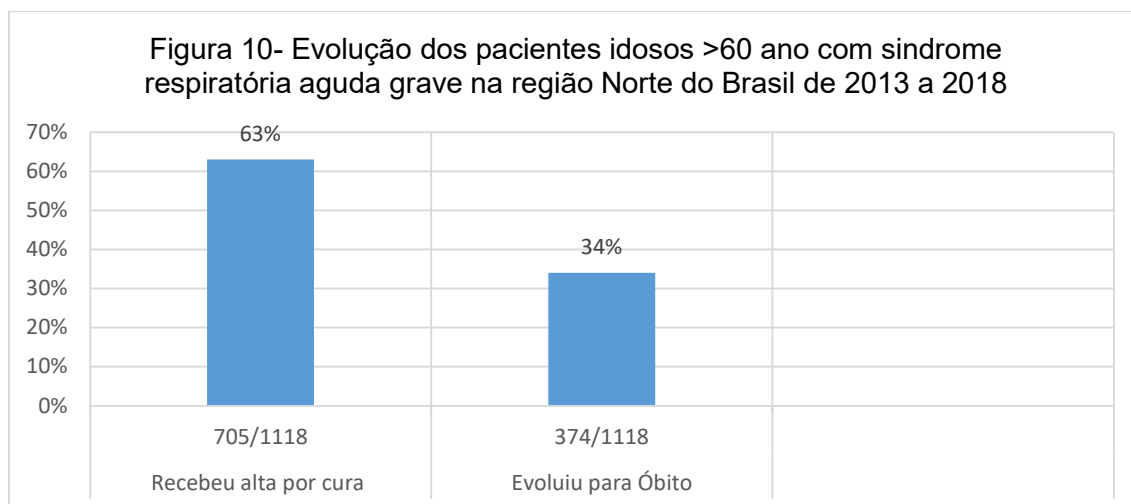
**TABELA 9** observou que na população de idoso os sintomas mais características foram tosse presente em 95% dos casos, seguido de falta de ar

(dispneia) com 93% e febre com 90%, e com frequências menores a mialgia e dor de garganta presentes em 43% e 40%, respectivamente.

**TABELA 9 - Sinais e Sintomas apresentados pela população >60 anos, pelos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave.**

Variável	Casos	Frequência
Tosse	1065	95,3%
Dispneia	1039	92,9%
Febre	1008	90,2%
Mialgia	482	43,1%
Dor de garganta	446	39,9%
Outros sintomas	308	27,5%

Na **Figura 10** pode ver a evolução dos pacientes idosos que foram diagnosticados com SRAG. O percentual de 63% dos pacientes recebeu alta médica por cura e 34% evoluíram para o óbito.



A **Tabela 10** mostra as razões de chances para as características plausíveis biológicas de associação em 1.079 idosos e risco de óbito no Norte do Brasil, no período de 2013 a 2018. As variáveis selecionadas foram sexo, idade (idoso >60 anos), comorbidades como cardiopatias, pneumopatias, doenças renais, síndrome metabólica e imunodeprimido. Observar que na análise não ajustada (univariada) as variáveis de riscos associadas com óbitos no idoso foram idade, cardiopatias, pneumopatias, doenças renais e imunodeprimido. Na análise ajustada no modelo de regressão logística múltipla as variáveis idade, cardiopatias, e pneumopatias permaneceram ainda significativas, mostrando a

importância maior dessas no risco de associação com mortalidade na população de idosos no Norte do Brasil, no período de 2013 a 2018.

**TABELA 10 - Razões de chances para características de 1.079 idosos que tiveram SRAG e risco de óbito no Norte do Brasil, no período de 2013 a 2018 \*.**

Variáveis	Razão de chances (IC 95%)	Razão de chances ajustada (IC 95%) **
Sexo	1,125 (0,875-1,446)	-
Idade (idoso >60 anos) †	<b>1,022 (1,008-1,035)</b>	<b>1,022 (1,008-1,036)</b>
Cardiopatia	<b>1,654 (1,222-2,238)</b>	<b>1,418 (1,035-1,944)</b>
Pneumopatia	<b>1,873 (1,391-2,522)</b>	<b>1,667 (1,224-2,269)</b>
Doenças Renais	<b>2,051 (1,063-3,958)</b>	1,525 (0,761-3,055)
Síndrome Metabólica	1,232 (0,860-1,764)	-
Imunodeprimido	<b>2,307 (1,023-5,201)</b>	1,803 (0,775-4,192)

\* SRAG, síndrome respiratória aguda grave.

\*\* Determinado por análise de regressão logística multivariada de variáveis associadas a óbitos em idosos com SRAG; IC: intervalo confiança.

† Análise de mediana e variação.

\* ignorado Raça (n=9)

## 6. DISCUSSÃO

Com este estudo foi possível observar as notificações por SRAG na região Norte do Brasil por um período de seis anos, de 2013 a 2018. Ao analisar as características sociodemográficas dos casos confirmados, observou-se uma predominância do sexo masculino (51,1%), o que contrasta com estudos realizados na Nova Zelândia, Estados Unidos e França em que o sexo feminino era dominante (DELGADO-SANZ et al., 2020; FERDINANDS et al., 2018). Em relação à faixa etária, o maior número de pessoas acometidas estava as crianças menores de 5 anos, seguidas por adultos acima de 60 anos (NG et al., 2016; COWLING et al., 2013). Esses dados são consistentes com os da literatura, que mostra que a maior taxa de abrangência ocorre geralmente na população mais jovem, além de serem importantes fontes de transmissão devido à idade escolar. As crianças com idade de 1 a 5 anos são as principais fontes de transmissão para as outras faixas etárias, enquanto a mortalidade é alta na faixa etária acima de 60 anos (GLEZEN et al., 1991).

Em relação à escolaridade ou o tempo de estudo, observou-se que a maioria dos casos possuíam o estudo fundamental, estudos anteriores aludiram que quanto mais baixo o nível de escolaridade, maior a proporção de notificação,

no qual existe uma relação entre mortalidade e analfabetismo ou desconhecimento do nível de escolaridade (LAN et al., 2013).

Quanto as presenças de antecedentes mórbidos foram notificadas em 61% dos casos. Estudos realizados por Rodriguez e colaboradores conseguem número ainda maiores (76%) dos casos. Neste estudo, houve predomínio de pneumopatias dentre os casos confirmados que chegou a 16%, as cardiopatias apresentam 10% e outras comorbidade não bem definidas em 61%. Esses resultados discordam dos resultados encontrados no estudo de perfil epidemiológico dos casos de influenza A em Santa Catarina, aonde as principais comorbidades relatadas foram a obesidade em 37,4% dos casos, seguida de doença pulmonar obstrutiva crônica em 20%, diabetes mellitus em 15,2% e doença hematológicas em 12,5% (CAVALIERI et al., 2012).

Os principais sinais e sintomas encontrados, tais como tosse, febre, dispneia, mialgia, dor de garganta, estão de acordo com a literatura pesquisada (FIORE et al., 2007; BRICKS et al., 2014; BRESEE, 2018).

Os agentes etiológicos de infecções respiratória causa exacerbação de comorbidades são presentes no desenvolvimento da SRAG dentro dos vírus apresentados nesse estudo estão vírus influenza, VRS, outros vírus respiratórios, outros agentes respiratórios e agentes não específicos. As taxas de prevalência de infecções pelo vírus da influenza em seres humanos variam entre 1% e 26% (NICHOLSON et al., 2003; SIMONSEN, 2001; OLIVEIRA et al., 2004).

Nesse estudo o vírus da influenza apresentou uma prevalência que variam entre 6,4% até 17% e uma prevalência de 7,4% na população geral do estudo. Esta taxa está abaixo do que alguns estudos relatam sobre a prevalência mundial da influenza (NICHOLSON et al.,2003; SANNI et al., 2004).

## **7. CONCLUSÕES**

Pode-se concluir que os casos e óbitos de SRAG observados entre 2013 a 2018, na Região Norte do país talvez seja por a grande vulnerabilidade

da faixa etária extrema da vida, a presença de comorbidade na população de idoso e falta de uma estratégia da campanha de vacinação adaptada na realidade epidemiológica na Região Norte do Brasil.

A vigilância dos agentes causadores pode e deve ser mais fortalecida de modo a contribuir com a prevenção, tratamento e controle epidemiológico da doença, como total atenção na influenza que é o agente mais prevalente nos idosos e talvez medidas devem ser divulgadas e incentivadas amplamente na população, por meio do uso da máscara respiratória, lavagem das mãos e evitar aglomerações de pessoas.

Futuros estudos epidemiológicos sobre SRAG em mais regiões do Brasil se faz necessário, para uma melhor compreensão do perfil epidemiológico da doença, grupos de indivíduos negligenciados e lugares geográficos devem ser estudados para melhorar as estratégias do Sistema Único de Saúde.

## REFERÊNCIAS

ALBERNAZ, E.P. *et al.* Fatores de risco associados à hospitalização por bronquiolite no período pós-neonatal. **Rev Saude Publica**, v. 37, n. 4, p. 485-493, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102003000400014>

ALBUQUERQUE, M.C. *et al.* Novel respiratory vírus infections in children, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 155, n.5, p.806-808, 2009.

ASHA, K., KUMAR, B. Ameaça emergente do vírus influenza D: o que sabemos até agora! **J Clin Med**, v. 8, n. 2, p.192, 2019. Disponível em: [10.3390/jcm8020192](https://doi.org/10.3390/jcm8020192)

ASHBAUGH D.G. *et al.* Acute respiratory distress in adults. **Lancet**, v. 290, n. 7511 p. 319-323, 1967

BARROS, F.R. *et al.* O desafio da influenza: epidemiologia e organização da vigilância no Brasil. **Boletim Eletrônico Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde**, n. 19, p. 197-225, 2004.

BEBY-DEFAUX, A., GIRAUDAU, G., BOUGUERMOUH, S., AGIUS, G. La grippe humaine: aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. **Medecine et maladie infectieuse**, v. 33, n. 3, p. 134-142, 2003.

BEIGEL, J. *et al.* Avian influenza A (H5N1) infection in humans. **The New England Journal of Medicine**, v, 353, n. 13, p.1374, 2005. Disponível em: [10.1056/NEJMra052211](https://doi.org/10.1056/NEJMra052211)

BLACK, J.G. **Microbiologia: Fundamentos e perspectivas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002

BRASIL, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Protocolo\_manejo\_clinico\_influenza\_09\_03\_10.pdf**. Brasília/DF 2010.

BRASIL. Lei nº 12.527, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2011. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei nº 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei nº 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências. Diário Oficial da União; 24 mai 2016, Edição: 98, Seção: 1, Página: 44, Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. **Influenza: monitoramento até a Semana Epidemiológica 52 de 2015**. Bol Epidemiol. 2016, citado 2021 maio 03; 47:1-10. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/04/Boletim-Epidemiol--gico-Influenza-SE52-2015-completo.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo de tratamento de influenza: 2015**. Brasília: Ministério da Saúde, p. 41, 2014.

Disponível em:  
[https://www.caism.unicamp.br/PDF/INFLUENZA\\_PROTOCOLO\\_2015.pdf](https://www.caism.unicamp.br/PDF/INFLUENZA_PROTOCOLO_2015.pdf).  
Acesso 17 feb 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde 2019. **Guia da vigilância da saúde**. Disponível:[https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_4ed.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_4ed.pdf) Acesso 18 Jan 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza 2011, Brasília; 2011. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe\\_campanha\\_influenza\\_2011.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_campanha_influenza_2011.pdf).

BRASIL. Ministério da Saúde. **Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza 2011**. Brasília; 2011. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe\\_campanha\\_influenza\\_2011.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_campanha_influenza_2011.pdf).

Brasil. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias Guia de Bolso. 8ª edição. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Projeto de Vigilância em Saúde no SUS (VIGISUS), estruturação do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. Brasília, DF: **Fundação Nacional de Saúde (FUNASA)**; 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de tratamento de Influenza informe influenza 2020**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/g/gripe-influenza>. Acesso 05 oct. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de Vigilância em Saúde** – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de Tratamento de Influenza. Brasília, p. 42, 2015(a). Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/17/protocolo-influenza2015-16dez15-isbn.pdf>>. Acessado em: 17 jun. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Brasília.

BRASIL. Ministério da saúde. Vacinar contra Influenza sazonal - Fiocruz <https://www.gov.br/pt-br/servicos/vacinar-contra-influenza-sazonal>. Acesso 11 Jan 2021.



BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica SINAN manual de funcionamento 2007; 2.<sup>a</sup> edição Série A. Normas e Manuais Técnicos.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Estratégia Nacional de Vacinação Contra o Vírus Influenza Pandêmico A (H1N1) 2009. Brasília; 2011. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/inform\\_e\\_tecnico\\_vacina\\_18\\_03\\_internet.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/inform_e_tecnico_vacina_18_03_internet.pdf) consultado abril 2020

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Contagem Populacional. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home>. Acesso: 15 ago 2019.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Contagem Populacional. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home>. Acesso em: 15 ago 2019.

BRASIL. Ministério da saúde. Vacinar contra Influenza sazonal – **Fiocruz**. Disponível: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/vacinar-contrainfluenza-sazonal>. Acesso 11 Jan2021.

BREESE, J.S. *et al.* Inactivated Influenza Vaccines. In: Plotkin, S.; Orenstein, W.; Offit, P.; Edwards, K. M. Plotkin's Vaccines. Philadelphia: **Saunders Elsevier**, p. 456-488, 2018.

BRENDA, L., TESIN, M.D. **University of Rochester School of Medicine and Dentistry**. INFLUENZA, 2021.

BRICKS, L.F. *et al.* Influenza em crianças o que há de novo? **Journal of Health and Biological Sciences**. v. 3, n. 2, p. 125-134, 2014.

BRICKS, L.F. *et al.* Influenza em pacientes com doenças cardíacas crônicas: o que há de novo? **J Health Biol Sci**; v. 3, n. 3, p.165-71, 2015

BURNET, F.M. Influenza virus on the developing egg I. changes associated with the development of an egg-passage strain of virus. **Br J Exp Pathol**, n. 17, p. 282–295, 1936.

CANTARINO, L., MERCHAN-HAMANN, E. Influenza in Brazil: surveillance pathways. **J Infect Dev Ctries**, 2016.

CARMO, E.H. O regulamento sanitário internacional e as oportunidades para fortalecimento do sistema de vigilância em saúde. Recife: Portal DSS Nordeste; 30 abr 2013. Disponível em: <http://dssbr.org/site/opinioes/o-regulamento-sanitario-internacional-e-as-oportunidades-parafortalecimento-do-sistema-de-vigilancia-em-saude>. Acesso em 13 junho 2022

CARMO, E.H., OLIVEIRA, W.K. Risco de uma pandemia de influenza pelo vírus A (H1N1). **Cad Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1192-1193, 2009

CARNEIRO, M. *et al.* Influenza H1N1 2009: Revisão da primeira pandemia do século XXI. **Revista da AMRIGS**, v. 54, n. 2, p. 206-213, 2010.

CARTER J., SAUNDERS, V., VENETIA, A. **Virology: Principles and Applications**, p. 32, 2007.

CASTLEMAN W.L., BRUNDAGE-ANGÚSTIA, L.J., KREITZER, L., NEUENSCHWANDER, S.B. Patogênese da bronquiolite e pneumonia induzida em ratos neonatos e desmamados pelo vírus da parainfluenza (Sendai). **Am J Pathol**, v. 129, p. 277-286, 1987.

CASTLEMAN W.L., NORTHROP, P.J., MCALLISTER, P.K. Replication of parainfluenza type-3 virus and bovine respiratory syncytial virus in isolated bovine type-II alveolar epithelial cells. **Am J Vet Res**, n. 52, 6, p. 880–885, 1991.

CAVALIERI G.C., LIMA V.C., TRAEBERT J. Perfil Epidemiológico Dos Casos De Influenza A Em Santa Catarina, Brasil No Ano De 2012.

CAVALIERI, G. *et al.* Perfil Epidemiológico dos casos de influenza A em Santa Catarina. **Arquivos catarinenses de Medicina, INSS online**, p. 1806-4280, 2012.

CDC. Diretrizes Atualizadas para Avaliação de Sistemas de Vigilância em Saúde Pública. Disponível em <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.htm#top>. Acesso 12 nov 2021.

CHENG, K.F., LEUNG, P.V. What happened in China during the 1918 influenza pandemic? **Int J Infect Dis**, v. 11, n. 4, p. 360-4, 2007.

CHEW, F.T. *et al.* Tendências sazonais de infecções virais do trato respiratório nos trópicos. **Infecção Epidemiol**, n. 121, p. 121–128, 1998.

CHRISTENSEN, K.L. *et al.* Infectious disease hospitalizations in the United States. **Clin Infect Dis**, v. 49, n. 7, p. 1025–1035, 2009.

COLEMAN, B.L. *et al.* Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high-versus low-and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis. **National Library of Medicine**, v. 12, n.1, p. 22–29, 2018.

COLOQUHOUN, A.J. *et al.* Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. **Epidemiology and Infection**, v. 119, n. 3, p. 335-341, 1997.

COSTA, L.F. *et al.* Respiratory viroses in children younger than five years old with acute respiratory disease from 2001 to 2004 in Uberlandia, MG, Brazil. **Mem inst. Oswaldo Cruz**, v. 101 n. 3, p. 301-306, 2006.

COSTA, L.M.C. DA., MERCHAN-HAMANN, E. Pandemias de influenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização dos cenários.: breve histórico e caracterização dos cenários. **Revista Pan-amazônica de Saúde**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 11-25, mar. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232016000100002>

COSTELLO, H.M., RAY, W.C., CHAIWATPONGSAKORN, S., PEEPLES, M.E. Targeting RSV with vaccines and small molecule drugs. **Infect Disord Drug Targets**, v. 12, n. 2, p. 110-28, 2012.

COWLING, B. J. *et al.* Comparative epidemiology of human infections with avian Influenza A (H7N9) and A(H5N1) viruses in China. **The Lancet**, v. 382, n. 9887, p. 129-137, 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61171-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61171-X)

COX, N.J., SUBBARAO, K. Influenza. **Lancet**, v. 354, n. 9186, p.1277-1282, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01241-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01241-6)

CROSBY, A.W. Epidemic and Peace. Vol. part IV. Westport, CT: **Greenwood Press**, 1918.

DAB, W., QUENEL, P., COHEN, J.M., HANNOUN, C. A new influenza surveillance system in France - Thelle-de-France GROG.2. Validity of indicators (1984-1989). **Eur J Epidemiol**, v. 7, n. 6, p. 579-587, 1991. Disponível em: [10.1007/BF00218667](https://doi.org/10.1007/BF00218667)

DELGADO-SANZ, C. *et al.* Illness Severity in Hospitalized Influenza Patients by Virus Type and Subtype, Spain, 2010–2017. **Centre for Disease Prevention and Control Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 2, p. 220-228, 2020. Disponível em: [10.3201/eid2602.181732](https://doi.org/10.3201/eid2602.181732)

DESHPANDE, S.A., Northern, V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. **Arch Dis Child**, v. 88, n. 12, p. 1065-1069, 2003. Disponível em: [10.1136/adc.88.12.1065](https://doi.org/10.1136/adc.88.12.1065).

EMONET, S.F. *et al.* Rescue from cloned cDNAs and in vivo characterization of recombinant pathogenic Romero and life-attenuated Candid #1 strains of Junin virus, the causative agent of Argentine hemorrhagic fever disease. **J Virol**, v. 85, n. 4, p. 1473–1483, 2010. Disponível em: [10.1128/JVI.02102-10](https://doi.org/10.1128/JVI.02102-10)

FALSEY, A. *et al.* Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. **N Engl J Med**, v. 352, p. 1749-59, 2005.

FENDRICK, A.M., Monto, A.S., Nightengale, B., Sarnes, M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United

States. **Arch Intern Med**, v. 163, n. 4, p. 487–494, 2003. Disponível em: 10.1001/archinte.163.4.487

FERDINANDS, J.M. *et al.* 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**, v. 220, n. 8, p. 1265-1275, 2019. Disponível em: 10.1093/infdis/jiy723

FIEBIG, L. *et al.* Avian Influenza A(H5N1) in humans: new insights from a line list of World Health Organization confirmed cases. September 2006 to August 2010. **Euro Surveill**, v.16, n. 32, p. 1-10, 2011

FIELDS, B.N., KNIPE, D.M., HOWLEY, P.M. Orthomyxoviruse: 3 ed Philadelphia: Lippincot.Raven. **P.M Fields Virology**, p.1397-1445, 1996.

FINELMAN, B.F. *et al.* Global patterns in seasonal activity of influenza A/H3N2, A/H1N1, and from 1997 to 2005: viral coexistence and latitudinal gradients. **PLoS One**, v. 2, p. 1296, 2007.

FIORE, A.E. *et al.* Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, n. 56, p. 1-24.

FIORE, A.E. *et al.* Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) 2009. **PRIME PubMed**, v. 58, p. 1-52, 2009

FORLEO-NETO, E. *et al.* Influenza Ver. **Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 36, n. 2, p. 267-274, 2003

FRANCIS, T.J.R. A new type of virus from epidemic influenza. **Science**, v. 92, n. 2392, p. 405–408, 1940. Disponível em: 10.1126/science.92.2392.405

FREITAS, F.T.M. Sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses, Brazil, 2000-2010. **Braz J Infect Dis**, v. 17, n. 1, p. 62-68, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.09.001>

FREITAS, M.P.D. Estudo temporal da mortalidade de idosos por doenças respiratórias à influenza no Brasil, 1996-2001. **(Dissertação de Mestrado). Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais**, 2004

FRY A.M. *et al.* Tendências sazonais de infecções virais parainfluenza humana: Estados Unidos, 1990-2004. **Clin Infect Dis**, v. 43, n. 8, p. 1016-1022, 2006

GAMBLIN, S.J., SKEHEL, J.J. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins. **J Biol Chem**, v. 285, n. 37, p. 28403-9, 2010

GENTILE, A. *et al.* Influenza in Latin America: a report from the Global Influenza Initiative (GII). **Vaccine**, v. 37, n. 20, p. 2670–2678, 2019. Disponível em: 10.1016/j.vaccine.2019.03.081

GERDIL, C. The annual production cycle for influenza vaccine. **Vaccine**, v. 21, n. 16, p. 1776-1779, 2003. Disponível em: [10.1016/s0264-410x\(03\)00071-9](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00071-9)

GERMAN, R.R. *et al.* Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 50, n. RR-13, p. 1-35, 2001. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5013.pdf>

GLEZEN, W.P. Prévention de la grippe chez les enfants. **Archives de Pédiatrie**, v. 7, n. 10, p. 1037-1038, 2000.

GRACIA-GARCIA, J., RAMOS, C. La influenza, un problema vigente de salud publica. **Salud publica Mexico**, v. 48, n. 3, p. 244-267, 2006

HASMAN, H. *et al.* Aetiology of influenza-like illness in adults includes parainfluenza virus type 4. **Med Microbiol**, v. 58, p. 408– 413, 2009

HAY, A.J., GREGORY, V., DOUGLAS, A.R., LIN, Y.P. The evolution of human influenza viroses. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 356, n. 1416, p. 1861-1870, 2001. Disponível em: [10.1098/rstb.2001.0999](https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0999)

HAYDEN, F.G. *et al.* Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. GG167 Influenza Study Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 13, p. 874-880, 1997. Disponível em: [10.1056/NEJM199709253371302](https://doi.org/10.1056/NEJM199709253371302)

HEILMAN, C.A. Do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas e da Organização Mundial da Saúde. Vírus sincicial respiratório e parainfluenza. **J Infect Dis**, v. 161, n. 3, p. 402–406, 1990

HENRICKSON, K.J. Parainfluenza. **Clin Microbiol Rev**, v. 16, n. 2, p. 242–264, 2003

HIRST, H.M., KEENE, O., WIGHTMAN, K. Efficacy and safety of the neuraminidase. **The New England Journal of Medicine**, v. 337, p. 874-880, 1997.

HODINKA, R.L. Respiratory RNA viruses. **Microbiol Spectr**, v. 4, n. 4, 2016. Disponível em: [10.1128/microbiolspec.DMIH2-0028-2016](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0028-2016)

HUBERMAN, K., PELUSO, R.W., MOSCONA, A. Hemaglutinina-neuraminidase de parainfluenza humana 3: papel da neuraminidase no ciclo de vida viral. **Virologia**, v. 214, n. 1, p. 294–300, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/viro.1995.9925>

IPEA -Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. **Evolução do IDHM e de Seus Índices Componentes no período de 2012 a 2017**, p. 25 - Gráfico 7, 2019.

ISON, M.G. Parainfluenza viruses. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: **Elsevier Saunders**, p. 1937-1941, 2015

JONG, J.C. *et al.* Antigenic and Genetic Characterization of Swine Influenza (H1N1) Viruses Isolated from Pneumonia Patients in **The Netherlands Received**. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0810>

JÚNIOR, S.H.A. da S. *et al.* Descrição dos registros repetidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, Brasil, 2008-2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 3, p. 487-498, 2016.

KAMALI, A., HOLODNIY, M. Influenza treatment and prophylaxis with neuraminidase inhibitors: a review. **Infection and Drug Resistance**. v. 6, p. 187-198, 2013. Disponível em: 10.2147/IDR.S36601

KATAGIRI, S., OHIZUMI, A., HOMMA, M. An outbreak of type C influenza in an orphanage. **J Infect Dis**, v. 148, p. 51-56, 1983

KUSEL, M.M.K. de Klerk N.H Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: A birth cohort study. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 25, n. 8, p. 680-686, 2006. Disponível em: 10.1097/01.inf.0000226912.88900.a3

KUSZEWSKI, K., BRYDAK, L. The epidemiology and history of influenza. **Biomed and Pharmacother**, v. 54, n. 4, p. 188-195, 2000. Disponível em: 10.1016/S0753-3322(00)89025-3

LAGUARDIA, J. *et al.* Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 3, p. 135-146, 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742004000300002>

LAN, Y.C. *et al.* Epidemiology of pandemic Influenza A/H1N1 virus during 2009–2010 in Taiwan. **Virus Res**, v. 117, n. 1, p. 46-54, 2013. Disponível em: 10.1016/j.virusres.2013.07.007

LENZI, L., WIENS, A., GROCHOCKI, M.H.C., PONTAROLO, R. Study of the relationship between sociodemographic characteristics and new Influenza A (H1N1). **Braz J Infect Dis**, v. 15, n. 5, p. 457-61, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-86702011000500007>

LI, X. *et al.* Persistência global e local do vírus influenza A (H5N1). **Emerg Infect Dis**, v. 20, n. 8, p. 1287–95, 2014. Disponível em: 10.3201/eid2008.130910

LUCHSINGER, V. *et al.* **Show more Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 7, p. 905–912, 2012

LUNA, E.J. Vigilância epidemiológica da influenza no Brasil - onde estamos? In: Kfoury RÁ, Berezin EN, editors. Atualização em vírus respiratórios. 1th edition. São Paulo: **Guinom Propaganda & Comunicação**, p. 15-20, 2011

MAIA, D.A.B. *et al.* Avaliação da implantação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação em Pernambuco, 2014. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 28, n. 1, p. 1-13, 2019

MANDELL., DOUGLAS., and BENNETT'S. **Principles and Practices of Infectious Diseases**, 7th, p. 2142-2168.

MARAVÍ-POMA, E. *et al.* Severe 2009 H1N1 Influenza in pregnant women in Spain. **Crit Care Med**, v. 39, n. 5, p. 945-951, 2011. Disponível em: 10.1097/CCM.0b013e318208ee12

MARGOT L. SAVOY, M.D, M.P.H. Vacina contra influenza. **Lewis Katz School of Medicine at Temple University**, 2021 Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as/infecciosas/imuniza%C3%A7%C3%A3o/vacina-contrainfluenza> acesso abril 2020

MARIN M.J.S., SANTANA, F.H.S., MORACVICK, M.Y.A.D. The perception of hypertensive elderly patients regarding their health needs. **Rev Esc Enferm USP**, v. 46, n. 1, p. 103-110, 2012. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v46n1/en\\_v46n1a14.pdf](http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v46n1/en_v46n1a14.pdf)

MELLES H.H.B., TAKIMOTO, S. Frequência de anticorpos para o vírus da influenza tipo c em habitantes da cidade de São Paulo. **Rev Inst Adolfo Lutz**, v. 42, p. 17-20, 1982. Disponível em: <https://doi.org/10.53393/rial.1982.v42.36773>

MERTZ, D. *et al.* Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 23, p. 347, 2013. Disponível em: 10.1136/bmj.f5061

MICHIELS, B. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e60348, 2013. Disponível em: 10.1371/journal.pone.0060348

MOSCONA, A. Entrada do vírus parainfluenza nas células como alvo de interrupção da doença respiratória infantil. **J Clin Invest**, v. 115, n. 7, p. 1688–1698, 2005. Disponível em: 10.1172/JCI25669

MOSCONA, A. Interação do vírus da parainfluenza humana tipo 3 com a superfície da célula hospedeira. **Pediatr Infect Dis J**, v. 16, n. 10, p. 917-924, 1997.

MOURA, F.E. A. *et al.* Short report: Respiratory syncytial vírus infections in Northeastern Brazil: seasonal trends and general aspects. **Am.J. Trop.Med. Hyg**, v. 74, n.1, p. 165-167, 2006.

NAIR, H. *et al.* Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. **Lancet**, v. 381, n. 9875, 1380–1390, 2013. Disponível em: 10.1016/S0140-6736(12)61901-1

NEUZIL, K.M. et al. The burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. **J Infect Dis**, v. 185, n. 2, p. 147-152, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/338363>

NG WAI-FU. *et al.* The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza A subtype H5N1--a review. **Hum Pathol**, v. 37, n. 4, p. 390-390, 2006. Disponível em: [10.1016/j.humpath.2006.01.015](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.01.015)

NG, S. *et al.* The timeline of influenza virus shedding in children and adults in a household transmission study of influenza in Managua, Nicaragua. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 35, n. 5, p. 582-586, 2016. Disponível em: [10.1097/INF.0000000000001083](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001083)

NICHOLSON, K.G., WEBSTER, R.G., HAY, A.J. eds Textbook of influenza. **Oxford, UK: Blackwell Science**, p. 219-264, 1998.

OLIVEIRA J.F.M., BOING A.F., WALDMAN, E.A., ANTUNES, J.L. Ecological study on mortality from influenza and pneumonia before and after influenza vaccination in the Northeast and South of Brazil. **Cad Saude Pública**, v. 29, n. 12, p. 2535-2545. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00028413>

PAHO. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Washington: World Health Organization. **Health Establishments Preparation for Unusual or Unexpected Cases or Clusters of Severe Acute Respiratory Infection (SARI)**, 2009. Disponível em: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=view&id=1265&Itemid=569](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1265&Itemid=569)

PAIVA, T.M. Influenza. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 36, n. 2, p. 267-274, 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822003000200011>

PALEKAR, R.S., ROLFES, M.A. Burden of influenza-associated respiratory hospitalizations in the Americas, 2010–2015. **Plos One**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221479>

PALESE, P., SHAW, M. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. **Fields Virology**, p. 1647–1690, 2007

Pallant J. SPSS survival manual (6th edn), Maidenhead, Berkshire, England: **McGraw-Hill Education**, 2016

PANDA, S., MOHAKUD, N.K., PENA, L., KUMAR, S. Human metapneumovirus: Review of an important respiratory pathogen. **Int J Infect Dis**, v. 25, p. 45–52, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1394>

PAPPAS, G., KIRIAZE, I.J., FALAGAS, M.E. Insights into infectious disease in the era of Hippocrates. **Int J Infect Dis**, v. 12, n. 4, p. 347–50, 2008. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971207002123>



PECCHINI, R. *et al.* Parainfluenza virus as a cause of acute respiratory infection in hospitalized children. **Braz J Infect Dis**, v. 19, n. 4, p. 358–362, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.03.002>

PLANS-RUBIÓ, P. The vaccination coverage required to establish herd immunity against influenza viruses. **Preventive Medicine**, v. 55, n. 1, p. 72-77, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.02.015>

PORTER D.D., PRINCE, G.A., HEMMING, V.G., PORTER, H.G. Patogênese da infecção pelo vírus da parainfluenza humana 3 em duas espécies de ratos do algodão: *Sigmodon hispidus* desenvolve bronquiolite, enquanto *Sigmodon fulviventer* desenvolve pneumonia intersticial. **J Virol**, v. 65, n. 1, p. 103–111, 1991

POTTER, W.C., NICHOLSON, K.G., WEBSTER, R.G., HAY, A.J. Human influenza. eds Textbook of influenza. **Oxford, UK: Blackwell Science**, p. 20-39, 1998.

RABARISON J.H. *et al.* Bur-den and epidemiology of influenza-and respiratory associated severe acute respiratory illness hospitaliza-tion in Madagascar, 2011-2016. **Influenza Other Respir Viruses**, v. 13, n. 2, p. 138-147, 2019. Disponível em: 10.1111/irv.12557

REED, C. *et al.* Estimating influenza disease burden from population-based surveillance data in the United States. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0118369, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118369>

REN, Y. *et al.* Risk factors associated with severe manifestations of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection in China: a case– control study. **Virology Journal**, v. 10, p. 149, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-149>

RIBEIRO, A.F. *et al.* Risk Factors for Death from Influenza A (H1N1) pdm09, State of São Paulo, Brazil, 2009. Public **Plos One**, v. 10, n. 3, p. eo118772, 2015. Disponível em: 10.1371/journal.pone.0118772

RODRÍGUEZ, A. *et al.* First Influenza season after the 2009 pandemic Influenza: report of the first 300 ICU admissions in Spain. **Med Intensiva**, v. 35, n. 4, p. 208–216, 2011. Disponível em: 10.1016/j.medin.2011.03.001

ROMERO, D.E., CUNHA, C.B. Avaliação da qualidade das variáveis socioeconômicas e demográficas dos óbitos de Crianças menores de um ano registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade do Brasil (1996/2001). **Caderno de Saúde Pública**, v. 22, n. 3, p. 673-681, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006000300022>

ROTA, P.A. *et al.* Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. **Virology**, v. 175, n. 1, p. 59-68, 1990. Disponível em: 10.1016/0042-6822(90)90186-u

SANNI, E. *et al.* Une saison de grippe chez les enfants hospitalisés (hiver 2001/2002). **Journal de Pédiatrie et de Puériculture**, v. 17, n. 6, p. 331-337, 2004. Disponível em : <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2004.07.001>

SÃO PAULO. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Informe epidemiológico Influenza pandêmica (H1N1)**, 2012.

SCHEPENS B. *et al.* Protection and mechanism of action of a novel human respiratory syncytial virus vaccine candidate based on the extracellular domain of small hydrophobic protein. **EMBO Mol Med**, v. 6, n. 11, p. 1436-54, 2014.

SCHOMACKER H., SCHAAP-NUTT, COLLINS, P.L., SCHMIDT, A.C. Patogênese da doença respiratória aguda causada por vírus da parainfluenza humana. **Curr Opin Virol**, v. 2, n. 3, p. 294–299, 2012. Disponível em: [10.1016/j.coviro.2012.02.001](https://doi.org/10.1016/j.coviro.2012.02.001)

SCHUELTER-TREVISOL F. *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de gripe A na região sul de Santa Catarina, Brasil, na epidemia de 2009. **Rev Panam Salud Publica**, v. 32, n. 1, p. 82–6, 2012

SHEK, L.P.C., LEE, B.W. Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics. **Pediatric Respiratory Reviews**, v. 4, n. 2, p. 105-111, 2003.

SIMONSEN, L *et al.* The impact of influenza epidemics on hospitalizations. **Journal of Infectious Diseases**, v. 181, n. 3, p. 831-837, 2000. Disponível em: [10.1086/315320](https://doi.org/10.1086/315320)

SMITH W, ANDREWES, C.H., LAIDLAW, P.P. A virus obtained from influenza patients. **Lancet**, v. 2, p. 66–68, 1933

SUAREZ, D.L. Evolution of influenza viruses. **Veterinary Microbiology**, v. 74, n. 1-2, p. 15-27, 2000.

SUBBARAO, K. *et al.* Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. **Science**, v. 279, p. 393–6, 1998.

TAMERIUS, J.D. *et al.* Environmental Predictors of Seasonal Influenza Epidemics across Temperate and Tropical Climates. **PLoS Pathogens**, v. 9, n. 3, p. e1003194, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003194>

TAMERIUS, J.D. *et al.* Global Influenza Seasonality: Reconciling Patterns across Temperate and Tropical Regions. **Environmental Health Perspectives**, v. 119, n. 4, p. 439–445, 2010. Disponível em: [10.1289/ehp.1002383](https://doi.org/10.1289/ehp.1002383)

TAYLOR, R.M. A further note on 1233 (“influenza C”) virus. **Arch Gesamte Virusforsch**, v. 4, n. 4, p. 485–500, 1951. Disponível em: [10.1007/BF01241168](https://doi.org/10.1007/BF01241168)

THOMAS P.G., KEATING, R., HULSE-POST D.J., DOHERTY P.C. Cell-mediated protection in influenza infection. **Emerg Infect Dis**, v. 12, n. 1, p. 48-54, 2006. Disponível em: 10.3201/eid1201.051237

THOMPSON, W.W., IZURIETA, H.S., KRAMARZ, P. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 4, p. 232-239, 2000. Disponível em: 10.1056/NEJM200001273420402

TONG, S. *et al.* New world bats harbor diverse influenza A viruses. **PLoS Pathog**, v. 9, n. 10, p. e1003657, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003657>

TREANOR, J.J. Influenza Viruses, Including Avian Influenza and Swine Influenza. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases**, 7th, p. 2142-2168e, 2010.

TREANOR, J.J. Respiratory infections. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. **Clinical Virology**. Washington: ASM Press, p. 7-26, 2002.

U. S. Department of Health and Human **Services - Influenza Vaccine - What you need to know**, 2013.

VICTOR, J.F., XIMENES, L.B., ALMEIDA, P.C., VASCONCELOS, F.F. Sociodemographic and clinical profile of elders who receive care in a Family Health Unit. **Acta Paul Enferm**, v. 22, n. 1, p. 49-54, 2009.

VINCENTE DE ASSIS, J.M., SOUZA de T.J., ATANAKA, M. **Caracterização do perfil sociodemográficas dos casos de srag registrados em mato grosso, brasil 2019-2020**.

WANG, X. *et al.* Respiratory Virus Global Epidemiology Network. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. **Lancet Glogal Health**, v. 8, n. 4, p. e497-e510. Disponível em: 10.1016/S2214-109X(19)30545-5

WELLIVER, R.C., WONG, D.T., SUN, M., MCCARTHY, N. Bronquiolite do vírus da parainfluenza. Epidemiologia e patogênese. **Am J Dis**, v. 140, n. 1, p. 34-40, 1986

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global epidemiological surveillance standards for influenza. 2013. Switzerland: **WHO Press** 84p.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Influenza Programme Surveillance and Epidemiology team, 2012. WHO. **Interim Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza**. Geneva: Disponível em: <http://www.who.int/influenza/resources/documents/INFSURVMANUAL.pdf?ua=1>.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global influenza strategy 2019-2030**, 2020. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?sequence=18&isAllowed=y>.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Influenza Seasonal**, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>. Acesso em 03 jun 2022.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Influenza Seasonal**, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza>. Acesso em: 3 abr. 2020.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Media centre. **Influenza Seasonal**, 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Seasonal influenza is an acute respiratory infection caused by influenza viruses, which circulate in all parts of the world**, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza>. Acesso em: 13 fevereiro 2019.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Seasonal influenza is an acute respiratory infection caused by influenza viruses which circulate in all parts of the world**, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza>. Acesso em: 13 fevereiro 2019.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The top 10 causes of death**, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acesso em: 3 abr. 2020.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Total number of cases includes number of deaths. WHO reports only laboratory-confirmed cases. All dates refer to onset of illness.** Disponível em: [https://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/2020\\_01\\_20\\_tableH5N1](https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2020_01_20_tableH5N1)

XU, X. *et al.* Reassortment and evolution of current human influenza A and B Viruses **Virus Research**, v. 103, n. 1–2, p. 55-60, 2004. Disponível em: 10.1016/j.virusres.2004.02.013

YAMAYOSHI, S. *et al.* A broadly reactive human anti-hemagglutinin stem monoclonal antibody that inhibits influenza A virus particle release. **EBioMedicine**, v. 17, p. 182–191, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.007>

ZAMBRANO, B. *et al.* Estudio epidemiológico de virus respiratorios en niños en el Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro IVSS, Caracas. **Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría**, v. 62, n. 1, p. 31-34, 1999.

ZILBERBERG M.D., EPSTEIN, S.K. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 157, p. 1159–64, 1998

ZOMER-KOOIJKER, K. *et al.* Increased risk of wheeze and decreased lung function after respiratory syncytial virus infection. **PLoS One**, v. 9, n. 1, p. e87162. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087162>

## ANEXO

República Federativa do Brasil  
Ministério da SaúdeSINAN  
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

Nº

FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - DESTINADA PARA UNIDADES COM INTERNAÇÃO

## SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) - INTERNADA OU ÓBITO POR SRAG CID - J11

## VIGILÂNCIA DE INFLUENZA POR MEIO DE SRAG-INTERNADA OU ÓBITO POR SRAG:

indivíduo de qualquer idade, INTERNADO com SÍNDROME GRIPAL<sup>1</sup> e que apresente Dispneia OU Saturação de O<sub>2</sub> <95% OU Desconforto Respiratório. Deve ser registrado o óbito por SRAG independente de internação.

## DADOS DA UNIDADE DE SAÚDE, DO INDIVÍDUO E DE SUA RESIDÊNCIA

1. Data do preenchimento	2. UF	3. Município de registro do caso	Código (IBGE)
4. Unidade de Saúde de identificação do caso (hospital, PS, UPA, policlínica)		Código (CNES)	5. Data dos Primeiros Sintomas
6. Nome		7. Número do Cartão SUS	
8. Data de Nascimento	9. (ou) Idade	10. Sexo	11. Gestante
12. Raça/Cor	13. Escolaridade	14. Nome da Mãe	
15. UF	16. Município de Residência	Código (IBGE)	17. Distrito
18. Bairro	19. Logradouro (rua, avenida,...)		Código
20. Número	21. Complemento (edifício, apartamento, casa, ...)		
22. Ponto de Referência			23. CEP
24. (DDD) Telefone	25. Zona	26. País (se residente fora do Brasil)	

## ANTECEDENTES E HISTÓRICO DA INTERNAÇÃO OU DO ÓBITO

27. Recebeu Vacina contra Gripe nos últimos 12 meses?		28. Se sim, data da última dose
29. Principais sinais e sintomas		
30. Fatores de Risco		
31. Uso de antiviral?		32. Data de início do tratamento
33. Ocorreu internação?	34. Data da internação	35. UF
36. Município da unidade de internação		Código (IBGE)
37. Nome da unidade de saúde da internação (Hospital, Pronto-Socorro, UPA, Policlínica)		Código (CNES)
38. Raio X de Tórax (registrar preferencialmente o mais sugestivo para o diagnóstico de SRAG)		39. Data do Raio X
40. Fez uso de suporte ventilatório?		
41. Foi Internado em Unidade de Terapia Intensiva?		42. Data de entrada na UTI
		43. Data de saída na UTI