

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

LÍBIA ROBERTA DE OLIVEIRA SOUZA

**MORTALIDADE EM GESTANTES POR INFLUENZA
A(H1N1)pdm09 NO BRASIL NOS ANOS DE 2009 E 2010**

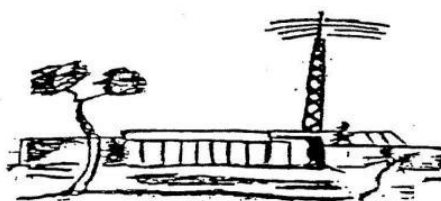
BRASÍLIA
2013

**MORTALIDADE EM GESTANTES POR INFLUENZA
A(H1N1)pdm09 NO BRASIL NOS ANOS DE 2009 E 2010**

LÍBIA ROBERTA DE OLIVEIRA SOUZA

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, para a obtenção do título de mestre em Medicina Tropical na área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Vitor Laerte Pinto Júnior



BRASÍLIA
2013

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de
Brasília. Acervo 1015065.

Souza, Líbia Roberta de Oliveira.
S729m Mortalidade em gestantes por Influenza A(H1N1)pdm09
no Brasil nos anos de 2009 e 2010 / Líbia Roberta
de Oliveira Souza. -- 2013.
70 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) - Universidade de Brasília,
Faculdade de Medicina, Núcleo de Medicina Tropical,
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2013.
Inclui bibliografia.

Orientação: Vitor Laerte Pinto Júnior.

1. Mulheres grávidas - Mortalidade - Brasil. 2. Influenza
A (H1N1) - Mortalidade - Brasil. 3. Mães - Mortalidade.
4. Mortalidade perinatal. I. Pinto Júnior, Vitor Laerte.
II. Título.

CDU 616.921.5

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

Líbia Roberta de Oliveira Souza

MORTALIDADE EM GESTANTES POR INFLUENZA A(H1N1)pdm09 NO BRASIL NOS ANOS DE 2009 E 2010

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Medicina Tropical: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

DATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO

05 de setembro de 2013

BANCA EXAMINADORA

Vitor Laerte Pinto Júnior (Orientador)

Universidade de Brasília

José Ricardo Pio Marins

Ministério da Saúde

Wildo Navegantes de Araújo

Universidade de Brasília

Elza Ferreira Noronha (Suplente)

Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus pela vida e pela oportunidade dos caminhos traçados.

À minha família e amigos, força propulsora e impulsionadora da vida. Em especial aos meus pais (Siqueira e Nil) e meus irmãos (Lídio e Luísa) pela força, incentivo e compreensão pelas ausências.

À minha avó, Catarina, sempre presente, torcendo e incentivando em todos os momentos da minha vida.

Ao meu orientador pela dedicação e paciência.

Aos amigos e colegas de trabalho da Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde pelo convívio e aprendizado.

Ao Roberto Reyes e Juan Cortez pelas valiosas contribuições.

E a todos que fazem parte do Programa de Pós-Graduação do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília pela oportunidade e aprendizado durante esse período.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada.
Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.”

Cora Carolina.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros estimados para a construção dos fatores de ponderação.

Tabela 2. Desfecho dos casos notificados de SG e SRAG em mulheres em idade fértil, segundo ano de início dos sintomas. Brasil, 2009 a 2010.

Tabela 3. Desfecho dos casos notificados de SG e SRAG em gestante, segundo ano de início dos sintomas. Brasil, 2009 a 2010.

Tabela 4. Características dos óbitos em gestantes confirmadas para Influenza A(H1N1)pdm09, segundo ano de início dos sintomas. Brasil, 2009 e 2010.

Tabela 5. Distribuição dos óbitos em gestantes confirmadas para Influenza A(H1N1)pdm09, segundo região e UF de residência, por ano de início dos sintomas. Brasil, 2009 e 2010.

Tabela 6. Distribuição das mortes maternas por região de residência e classificação da morte materna, segundo ano de ocorrência do óbito. Brasil, 2009 e 2010.

Tabela 7. Proporção de pares encontrados segundo os passos de blocagem. Brasil, 2009 e 2010.

Tabela 8. Distribuição das mortes maternas originais (SIM) e corrigidas após o relacionamento de base de dados entre o SIM e o Sinan, segundo a Região/UF. Brasil - Cenário 1, 2009 e 2010.

Tabela 9. Distribuição das mortes maternas originais (SIM) e corrigidas após o relacionamento de base de dados entre o SIM e o Sinan, segundo Região/UF. Brasil - Cenário 2, 2009 e 2010.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Razão de Mortalidade Materna corrigida. Brasil, 1990 a 2010.

Figura 2. Distribuição dos óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09, segundo semana epidemiológica de ocorrência. Brasil, 2009 e 2010.

Figura 3. Distribuição das mortes maternas, segundo tipo e CID específico do grupo de doenças do aparelho respiratório, complicando a gravidez, parto e puerpério (CID-10: O99.5), por semana de ocorrência do óbito. Brasil, 2009 e 2010.

LISTA DE ABREVIÇÕES

ANZIC	The Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª versão
EUA	Estados Unidos da América
HA	Hemaglutinina
Influenza A(H1N1)pdm09	Influenza A(H1N1) pandêmico 2009
MM	Morte Materna
MS	Ministério da Saúde
NA	Neuraminidase
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
RNA	Ribonucleic acid
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SE	Semana Epidemiológica
SG	Síndrome Gripal
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIVEP-Gripe	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica de Influenza
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
UF	Unidade Federada
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UVB	Raio Ultravioleta do Tipo B
WHO	World Health Organization

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Influenza.....	15
1.2. Vigilância de Influenza.....	18
1.3. Pandemia no Brasil	19
1.4. Influenza e gestação.....	21
1.5. Morte Materna.....	22
2. JUSTIFICATIVA.....	25
3. OBJETIVOS	26
3.1 Geral.....	26
3.2 Específicos	26
4. MÉTODOS.....	27
4.1 Delineamento de estudo.....	27
4.2 População.....	27
4.3 Critérios de inclusão.....	27
4.4 Fontes de dados	28
4.5 Relacionamento probabilístico de base de dados.....	28
4.6 Definições utilizadas	31
4.7 Análise de dados	32
4.8 Aspectos Éticos	34
5. RESULTADOS.....	35
5.1 Óbito por Influenza A(H1N1)pdm09	35
5.2 Morte Materna.....	41
5.3 Impacto da Influenza A(H1N1)pdm09 na morte materna	43
6. DISCUSSÃO	49
7. CONCLUSÕES.....	55
8. REFERÊNCIAS	56
ANEXOS	64

RESUMO

Em abril de 2009 foram identificados os primeiros casos por Influenza A(H1N1)pdm09 e, em junho desse mesmo ano, foi declarada fase pandêmica por este novo subtipo. As gestantes foram identificadas precocemente como grupo de risco para complicações e óbito. O Brasil apresentou decréscimo de 51% na morte materna no período de 1990 e 2010, porém houve um incremento nesse indicador no ano de 2009, o qual pode ter sido influenciado por tal pandemia. O objetivo desse estudo foi descrever a mortalidade por Influenza A(H1N1)pdm09 entre gestantes no Brasil, nos anos de 2009 e 2010. Foi realizado um estudo descritivo sobre a mortalidade em gestantes empregando-se o método de relacionamento probabilístico entre os óbitos por todas as causas no Sistema de Informação sobre Mortalidade e as notificações no Sistema de Informação de Agravos de Notificação em mulheres de 10 a 59 anos. Foram realizados 7 passos de blocagem e as variáveis nome e data de nascimento foram utilizadas para o pareamento. Foram identificados óbitos subnotificados e subinformados no SIM e calculada a proporção de mortes maternas por Influenza A(H1N1)pdm09. Foram notificadas 6.695 gestantes no período estudado e confirmados 3.301 (49,3%) casos por Influenza A(H1N1)pdm09. Em 2009, 52,% (3.164/6.000) dos casos foram confirmados, o equivalente a 95,8% no período de estudo. Dentre o total de gestantes notificadas, 371 (5,5%) evoluíram para óbito, sendo 61,2% (227) dos óbitos confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09. Enquanto menos de 3% da população de mulheres em idade fértil era gestante, mais de 30% das mulheres em idade fértil, que evoluíram para óbito por Influenza A(H1N1)pdm09 eram gestantes. Quarenta e dois por cento dos óbitos tinham registro de pelo menos uma comorbidade e mais de 50% estavam no terceiro trimestre da gestação. O pico das mortes maternas pelo grupo das doenças do aparelho respiratório complicando a gravidez, parto e puerpério coincidiu com o pico dos óbitos em gestantes por influenza A(H1N1)pdm09. Após identificação dos óbitos subnotificados e subinformados em gestantes por Influenza A(H1N1)pdm09, foi

evidenciado que, entre 9,9% e 9,0% das mortes maternas, em 2009, e entre 1,8% e 1,5%, em 2010, foram por Influenza A(H1N1)pdm09. Excluindo as mortes maternas por Influenza A(H1N1)pdm09, a Razão de Morte Materna não sofreria incremento em 2009. A pandemia pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09 foi responsável pelo aumento de morte materna em 2009, no Brasil, evidenciado por exagerada representação de gestantes entre os óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 nas mulheres em idade fértil e por elevação do número de mortes maternas. Recomenda-se que sejam realizados estudos sobre o uso de oseltamivir e da vacina contra influenza na mitigação dos óbitos por influenza em gestante.

Palavras-chave: Gestante, Influenza, Mortalidade.

ABSTRACT

In April 2009, the first cases of Influenza A(H1N1)pdm09 were identified and in June of that year was declared pandemic phase for this new subtype. Pregnant women were at increased risk of complications and death according to early reports on the pandemic epidemiology. Brazil had a 51% decrease in maternal deaths between 1990 and 2010, but there was an increase in this indicator in 2009, which may have been influenced by such a pandemic. The aim of this study was to describe mortality from Influenza A(H1N1)pdm09 among pregnant women in Brazil during the years 2009 and 2010. We conducted a descriptive study on mortality among pregnant women using the method of probabilistic record linkage between deaths from all causes in the Mortality Information System (SIM) and reports of cases in women with 10-59 years-old. Seven blocking steps were executed and variables name and date of birth used for pairing. We identified underreported and under informed deaths in the SIM and calculated the proportion of maternal deaths due to Influenza A(H1N1)pdm09. During the study period, 6,695 pregnant women were reported and 3,301 (49.3%) were confirmed for influenza A(H1N1)pdm09. In 2009, 52% (3.164/6.000) of the cases were confirmed, equivalent to 95.8% in 2009-2010. Among the total number of pregnant women reported, 371 (5.5%) died, among them 61.2% (227) was confirmed as influenza A(H1N1)pdm09 deaths. While less than 3% of the population of women of childbearing age was pregnant, over 30% of them who have died due to Influenza A(H1N1)pdm09 were pregnant. Forty-two percent of recorded deaths had at least one known comorbidity, and over 50 % were in the third trimester of pregnancy. The peak of maternal deaths ordered by group of respiratory diseases complicating pregnancy, childbirth and puerperium coincided with the peak of deaths in pregnant women with influenza A(H1N1)pdm09. After identification of underreported and under informed deaths among pregnant women by Influenza A(H1N1)pdm09, it was shown that between 9.9% and 9.0% of maternal deaths in 2009 and between 1.8 % and 1.5 % in 2010 were due to Influenza

A(H1N1)pdm09. Excluding maternal deaths due to Influenza A(H1N1)pdm09, the Maternal Mortality Ratio in Brazil did not suffer an increase in 2009. The pandemic of Influenza A(H1N1)pdm09 was responsible for the increase of maternal death in Brazil in 2009, evidenced by overrepresentation of deaths among pregnant women with Influenza A(H1N1)pdm09 in women of childbearing age and increased number of maternal deaths. It is recommended that studies on the use of oseltamivir or the influenza vaccine in mitigating influenza deaths in pregnant women.

Keywords: Pregnant, Influenza, Mortality.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Influenza

A Influenza é uma doença febril aguda, geralmente autolimitada, associada com significativa morbidade e mortalidade por ano no mundo (Simonsen *et al*, 1997; Molinari *et al*, 2007). Ocorre em surtos de gravidade variável (Treanor, 2011) e, atualmente, é a maior ameaça entre as doenças com capacidade de causar pandemia entre humanos.

Seu agente etiológico é um vírus RNA, da família Ortomixovirus, subdividido em três tipos antigenicamente distintos: A, B e C (Treanor, 2011; Kuschnaroff *et al*, 2005). O conhecimento moderno sobre o vírus aconteceu após o isolamento do tipo A, em 1933, do tipo B, em 1939, e do tipo C, em 1950. Sua nomenclatura inclui o tipo do vírus, o local, o ano de isolamento e um número de identificação. Para o vírus A, ainda se inclui o subtipo de duas glicoproteínas: a Hemaglutinina (HA) e a Neuraminidase (NA) (Treanor, 2011).

Há diferenças na organização genética, estrutura, hospedeiros, epidemiologia e características clínicas entre os três tipos de vírus, todavia eles compartilham características comuns como presença de um envelope derivado de célula hospedeira, envelope de glicoproteínas e um genoma segmentado, composto de fita simples de RNA de sentido negativo (Treanor, 2011).

O vírus Influenza sofre frequentes trocas antigênicas, variação antigênica, que envolve as glicoproteínas: HA e NA. O tipo A é o mais susceptível a essas variações, capaz de acumular mutações pontuais, *antigenic drift*, ou alterações genéticas profundas, *antigenic shift*, esta última com capacidade de originar um novo subtipo de vírus. São encontrados em várias espécies de animais, tais como seres humanos, suínos, equinos, mamíferos marinhos e aves, enquanto

os tipos B e C infectam predominantemente seres humanos (Treanor, 2011; Kuschnaroff *et al*, 2005).

Normalmente apresenta comportamento sazonal, correspondendo à circulação anual de variantes antigênicas dos vírus da Influenza humana. Um episódio de Influenza tem sido associado, em média, a 5-6 dias de restrição de atividade, 3-4 de repouso e 3 de ausência ao trabalho ou escola. A doença também foi associada à diminuição do desempenho no trabalho e redução de independência funcional em idosos. Cursa, frequentemente, com início abrupto dos sinais e sintomas predominantemente sistêmicos, incluindo febre, calafrios, tremores, cefaleia, mialgia e anorexia, assim como sintomas respiratórios como tosse seca, dor na garganta, obstrução nasal e coriza. Os sintomas sistêmicos geralmente persistem por três dias, coincidindo com a duração da febre, sendo o último, o achado mais importante. No entanto, alguns grupos de indivíduos podem evoluir para complicações e óbitos, como crianças menores de dois anos de idade, idosos, pessoas com comorbidades e gestantes (Treanor, 2011).

O comportamento sazonal do vírus difere segundo regiões, no entanto, as razões para tal diferença ainda não estão claramente determinadas, tendo sido consideradas condições ambientais favoráveis à sobrevivência do vírus (Treanor, 2011), como a temperatura e umidade do ar (Lowen *et al*, 2007; Shaman *et al*, 2010), além de variação sazonal de radiação UVB associada à produção de vitamina D, influenciando a resposta imunitária à infecção (Juzeniene *et al*, 2010).

Em regiões de clima temperado, as epidemias acontecem predominantemente na estação do inverno, geralmente de novembro a abril, no Hemisfério Norte, e de maio a setembro, no Hemisfério Sul (Treanor, 2011). Nos trópicos, a sazonalidade do vírus da Influenza é menos aparente, tendo sido observada a ocorrência do vírus durante todo o ano, com picos na estação chuvosa/inverno, ou a ocorrência do vírus sem uma sazonalidade bem definida (Moura *et al*, 2009).

Epidemias de Influenza são associadas a excesso de morbidade e mortalidade, geralmente expresso por meio de óbitos e hospitalizações associadas à pneumonia e Influenza (Simonsen *et al*, 2000; Thompson *et al*, 2004; Thompson *et al*, 2009).

Durante epidemias, estima-se uma taxa de ataque entre os não vacinados de 10% a 20%, podendo atingir até 40% a 50%, sendo esta taxa maior em crianças do que em adultos (Treanor, 2011). Estima-se que 10% da população mundial apresente pelo menos um episódio de Influenza ao ano. Epidemias de Influenza, de gravidade variável, têm ocorrido de maneira sistemática em intervalos de um a três anos predominantemente no inverno, pelo menos nos últimos 400 anos (Treanor, 2011; Foleo-Neto *et al*, 2003).

As pandemias acontecem quando um novo subtipo de vírus Influenza, ao qual a população não possui imunidade, acomete diversos países de diferentes continentes (Foleo-Neto *et al*, 2003). Caracterizam-se por rápida transmissão com surtos simultâneos em todo o mundo; ocorrência fora do período sazonal; alta taxa de ataque em todos os grupos etários, com altos níveis de mortalidade particularmente em adultos jovens saudáveis; e vários picos imediatamente antes e após o surto principal (Treanor, 2011). Têm ocorrido de forma irregular, geralmente com intervalo de 30 a 40 anos, sendo a Gripe Espanhola (1918-1919), a Asiática (1957) e a de Hong-Kong (1968) responsáveis por milhões de mortes no mundo (Treanor, 2011; Foleo-Neto *et al*, 2003). A Gripe Espanhola foi a maior delas, tendo computado, aproximadamente, 21 milhões de óbitos em três ondas (Treanor, 2011).

A mais recente pandemia foi ocasionada pelo vírus Influenza A(H1N1) pandêmico, 2009 (pdm09). A Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou o surgimento do novo vírus em abril de 2009, o início da fase pandêmica em junho deste mesmo ano e fase pós-pandêmica em agosto de 2010 (WHO, 2009).

Em contraste com a Influenza sazonal, a pandemia de 2009 apresentou alta taxa de ataque entre crianças e adultos jovens, com aproximadamente

90% das mortes ocorrendo em pessoas menores de 65 anos de idade (*Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1)2009 Influenza, 2010*).

1.2. Vigilância de Influenza

A vigilância de Influenza foi iniciada pela OMS, em 1952, com a *Global Influenza Surveillance Network* (GISN), com o objetivo de criar uma rede de laboratórios com capacidade de dispor informações virológicas detalhadas para subsidiar a escolha da composição anual da vacina contra influenza para os hemisférios Norte e o Sul (WHO, 2011). Atualmente, essa rede conta com seis Centros Colaboradores, quatro Laboratórios de Regulamentação Essencial e 141 Centros Nacionais de Influenza em 111 Estados-Membros da OMS (WHO, 2013).

No Brasil, a vigilância de Influenza foi iniciada no ano de 2000, com a implantação de um Sistema de Vigilância Sentinela de Influenza, em âmbito nacional, associado ao uso de dados indiretos de morbidade e mortalidade relacionados a esta doença. As unidades sentinela desempenhavam as atividades de monitoramento dos atendimentos por síndrome gripal e a circulação dos principais vírus responsáveis por infecções agudas do sistema respiratório na comunidade. Seu sistema de informação é o SIVEP-Gripe, com transmissão de dados em tempo real (Ministério da Saúde, 2004a). A implantação se deu de forma gradual e em 2010 havia 60 unidades sentinelas distribuídas em 26 das 27 unidades federadas do Brasil (Ministério da Saúde, 2004a; Freitas, 2013).

Cada unidade sentinela deveria informar o total semanal de atendimentos gerais e por síndrome gripal, bem como coletar cinco amostras semanais de secreção de nasofaringe de pacientes com síndrome gripal, utilizando swab ou

aspirado. As amostras são enviadas aos Lacen's, onde são analisadas por Imunofluorescência indireta (IFI), para detecção dos seguintes vírus respiratórios: Influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3, adenovírus e vírus sincicial respiratório. Após a realização da IFI, todas as amostras positivas e inclusivas, além de 10% das negativas, deveriam ser encaminhadas aos laboratórios de referência para vírus respiratório para realização de testes de biologia molecular para análise genética e antigênica. (Freitas, 2013).

Em 2009, com o surgimento da pandemia de Influenza pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09, o país iniciou a notificação compulsória dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) para monitoramento dos casos de Influenza por novo subtipo viral. Desse modo, o Sistema Informação de Agravos de Notificação (Sinan), sistema oficial para registros de notificações compulsórias no território nacional, passou a receber as notificações por meio do aplicativo Sinan web – Influenza A(H1N1), também com transmissão de dados *on line* (Ministério da Saúde, 2009a). O instrumento para coleta de dados é a ficha de notificação/investigação do Sinan Influenza web (Anexo 1) e o diagnóstico etiológico dos casos de SRAG foi realizado pela técnica de RT-PCR em tempo real, a partir deste ano (Ministério da Saúde, 2010a).

1.3. Pandemia no Brasil

Em 2003, foi designado um comitê técnico para iniciar a elaboração do Plano de Preparação para uma Pandemia, com o objetivo de reduzir o impacto de uma pandemia no Brasil. Desde então, o país vem realizando atualizações, utilizando este primeiro plano como matriz para as versões subsequentes. No ano de 2009, o Brasil estava na terceira versão do plano, o qual serviu de base para a elaboração das ações realizadas durante a pandemia pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09 (Ministério da Saúde, 2006). Em 2010, foi realizada a

mais recente revisão e readequação do Plano Brasileiro de Preparação para Enfrentamento de uma Pandemia de Influenza (Ministério da Saúde, 2010b).

A pandemia foi dividida em duas fases epidemiológicas distintas. No país, a fase de contenção se deu entre as SE 16 e 28 de 2009, período que compreende a identificação dos primeiros casos suspeitos até a declaração de transmissão sustentada; nessa fase era recomendada a notificação dos casos de SG. A fase de mitigação foi iniciada a partir da SE 29 de 2009 e visava reduzir a gravidade e mortalidade pela doença; a partir de então, a recomendação foi notificar os casos de SRAG, independentemente da história de viagem internacional, além dos óbitos (Ministério da Saúde, 2010a).

A definição de caso, utilizada pela vigilância de Influenza, sofreu modificações entre os anos de 2009 e 2010 (Ministério da Saúde, 2010a), conforme descrito:

- a) SE 16 a 28 de 2009: Síndrome gripal, que consistia em febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta;
- b) SE 29 a 52 de 2009: Síndrome Respiratória Aguda Grave, que compreendia os indivíduos com febre, tosse e dispneia;
- c) SE 1 a 52 de 2010: Síndrome Respiratória Aguda Grave hospitalizada, ou seja, o indivíduo com febre, tosse, dispneia e que foi hospitalizado.

Foram registrados 50.482 casos de SRAG confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09 por critério laboratorial ou clínico epidemiológico, em 2009, no território nacional. O sexo feminino foi o mais frequente, representando 57,2% (28.886) dos casos confirmados, incluindo 71,6% (20.680) de mulheres em idade fértil (10 a 49 anos), sendo que, destas, 15,1% (3.121) eram gestantes. Houve 2.060 casos que evoluíram para óbito nesse ano, sendo 56,8% (1.170) do sexo feminino, 70,2% das quais tinham idade entre 10 e 49 anos e 24,1% dessas mulheres em idade fértil eram gestantes (Ministério da Saúde, 2011a).

Em 2010, foram notificados 973 casos confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09, e, destes, 60,3% (606) eram do sexo feminino, com uma

concentração de 67,0% (406) na faixa etária de 10 a 49 anos. Entre as mulheres em idade fértil, 33,0% (134) eram gestantes. Do total de casos confirmados, 123 evoluíram para óbito. Setenta e um por cento (81) dos óbitos eram do sexo feminino, dos quais 70,4% (57) estavam em idade fértil (10 a 49 anos) e, dessas, 47,4% (27) eram gestantes (Ministério da Saúde, 2011a).

1.4. Influenza e gestação

A suscetibilidade das gestantes às complicações e aos óbitos por doenças infecciosas, entre elas a Influenza, é modificada devido a fatores como alterações na função imunológica (Jamieson *et al*, 2009), diminuição da expansibilidade pulmonar devida à compressão diafragmática e presença de comorbidades (Mark *et al*, 2008).

Tanto durante os períodos sazonais (Neuzil *et al*, 1998) quanto pandêmicos (Treanor, 2011; Rasmussen *et al*, 2008; Jamieson *et al*, 2009; ANZIC, 2010) tem sido atribuído um risco aumentado de mortalidade para as gestantes, especialmente no terceiro trimestre de gestação, quando comparadas com as pessoas não gestantes.

Um estudo de revisão sistemática da literatura apontou que mulheres gestantes quando comparadas com não mulheres gestantes, com idade similar, ou quando comparadas com a população em geral, apresentam um maior risco de hospitalização, morte e outros desfechos graves devido à infecção por Influenza A(H1N1)pdm09 (Mosby *et al*, 2011).

Os recém-nascidos de mães acometidas pelo vírus Influenza raramente foram afetados pela doença, porém a infecção na gestação está associada a desfechos desfavoráveis relacionados à doença materna, como aborto, partos prematuros, realização de cesariana e sofrimento fetal (WHO, 2010a; ANZIC, 2010; Mosby *et al*, 2011).

Em contraste com a maioria dos achados, alguns estudos não demonstraram este risco (Gérardin *et al*, 2010), inclusive alguns realizados no Brasil (Lenzi *et al*, 2012; Yokota *et al*, 2011). Foi sugerido que o pequeno número de óbitos em gestantes e a melhor assistência propiciada pela precoce hospitalização e uso de oseltamivir poderiam explicar tais resultados (Gérardin *et al*, 2010; Mosby *et al*, 2011).

Devido ao risco aumentado para complicações e óbitos por Influenza, alguns países como Canadá e EUA recomendavam vacinação contra Influenza para gestantes antes da pandemia de influenza surgida em 2009 (Fiore *et al*, 2007; NACI, 2007). No Brasil, as gestantes foram incluídas na campanha nacional de vacinação contra Influenza A(H1N1)pdm09, realizada em 2010 (Ministério da Saúde, 2010c). O Ministério da Saúde passou a recomendar a vacinação anual contra Influenza para as gestantes como grupo prioritário da campanha nacional de vacinação a partir de 2011 (Ministério da Saúde, 2011b).

1.5. Morte Materna

A mortalidade materna é um bom indicador de saúde da população por ser considerada uma morte evitável em 92% dos casos, além de proporcionar a evidência de iniquidades, uma vez que diferenças na sua ocorrência evidenciam variações socioeconômicas, ocorrendo principalmente nos países em desenvolvimento (Laurenti, 2008; Ministério da Saúde, 2009b).

No ano 2000, os países membros das Nações Unidas elaboraram a Declaração do Milênio, na qual se comprometeram com a erradicação da extrema pobreza. Este documento estabeleceu oito objetivos, denominados Objetivos do Milênio, e, dentre eles, melhorar a saúde materna por meio da redução da mortalidade materna em três quartos, entre os anos de 1990 e

2015, e do acesso universal à saúde reprodutiva até 2015 (WHO, Unicef, UNFPA and The World Bank Estimates, 2012; IPEA, 2010).

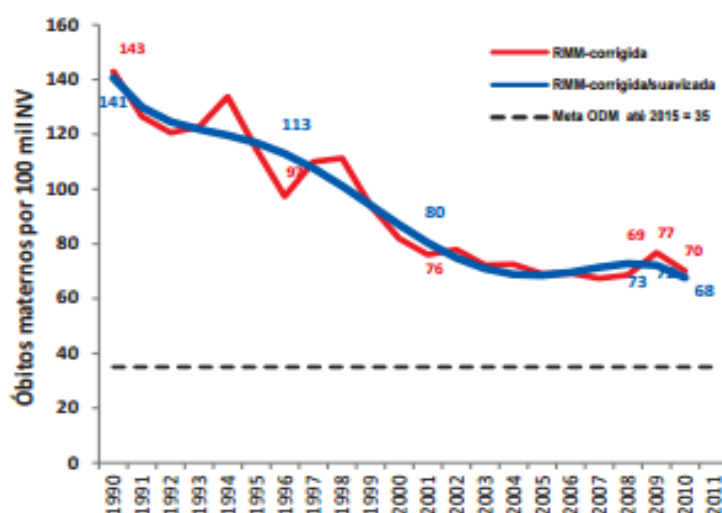
No mundo, a mortalidade materna apresentou um decréscimo de 47% entre os anos de 1990 e 2010 e a Razão de Morte Materna declinou de 400 para 210 mortes maternas por 100.000 nascidos vivos neste mesmo período, representando uma média anual de redução de 3,1%. Essa distribuição é heterogênea entre os países, uma vez que os países em desenvolvimento computam 99% das mortes maternas, com concentração de aproximadamente 85% destas na África Subsaariana e no Sul da Ásia (WHO, Unicef, UNFPA and The World Bank Estimates, 2012).

O MS implantou os Comitês de Morte Materna em 1987 (Ministério da Saúde, 2007) e incluiu o indicador referente à investigação de óbitos de mulheres em idade fértil no Pacto de Indicadores da Atenção Básica em 1998, com o intuito de contribuir com a melhoria da atenção à saúde materna e da melhoria da qualidade dos dados (Ministério da Saúde, 1998). Essas estratégias foram reforçadas com o compromisso de diminuir a mortalidade materna, assumido com a Declaração do Milênio, da qual o Brasil é signatário (Nações Unidas, 2000).

Em 2003, o óbito materno tornou-se um evento de notificação compulsória (Ministério da Saúde, 2003), por meio do preenchimento da Declaração de Óbito (Anexo 2), documento padrão do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) (Ministério da Saúde, 2009b). Em 2004, a vigilância epidemiológica e o monitoramento da mortalidade materna são definidos como uma das atribuições dos municípios e dos estados de forma complementar (Ministério da Saúde, 2004b). Em 2008, é regulamentada a vigilância da morte materna por meio de estabelecimento de fluxos e prazos (Ministério da Saúde, 2008). Apesar desses esforços, a redução da mortalidade materna com alcance da meta estabelecida pela Declaração do Milênio ainda é um desafio no Brasil.

Entre os anos de 1990 e 2010 houve um decréscimo de 51% na Razão de Morte Materna no Brasil, com um incremento desse indicador no ano de 2009 (Figura 1), que coincide com a ocorrência da pandemia pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09 (Ministério da Saúde, 2012). Neste mesmo ano, observou-se aumento de mais de quatro vezes nas mortes maternas indiretas devido ao grupo de doenças do aparelho respiratório, complicadas pela gestação, parto e puerpério. Esse grupo de doenças ocupou a principal causa de morte materna indireta em 2009, diferente dos anos anteriores (Ministério da Saúde, 2012).

Figura 1. Razão de Mortalidade Materna corrigida. Brasil, 1990 a 2010.



Fonte: SVS/MS.

2. JUSTIFICATIVA

A gestação é um conhecido fator de risco para complicações e óbitos por doenças respiratórias, entre elas a Influenza. Durante a pandemia pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09, esse grupo foi precocemente identificado como grupo de risco para complicações e óbitos.

No Brasil, houve aumento do número de mortes maternas em 2009 quando comparado aos anos anteriores, apesar da diminuição de mais da metade entre os anos de 1990 e 2010 e das ações desenvolvidas pelo MS, com o objetivo de melhorar a assistência às gestantes e à qualidade dos dados relacionados a esse contexto.

A subnotificação e a subinformação constituem um dos desafios para o monitoramento da mortalidade materna. A subnotificação das declarações de óbito se caracteriza pela omissão do registro do óbito em cartório e a subinformação das causas dos óbitos acontece quando é realizado o preenchimento incorreto das declarações de óbito, com a omissão de que a morte teve causa relacionada à gestação e puerpério. A OMS recomenda a integração de dados provenientes de diversas fontes para captação de tais óbitos não registrados no SIM (Ministério da Saúde, 2009b).

Desse modo, justificou-se o estudo acerca da mortalidade em gestantes nos anos de 2009 e 2010, tendo em vista o cenário da pandemia pelo vírus Influenza A(H1N1)pmd09. Este procurou contribuir para o conhecimento sobre o impacto da pandemia na ocorrência de mortes maternas, bem como para o fornecimento de subsídios para o planejamento das ações de prevenção e controle em situações de futuras epidemias e pandemias.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Descrever a mortalidade por Influenza A(H1N1)pdm09 entre gestantes, no período de 2009 e 2010, no Brasil.

3.2 Específicos

- Descrever a ocorrência dos óbitos em gestantes por Influenza A(H1N1)pdm09, segundo pessoa, tempo e lugar;
- Identificar subnotificação e subinformação de óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 no SIM;
- Descrever o percentual de óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 entre o total de mortes maternas.

4. MÉTODOS

4.1 Delineamento de estudo

Trata-se de um estudo descritivo no qual foi analisada a mortalidade entre gestantes por Influenza A(H1N1)pdm09, no período de 2009 a 2010, empregando-se o método de relacionamento probabilístico de registros. Foram utilizados dados secundários provenientes dos sistemas de informação Sinan e SIM.

4.2 População

A população de estudo foi constituída dos casos notificados no Sinan e dos óbitos registrados no SIM em mulheres gestantes no Brasil, no período de 2009 a 2010.

4.3 Critérios de inclusão

Uma das estratégias para melhorar a captação de óbitos maternos não declarados é a investigação dos óbitos ocorridos em mulheres em idade fértil, 10 a 49 anos (Ministério de Saúde, 2009b). Nesse estudo, considerou-se arbitrariamente ampliar a faixa etária até os 59 anos, com vistas a aumentar a sensibilidade na captação de óbitos. Foram selecionados os casos de notificações que atendiam a definição de caso no Sinan e os óbitos por todas as causas básicas registrados no SIM nos anos de 2009 e 2010, em mulheres de 10 a 59 anos no Brasil.

4.4 Fontes de dados

Foram utilizados dados do Sinan Influenza Web, sistema oficial para registro de notificações de SG e SRAG, e do SIM, sistema oficial de registro de mortalidade.

4.5 Relacionamento probabilístico de base de dados

Neste estudo foi empregado o método de relacionamento probabilístico de registros (*probabilistic record linkage*), o qual utiliza campos comuns nas bases de dados analisadas, para estimar as probabilidades, por meio de escores, dos registros de dois ou mais bancos de dados pertencerem ao mesmo indivíduo (Teixeira *et al*, 2006).

No preparo dos bancos foi gerado um arquivo reduzido com as variáveis utilizadas durante o relacionamento de bases de dados, com o objetivo de otimizar o processo.

No Sinan foram selecionadas as seguintes variáveis: número da notificação, nome do paciente, nome da mãe, UF e município de residência, UF e município de hospitalização, unidade de hospitalização, bairro, endereço, evolução, data de nascimento, data de início dos sintomas, data de hospitalização e data do óbito. No SIM foram selecionadas as variáveis: número da declaração de óbito, nome do paciente, nome da mãe, UF e município de residência, UF e município de ocorrência do óbito, unidade de ocorrência do óbito, bairro, endereço, data de nascimento e data do óbito.

O relacionamento probabilístico de registros se baseia em três etapas: padronização, blocagem e pareamento (Camargo *et al*, 2000; Camargo *et al*, 2007).

Na primeira etapa foram padronizadas as variáveis utilizadas na blocagem e no pareamento, com o objetivo de permitir a adequada comparação entre os dois arquivos. Os campos referentes às datas foram

padronizados no formato AAAAMMDD e os campos referentes ao nome e nome da mãe sofreram alteração dos caracteres minúsculos para maiúsculos, eliminação dos sinais de pontuação, de espaços duplos e dígitos, bem como fracionamento destes em códigos fonéticos compostos por quatro dígitos (*soundex*) (Camargo *et al*, 2007).

Na etapa de blocagem foram criados blocos lógicos, para comparar os registros pertencentes ao mesmo bloco. A técnica de blocagem em múltiplos passos mostrou-se eficiente para identificação de pares em estudos anteriores. Tal etapa foi realizada em sete passos, utilizando uma chave mais restrita no início com o objetivo de minimizar a ocorrência de falso-negativo. Foi utilizado o código fonético *Soundex* como uma das chaves de blocagem, uma vez que permite minimizar a ocorrência de erros gerados com o emprego direto dos nomes (Coeli, *et al*, 2002).

Foram utilizadas as seguintes chaves: 1) *Soundex* de primeiro nome, *soundex* do último nome e município de residência; 2) *Soundex* de primeiro nome, *soundex* do último nome e UF de residência; 3) *Soundex* de primeiro nome, *soundex* do último nome e região de residência; 4) *Soundex* de primeiro nome, UF de residência; 5) *Soundex* do último nome e UF de residência; 6) *Soundex* de primeiro nome e Região e 7) *Soundex* de primeiro nome, *soundex* do último nome.

Para comparação dos registros foram utilizadas as variáveis: “nome do paciente” e “data de nascimento”. Foi utilizada a distância de Levenshtein para a variável “nome completo” e um algoritmo para caractere para a “data do nascimento”.

Os parâmetros para a construção dos fatores de ponderação (concordância ou discordância) foram estimados com base no algoritmo *expectation maximization* utilizado pelo próprio software RecLink (Migowski, 2010), que consiste em estimar parâmetros via máxima verossimilhança com dados faltantes, permitindo identificar registros comuns pertencentes ao mesmo indivíduo em bases de dados diferentes, de acordo com suas

características (Junger, 2006). Os parâmetros foram estimados com base numa fração amostral dos bancos de dados utilizados (Tabela 1).

Tabela 1. Parâmetros estimados para a construção dos fatores de ponderação.

Variável	Probabilidade de acerto	Probabilidade de erro
Nome do paciente	95,4637	0,0016
Data de nascimento	98,7375	2,5839

O cálculo de scores sumariza o grau de concordância global entre registros de um mesmo par e, a partir deste cálculo, foram definidos limiares para a classificação dos pares relacionados em pares verdadeiros, duvidosos e não pares (Camargo *et al*, 2007). Para a definição dos scores superior e inferior foi realizada uma revisão manual de uma fração dos pares. Os scores admitidos para classificação de pares foram acima de 20 para pares e inferiores a zero para não pares. Os demais registros (pares duvidosos) foram submetidos à revisão manual criteriosa no intuito de classificá-los como pares ou não pares.

A revisão manual para identificação dos pares foi realizada a partir da observação das seguintes variáveis: nome do paciente, nome da mãe, data de nascimento, data do óbito, município de residência e endereço de residência. Quando não foi possível identificar se os registros se tratavam de um par a partir dessas variáveis, foram utilizadas município de ocorrência, data de internação e unidade de internação. Também foi considerada a especificidade dos nomes e sobrenomes e o grau de concordância entre as variáveis: nome, data de nascimento, data do óbito e município de residência.

No caso de um mesmo indivíduo ter sido pareado com mais de um registro, foi excluído o registro mais recente e, se necessário, atualizados os campos no registro mais antigo.

4.6 Definições utilizadas

Segundo a OMS, morte materna é definida como “morte de uma mulher durante a gestação ou dentro de um período de 42 dias após o término da gestação, independentemente da duração ou da localização da gravidez, devido a qualquer causa relacionada com ou agravada pela gravidez ou por medidas em relação a ela, porém não devida a causas acidentais ou incidentais” (WHO, 2010b).

Como mortes maternas foram consideradas as causadas por afecções do Capítulo XV da CID-10 – Gravidez, parto e puerpério, com exceção das mortes fora do período do puerpério de 42 dias, acrescidas das mortes consideradas maternas classificadas em outros capítulos. São elas: 1) tétano obstétrico (A34), transtornos mentais e comportamentais associados ao puerpério (F53) e osteomalácia puerperal (M83.0), nos casos em que a morte ocorreu em até 42 dias após o término da gravidez ou nos casos sem informação do tempo transcorrido entre o término da gravidez e a morte; e, 2) Doença causada pelo HIV (B20 a B24), mola hidatiforme maligna ou invasiva (D39.2) e necrose hipofisária pós-parto (E23.0), quando o óbito ocorreu na gravidez ou em até 42 dias após seu término (Ministério da Saúde 2012; OPAS, 2008).

Quanto às causas de morte, a morte materna pode ser classificada como direta ou indireta. Mortes maternas diretas são resultantes de complicações de causas ou estados exclusivos do ciclo gravídico-puerperal. As mortes maternas indiretas são aquelas devidas às doenças pré-existentes ou que se desenvolveram durante a gravidez, não devidas a causas obstétricas diretas, mas que foram agravadas pelo efeito fisiológico da gravidez (WHO, 2010b).

As mortes maternas diretas e indiretas foram classificadas segundo os códigos da CID-10 (Anexo 3) (Ministério da Saúde 2012; OPAS, 2008). Entre as mortes maternas indiretas, o CID-10 específico para classificar mortes

maternas por Influenza A(H1N1)pdm09 é o O99.5 - Doenças do aparelho respiratório complicando a gravidez, o parto e o puerpério.

Morte materna por Influenza A(H1N1)pdm09 foi classificada como os casos de gestantes notificadas no Sinan, confirmadas por Influenza A(H1N1)pdm09, que evoluíram para óbito. Com objetivo de garantir que se cumpra o critério temporal para classificação da morte materna, os óbitos em gestantes que estavam no terceiro trimestre de gestação no momento do início dos sintomas foram excluídos do estudo quando o intervalo entre a data de início dos sintomas e data do óbito foi maior que 42 dias, uma vez que a ficha de notificação do Sinan não contemplava a informação sobre data do parto.

Os óbitos em gestantes por Influenza A(H1N1)pdm09 notificados no Sinan e não encontrados no SIM foram classificados como subnotificação. Os casos notificados no Sinan em gestantes por Influenza A(H1N1)pdm09 com evolução para óbito encontrados no SIM, porém não classificados como morte materna e os classificados como morte materna com código da CID-10 diferente do O99.5 - Doenças do aparelho respiratório complicando a gravidez, o parto e o puerpério, foram classificados como subinformação.

4.7 Análise de dados

Os dados foram categorizados segundo pessoa, tempo e lugar. Para descrição por lugar, os dados foram distribuídos segundo o local de residência. Na distribuição por tempo foi realizada uma correção de inconsistência da data do óbito, quando foi possível recuperar esta informação a partir de um sistema de informação comparando os registros no SIM e no Sinan.

O número de nascidos vivos foi utilizado como *proxy* da população de gestantes para comparar o percentual de gestantes na população de mulheres em idade fértil com o percentual de gestantes confirmadas para Influenza A(H1N1)pdm09 e que evoluiu para óbito entre as mulheres em idade fértil.

Calculou-se a subnotificação e a subinformação de óbito em gestantes por Influenza A(H1N1)pdm09. A notificação de casos de gestante confirmada para Influenza A(H1N1)pdm09 com evolução para óbito no Sinan, não notificada no SIM, foi classificada como subnotificação e aquela notificada no SIM, mas não codificada como morte materna pelo grupo de doenças do aparelho respiratório complicando a gravidez, o parto e o puerpério (CID-10: O99.5), foi classificada como morte materna subinformada no SIM.

As mortes maternas foram recalculadas, acrescentando as subnotificações e as subinformações de mortes maternas no SIM. O percentual de mortes maternas por Influenza A(H1N1)pdm09 entre o total de mortes maternas foi calculado incluindo os óbitos subnotificados e os subinformados por Influenza A(H1N1)pdm09.

Para a seleção dos óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 para cálculo das subnotificações e subinformações, foram considerados dois cenários epidemiológicos:

- 1) Cenário 1: utilizou-se os óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09, confirmados por critério clínico epidemiológico e laboratorial, para cálculo dos óbitos subnotificados, subinformados e para o percentual de óbitos maternos por Influenza A(H1N1)pdm09;
- 2) Cenário 2: utilizou-se os óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09, confirmados por critério laboratorial pela técnica de RT-PCR em tempo real, para cálculo dos óbitos subnotificados, subinformados e para o percentual de óbitos maternos por Influenza A(H1N1)pdm09.

Foi utilizada a estatística descritiva por meio de medidas de tendência central e de dispersão. Os softwares utilizados foram os programas Epi Info 3.5.2, TabWin 3.2 e ReLink 3.

4.8 Aspectos Éticos

O estudo foi desenvolvido de acordo com as recomendações do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, segundo a resolução 196/96, e submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, para aprovação e acompanhamento dos aspectos éticos, tendo recebido aprovação em 31 de janeiro de 2013, segundo o registro do Conselho de Ética e pesquisa da Faculdade de Medicina (CEP/FM) 077/2012 (Anexo 4).

O sigilo e anonimato foram garantidos e não houve malefícios aos sujeitos da pesquisa. Os benefícios que podem ser gerados pela pesquisa serão coletivos, por meio do uso das informações para subsidiar o planejamento das atividades referentes ao acometimento de gestantes por Influenza A(H1N1)pdm09.

5. RESULTADOS

5.1 Óbito por Influenza A(H1N1)pdm09

Foram notificados 39.767 casos de SG ou SRAG em mulheres em idade fértil (10 a 49 anos) no período estudado, sendo 93,6% (37.223) com ano de início dos sintomas em 2009 e 6,4% (2.544) em 2010. Do total de casos, 37,4% (14.871) foram descartados, 7,2% (2.846) tiveram evolução ignorada e 55,4% (22.050) foram confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09, sendo 35,4% (7.798) pela técnica de RT-PCR em tempo real. Em 2009, foram confirmados 58,1% (21.630) dos casos notificados, enquanto em 2010 foram 16,4% (420).

Com relação ao desfecho dos casos notificados, 4,4% (1.757) das mulheres em idade fértil evoluiu para óbito, e, dessas, 50,6% foram confirmadas para Influenza A(H1N1)pdm09. A distribuição de óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 não foi homogênea entre os anos; no ano de 2009, mais da metade dos óbitos foi confirmada para Influenza A(H1N1)pdm09 (58,5%) e, em 2010, esse número foi minoria (17,2%) (Tabela 2). A mediana entre a data de início dos sintomas e a data do óbito foi de 10 (0-98) dias para os casos confirmados.

Tabela 2. Desfecho dos casos notificados de SG e SRAG em mulheres em idade fértil (10 a 49 anos), segundo o ano de início dos sintomas. Brasil, 2009 a 2010.

Desfecho	2009		2010		Total	
	n	%	n	%	n	%
Cura ¹	29.243	78,6	1.736	68,2	30.979	77,9
Óbitos ¹	1.420	3,8	337	13,2	1.757	4,4
Influenza A(H1N1)pdm09²	831	58,5	58	17,2	889	50,6
Outras causas ²	589	41,5	279	82,8	868	49,4
Ignorada ¹	6.560	17,6	471	18,5	7.031	17,7
Total	37.223	100,0	2.544	100,0	39.767	100,0

1- Percentual calculado entre o total de casos notificados

2- Percentual calculado entre o total de óbitos

Fonte: Sinan Influenza Web/SVS/MS.

Foram notificadas 6.695 gestantes no período estudado e 3.301 (49,3%) foram confirmadas para Influenza A(H1N1)pdm09. Em 2009, foram notificadas 6.000 gestantes, e, dessas, 52,0% (3.164) foram confirmadas, o equivalente a 95,8% de todos os casos confirmados nos anos de 2009 e 2010. Em 2010, foram notificadas 695 gestantes, com 19,7% (137) confirmadas para Influenza A(H1N1)pdm09.

De acordo com o critério de confirmação dos casos, observamos que 55,9% (1.768) em 2009 e 74,5% (102) em 2010 foram confirmadas por critério laboratorial, pela técnica de RT-PCR em tempo real.

Com relação à idade gestacional no momento de início dos sintomas dos casos confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09, em 2009 as gestantes estavam distribuídas em 19,3% (611) no primeiro trimestre, 39,2% (1.241) no segundo trimestre, 38,2% (1.208) no terceiro trimestre e 3,3% (104) com idade gestacional ignorada. Em 2010, essa distribuição foi de 15,3% (21) no primeiro trimestre, 45,5% (62) no segundo trimestre, 38,7% (53) no terceiro trimestre e 0,7% (1) apresentou informação ignorada.

Dentre o total de gestantes notificadas, 371 (5,5%) evoluíram para óbito, sendo 61,2% (227) dos óbitos confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09. O percentual de casos que evoluiu para óbito em 2010 foi maior do que em 2009, porém a proporção de óbitos confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09 foi menor em 2010 (35,9%) em relação ao ano de 2009 (67,9%) (Tabela 3). Considerando o critério de confirmação, 90,5% (180) em 2009 e 82,1% (23) em 2010 dos óbitos em gestantes foram confirmados pela técnica de RT-PCR em tempo real.

Tabela 3. Desfecho dos casos notificados de SG e SRAG em gestante, segundo o ano de início dos sintomas. Brasil, 2009 a 2010.

Desfecho	2009		2010		Total	
	n	%	n	%	n	%
Cura ¹	4.683	78,1	499	71,1	5.182	77,4
Óbitos ¹	293	4,9	78	11,1	371	5,5
Influenza A(H1N1)pdm09²	199	67,9	28	35,9	227	61,2
Outras causas ²	94	32,1	50	64,1	144	38,8
Ignorada ¹	1.017	17,0	125	17,8	1.142	17,1
Total	5.993	100,0	702	100,0	6.695	100,0

1- Percentual calculado entre o total de casos notificados

2- Percentual calculado entre o total de óbitos

Fonte: Sinan Influenza Web/SVS/MS.

As gestantes representaram 2,4% e 2,3% da população de mulheres em idade fértil (10 a 49 anos) para os anos de 2009 e 2010, embora tenham representado 14,6% (3.164/21.630) do total de casos confirmados e 23,9% (199/831) do total de óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 em mulheres em idade fértil (10 a 49 anos), em 2009. Em 2010, o percentual de gestantes entre mulheres em idade fértil foi de 32,6% (137/420) para os casos confirmados e 48,3% (28/58) para óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09.

A mediana de idade para os óbitos confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09 foi de 25 (13-49) anos em 2009 e de 24,5 (13-39) anos em 2010, e para o intervalo entre o início dos sintomas e o óbito foi de 12(0-84)

dias em 2009 e de 14 (5-27) dias em 2010. Com relação à presença de comorbidade, 40,2% dos óbitos tinha registro de pelo menos uma comorbidade em 2009 e 39,3% em 2010. A comorbidade mais frequente foi a pneumopatia para ambos os anos. Segundo a idade gestacional, os óbitos por influenza A(H1N1)pdm09 apresentaram uma concentração no terceiro trimestre da gestação para os anos estudados, com 56,% (113/199) em 2009 e 67,9% (19/28) em 2010 (Tabela 4).

Tabela 4. Características dos óbitos em gestantes confirmadas para Influenza A(H1N1)pdm09, segundo o ano de início dos sintomas. Brasil, 2009 e 2010.

Variáveis	2009		2010		Total	
	n	%	n	%	n	%
Idade gestacional						
1º trimestre	11	5,5	1	3,6	12	5,3
2º trimestre	70	35,2	8	28,6	78	34,4
3º trimestre	113	56,8	19	67,9	132	58,1
Ignorada	5	2,5	0	0,0	5	2,2
Comorbidade						
Nenhuma comorbidade	119	59,8	17	60,7	136	59,9
Pelo menos uma comorbidade	80	40,2	11	39,3	91	40,1
Pneumopatia	10	12,5	2	18,2	12	13,2
Imunodepressão	4	5,0	1	9,1	5	5,5
Cardiopatia	4	5,0	0	0,0	4	4,4
Doença Metabólica	3	3,8	0	0,0	3	3,3
Doença Renal	1	1,3	0	0,0	1	1,1
Hemoglobinopatia	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Outra comorbidade	67	83,3	9	81,8	76	83,5
	Mediana Min-Max		Mediana Min-Max		Mediana Min-Max	
Idade (anos)	25	(13-49)	24,5	(13-39)	25	(13-49)
Intervalo de tempo entre início dos sintomas e óbito (dias)	12	(0-84)	14	(5-27)	12	(0-84)

Fonte: Sinan Influenza Web/SVS/MS.

Quanto à distribuição espacial dos óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09, as Regiões Sudeste e Sul apresentaram maior número de óbitos em gestantes em 2009. Cinco estados concentraram 68,8% dos óbitos nesse ano, são eles: São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Paraná e Santa Catarina. Em 2010, as regiões Norte e Nordeste tiveram uma maior frequência de óbitos, com 53,6% dos óbitos nos estados do Pará, Maranhão e Amazonas (Tabela 5).

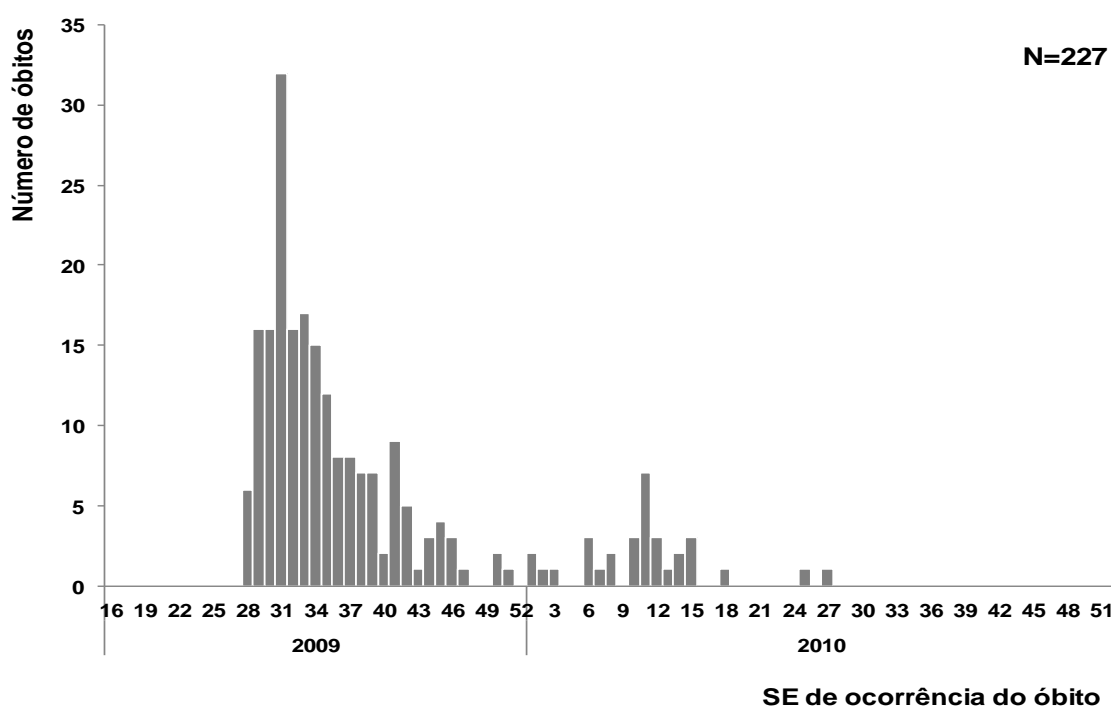
Tabela 5. Distribuição de frequência dos óbitos em gestantes confirmadas para Influenza A(H1N1)pdm09, segundo a região e UF de residência por ano de início dos sintomas. Brasil, 2009 e 2010.

Região e UF	2009		2010		TOTAL	
Região Norte	13	6,5	13	46,4	26	11,5
Rodônia	1	0,5	1	3,6	2	0,9
Acre	1	0,5	0	0,0	1	0,4
Amazonas	6	3,0	3	10,7	9	4,0
Roraima	1	0,5	0	0,0	1	0,4
Pará	2	1,0	8	28,6	10	4,4
Amapá	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tocantins	2	1,0	1	3,6	3	1,3
Região Nordeste	15	7,5	13	46,4	28	12,3
Maranhão	0	0,0	4	14,3	4	1,8
Piauí	0	0,0	2	7,1	2	0,9
Ceará	1	0,5	2	7,1	3	1,3
Rio Grande do Norte	2	1,0	1	3,6	3	1,3
Paraíba	1	0,5	1	3,6	2	0,9
Pernambuco	3	1,5	1	3,6	4	1,8
Alagoas	0	0,0	1	3,6	1	0,4
Sergipe	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Bahia	8	4,0	1	3,6	9	4,0
Região Sudeste	101	50,8	1	3,6	102	44,9
Minas Gerais	10	5,0	0	0,0	10	4,4
Espírito Santo	8	4,0	0	0,0	8	3,5
Rio de Janeiro	30	15,1	0	0,0	30	13,2
São Paulo	53	26,6	1	3,6	54	23,8
Região Sul	54	27,1	1	3,6	55	24,1
Paraná	18	9,0	1	3,6	19	8,4
Santa Catarina	15	7,5	0	0,0	15	6,6
Rio Grande do Sul	21	10,6	0	0,0	21	9,3
Região Centro-Oeste	16	8,0	0	0,0	16	7,0
Mato Grosso do Sul	3	1,5	0	0,0	3	1,3
Mato Grosso	2	1,0	0	0,0	2	0,9
Goiás	10	5,0	0	0,0	10	4,4
Distrito Federal	1	0,5	0	0,0	1	0,4
TOTAL	199	100,0	28	100,0	227	100,0

Fonte: Sinan Influenza Web/SVS/MS.

Com relação à distribuição temporal, na SE 28 foi registrado o primeiro óbito em gestante por Influenza A(H1N1)pdm09 e a SE 31 apresentou o pico de óbitos; a partir de então se observou declínio do número de óbitos em 2009. Em 2010, os óbitos em gestantes por Influenza A(H1N1)pdm09 ocorreram no início do ano; não se observou óbito a partir da SE 27 (Figura 2).

Figura 2. Distribuição dos óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09, segundo a semana epidemiológica de ocorrência dos óbitos. Brasil, 2009 e 2010.



Fonte: Sinan Influenza Web/SVS/MS.

5.2 Morte Materna

O SIM continha 236.484 óbitos por todas as causas básicas em mulheres de 10 a 59 anos, no período compreendido entre os anos de 2009 e 2010. Do total de óbitos, 3.487 foram classificados como mortes maternas, sendo 65,5% (2.285) por causas maternas diretas, 32,3% (1.126) por causas maternas indiretas e 2,2% (76) por causas não especificadas. Quando comparados os anos, 2009 apresentou um maior percentual de mortes maternas indiretas com 34,7% do total de mortes maternas, contra 29,5% em 2010 (Tabela 6).

Entre as mortes maternas indiretas, 35,0% (228) em 2009 e 18,1% (86) em 2010 foram classificadas pelo grupo de doenças do aparelho respiratório agravando a gravidez, parto e puerpério (CID-10: O99.5).

No ano de 2009, as Regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste apresentaram maiores percentuais de mortes maternas indiretas entre o total de mortes maternas, com 43,1%, 41,4% e 39,0%, respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6. Distribuição das mortes maternas por região de residência e classificação da morte materna, segundo o ano de ocorrência do óbito. Brasil, 2009 e 2010.

Região de residência	Mortes Maternas					
	2009			2010		
	Direto	Indireto	Total	Direto	Indireto	Total
	n (% ¹)	n (% ¹)	n	n (% ¹)	n (% ¹)	n
Região Norte	159 (76,1)	47 (22,5)	209	139 (72,4)	49 (25,5)	192
Região Nordeste	426 (67,4)	190 (30,1)	632	382 (71,3)	150 (28,0)	536
Sudeste	409 (58,9)	271 (39,0)	694	395 (69,4)	162 (28,5)	569
Sul	114 (56,2)	84 (41,4)	203	104 (56,5)	66 (35,9)	184
Centro-Oeste	76 (55,5)	59 (43,1)	137	81 (61,8)	48 (36,6)	131
Brasil	1.184 (63,1)	651 (34,7)	1.875	1.101 (68,3)	475 (29,5)	1.612

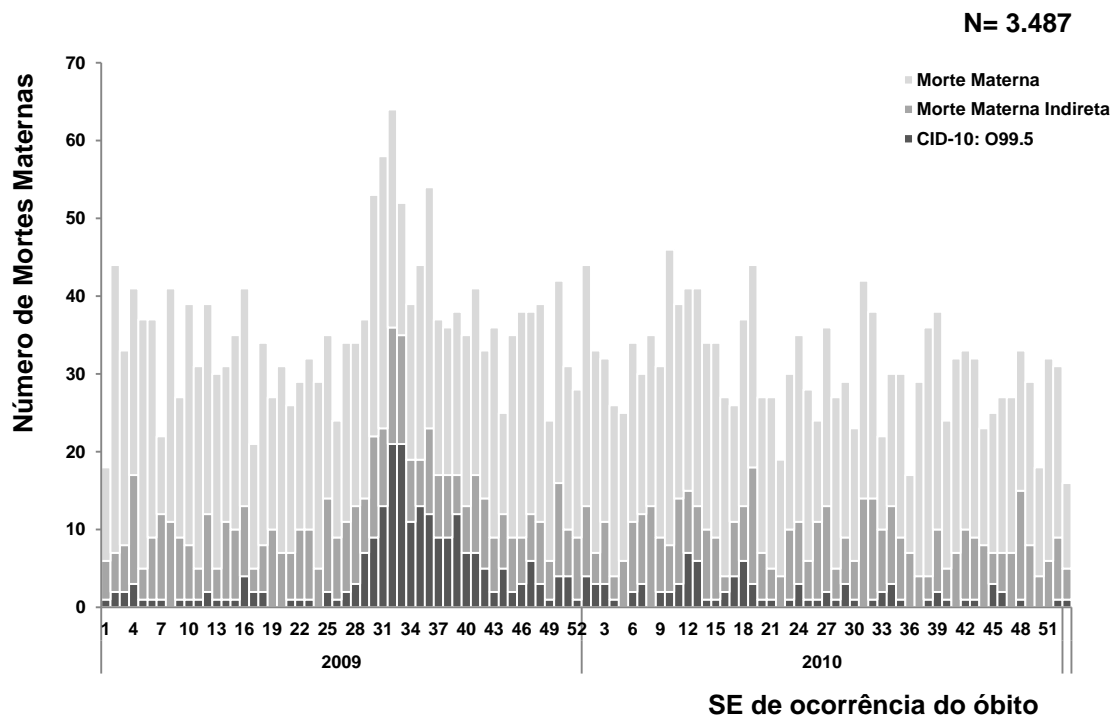
1- As mortes maternas não especificadas não foram apresentadas na tabela, porém foram incluídas no denominador para o cálculo dos percentuais, considerando o total de mortes maternas.

Fonte: SIM/SVS/MS.

Segundo a distribuição temporal das mortes maternas, na SE 32 de 2009, houve um pico de mortes maternas totais, mortes maternas indiretas e mortes maternas pelo grupo das doenças respiratórias complicando a gravidez, parto e puerpério. No período que compreende 12 semanas (SE 28 a 40), houve uma concentração de 66,2% (151/228) dos óbitos maternos indiretos pelo grupo das doenças respiratórias complicando a gravidez, parto e puerpério. Entre as SE 28 e 39, essa causa específica foi responsável por mais de 50% das mortes maternas indiretas.

Em 2010, observaram-se dois pequenos picos nas SE 11 e 18, seguidos de redução do número de mortes maternas pelo grupo das doenças do aparelho respiratório complicando a gravidez, parto e puerpério (Figura 3).

Figura 3. Distribuição das mortes maternas, segundo tipo e CID específico do grupo de doenças do aparelho respiratório complicando a gravidez, parto e puerpério (CID-10: O99.5), por semana de ocorrência do óbito. Brasil, 2009 e 2010.



Fonte: SIM/SVS/MS.

5.3 Impacto da Influenza A(H1N1)pdm09 na morte materna

Para o relacionamento probabilístico de base de dados foram selecionados 236.484 óbitos, por todas as causas básicas, e 44.534 notificações que atendiam a definição de caso de SG ou de SRAG em mulheres de 10 a 59 anos, no período compreendido entre os anos de 2009 e 2010.

Foram encontrados 2.451 pares no relacionamento, sendo 89,9% identificados na primeira chave de blocagem, 6,1% na terceira e 2,5% na quarta; as demais chaves apresentaram menos de 2% (Tabela 7). Dez pares foram excluídos das análises, uma vez que um mesmo registro de uma base pareou com mais de um registro da outra base, totalizando 2.441 pares.

Tabela 7. Proporção de pares encontrados segundo os passos de blocagem. Brasil, 2009 e 2010.

Blocagem		Número de pares	
Passos	Chave	N	%
1	soundex de primeiro nome, soundex do último nome e município de residência	2.101	89,9
2	soundex de primeiro nome, soundex do último nome e UF de residência	2	0,1
3	soundex de primeiro nome, soundex do último nome e região de residência	150	6,1
4	soundex de primeiro nome, UF de residência	61	2,5
5	soundex do último nome e UF de residência	34	1,4
6	soundex de primeiro nome e região	3	0,1
7	soundex de primeiro nome, soundex do último nome	0	0,0
Total		2.451	100,0

Foram encontrados no SIM: 1,2% (396/34.405) dos casos notificados no Sinan com evolução para cura, 88,2% (1.877/2.119) dos casos com evolução para óbitos, incluindo 88,1% (929/1.054) dos óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09, e 2,1% (168/7.820) daqueles com evolução ignorada. A mediana entre o início dos sintomas e a data de óbito foi de 10 (0 – 90) dias

para os óbitos confirmados para Influenza e 8 (0 - 218) dias para óbitos por outras causas.

Os pares encontrados foram classificados, mais frequentemente, no Capítulo X - Doenças do Aparelho Respiratório da CID-10, variando de 30,8% dos que evoluíram para cura e 77,6% dos que evoluíram para óbito por Influenza. O Capítulo I - Algumas doenças infecciosas e parasitárias ocupou a segunda posição, exceto para os casos com evolução para óbito por Influenza, onde as doenças do Capítulo XV - Gravidez, parto e puerpério ocuparam esta posição.

Em relação às mortes maternas, não foi identificada morte materna em mulheres com idade maior do que 49 anos, embora tenha sido ampliado o período de idade fértil até os 59 anos.

Os resultados de subnotificação, subinformação e impacto da Influenza A(H1N1)pdm09 na morte materna foram dispostos segundo dois cenários:

1) Cenário 1: óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 em gestantes por critério laboratorial e clínico epidemiológico.

Houve 26 subnotificações de óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 em gestantes no SIM, com uma mediana de idade de 25,5 (18-39) anos. A mediana do intervalo entre a data de início de sintomas e a data do óbito foi de 12 (0-63) dias.

Quanto à subinformação, foram identificados 102 óbitos em gestantes confirmadas para Influenza A(H1N1)pdm09 por critério laboratorial ou clínico epidemiológico, que não estavam classificados como morte materna, e 21 que estavam classificados como morte materna, porém com causa básica diferente do grupo das doenças do aparelho respiratório complicando a gravidez, parto e puerpério (CID-10: O99.5). Foi excluído um registro de morte materna subinformada em gestante no terceiro trimestre, com intervalo entre data de início dos sintomas e data de óbito maior do que 42 dias.

As principais causas básicas dos óbitos subinformados no SIM foram: J09 - Influenza [gripe] devida a vírus identificado da gripe aviária (44,7%); O98.5 - Outras doenças virais complicando a gravidez, o parto e o puerpério (9,6%); J18.9 - Pneumonia não especificada (7,9%); J10.0 - Influenza com pneumonia devida a outro vírus da Influenza [gripe] identificado (7,9%) e J11.0 - Influenza [gripe] com pneumonia, devida a vírus não identificado (5,3%).

O acréscimo dos óbitos subnotificados e subinformados elevou o número total de mortes maternas em 6,0%, em 2009, e em 1,1%, em 2010 (Tabela 8). Quanto à proporção de mortes maternas por Influenza A(H1N1)pdm09, após o relacionamento de base de dados e acréscimo do somatório dos óbitos subnotificados e subinformados, foi identificado que 9,9% e 1,8% dos óbitos maternos foram por Influenza A(H1N1)pdm09, nos anos de 2009 e 2010, respectivamente (Tabela 8).

2) Cenário 2: óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 em gestantes, por critério laboratorial (RT-PCR em tempo real).

Foram identificados 20 subnotificações de óbitos em gestantes por Influenza A(H1N1)pdm09, confirmados pela técnica de RT-PCR em tempo real; todas as subnotificações foram referentes ao ano de 2009. A mediana do intervalo entre a data de início de sintomas e a data do óbito foi de 14 (1-63) dias.

Quanto à subinformação, foram observados 93 óbitos em gestantes, confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09 pela técnica de RT-PCR em tempo real, que não estavam classificados como morte materna e 20 que estavam classificados como morte materna, porém com a causa básica diferente do código da CID-10 (O99.5) específico para o grupo das doenças respiratórias complicando a gravidez, parto e puerpério.

As principais causas básicas registradas no SIM foram: J09 - Influenza [gripe], devida a vírus identificado da gripe aviária (44,2%); O98.5 - Outras

doenças virais complicando a gravidez, o parto e o puerpério (9,7%); J18.9 - Pneumonia não especificada (8,0%); J10.0 - Influenza com pneumonia devida a outro vírus da influenza [gripe] identificado (8,0%); e J11.0 - Influenza [gripe] com pneumonia, devida a vírus não identificado (5,3%).

O incremento no número de mortes maternas, após a reclassificação com a inclusão das subnotificações e subinformações de óbitos, foi de 5,3% em 2009 e de 0,9% em 2010. Do total de mortes maternas, 9,0% em 2009 e 1,5% em 2010, foram devidas à Influenza A(H1N1)pdm09 (Tabela 9).

Tabela 8. Distribuição das mortes maternas originais (SIM) e corrigidas após o relacionamento de base de dados entre o SIM e Sinan, segundo Região/UF. Brasil - Cenário 1, 2009 e 2010.

Região	Cenário 1													
	Subnotificação		Subinformação				Morte Materna							
			MM ¹		MM pelo O99.5 ²		Original		Corrigida		Incremento		Influenza p(H1N1)	
	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010
Região Norte	1	0	4	9	2	3	209	192	214	201	2,4	4,7	12 (5,6)	14 (7,0)
Região Nordeste	1	2	6	4	5	1	632	536	639	542	1,1	1,1	14 (2,2)	14 (2,6)
Sudeste	17	0	36	1	8	0	694	569	747	570	7,6	0,2	101 (13,5)	1 (0,2)
Sul	3	0	32	1	2	0	203	184	238	185	17,2	0,5	53 (22,3)	1 (0,5)
Centro-Oeste	2	0	9	0	0	0	137	131	148	131	8,0	0,0	16 (10,8)	0 (0,0)
Brasil	24	2	87	15	17	4	1875	1612	1986	1629	6,0	1,1	196 (9,9)	30 (1,8)

1 – Óbito por Influenza A(H1N1)pdm09 em gestante não classificado como morte materna (MM).

2 – Óbito por Influenza A(H1N1)pdm09 em gestante classificado como morte materna, porém com causa básica diferente do CID-10 - O99.5 (Grupos das doenças respiratórias complicando a gravidez, parto e puerpério).

Tabela 9. Distribuição das mortes maternas originais (SIM) e corrigidas após o relacionamento de base de dados entre o SIM e Sinan, segundo Região/UF. Brasil - Cenário 2, 2009 e 2010.

Região	Cenário 2													
	Subnotificação		Subinformação				Morte Materna							
			MM ¹		MM pelo O99.5 ²		Original		Corrigida		Incremento		Influenza p(H1N1)	
	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010
Região Norte	1	0	4	8	2	3	209	192	214	200	2,4	4,2	12 (5,6)	12 (6,0)
Região Nordeste	1	0	6	4	4	1	632	536	639	540	1,1	0,7	13 (2,0)	11 (2,0)
Sudeste	13	0	30	1	8	0	694	569	737	570	6,2	0,2	87 (11,8)	1 (0,2)
Sul	3	0	30	1	2	0	203	184	236	185	16,3	0,5	50 (21,2)	1 (0,5)
Centro-Oeste	2	0	9	0	0	0	137	131	148	131	8,0	0,0	16 (10,8)	0 (0,0)
Brasil	20	0	79	14	16	4	1875	1612	1974	1626	5,3	0,9	178 (9,0)	25 (1,5)

1 – Óbito por Influenza A(H1N1)pdm09 em gestante não classificado como morte materna (MM).

2 – Óbito por Influenza A(H1N1)pdm09 em gestante classificado como morte materna, porém com causa básica diferente do CID-10 - O99.5 (Grupos das doenças respiratórias complicando a gravidez, parto e puerpério).

6. DISCUSSÃO

O ano de 2009 foi marcado pelo acometimento da população mundial pelo vírus pandêmico, que causou a maioria dos óbitos na população não idosa (Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, 2010). Com o maior acometimento da população jovem, foi esperado que as gestantes fossem mais afetadas durante tal pandemia do que durante períodos sazonais de Influenza em anos anteriores (Creanga *et al*, 2011). Desse modo, foi observado uma sobremortalidade de gestantes entre os óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 durante a pandemia em países como EUA, Canadá e Austrália (Kumar, 2009; Louie *et al*, 2010; Siston *et al*, 2010; ANZIC, 2010; Rasmussen *et al*, 2012).

Uma revisão sistemática apontou que as gestantes foram desproporcionalmente representadas entre hospitalizações, admissões em UTI e mortes por Influenza A(H1N1)pdm09. Enquanto aproximadamente 1% da população dos EUA ou Austrália era gestante em algum momento, mulheres gestantes representaram 6,3% de hospitalização, 5,9% de admissão na UTI e 5,7% dos óbitos, devido à infecção por influenza A(H1N1)pdm09 (Mosby *et al*, 2011). Em um estudo de coorte realizado na Austrália e Nova Zelândia, observou-se que 11% (7) das gestantes admitidas na unidade de terapia intensiva evoluíram para o óbito e, apesar de o número absoluto ser pequeno, merece destaque uma vez que a ocorrência de morte materna causada por Influenza foi extremamente rara, tendo sido documentada uma morte materna por Influenza, no período de 1997 a 2005, na Austrália (ANZIC, 2010).

Assim, como apresentado nesses países, as gestantes foram exageradamente representadas entre os casos confirmados e óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 no Brasil. Enquanto 2,4% em 2009 e 2,3% em 2010 da população de mulheres em idade fértil eram gestantes, 14,6% e 23,9% das mulheres em idade fértil confirmadas por Influenza A(H1N1)pdm09 eram

gestantes nos anos de 2009 e 2010, respectivamente. Em relação aos óbitos, o percentual de gestantes entre as mulheres em idade fértil confirmadas para Influenza A(H1N1)pdm09 foi de 32,6% em 2009 e 48,3% em 2010.

Jamieson (2009) e Rasmussen (2012) sugerem que os serviços de saúde poderiam ter admitido mais gestantes do que as pessoas não gestantes com sintomas semelhantes, o que elevaria a taxa de admissão de grávidas (Jamieson *et al*, 2009; Rasmussen *et al*, 2012). Essa situação poderia explicar a maior representação das gestantes entre a população geral ou entre a população de mulheres em idade fértil no que diz respeito às hospitalizações ou notificações, porém não explicaria a maior representação entre os óbitos. Uma maior sensibilidade da vigilância e dos serviços de saúde proporcionaria uma melhor assistência de saúde às gestantes com identificação e tratamento precoces do caso, resultando em menor representatividade de óbitos em gestantes entre a população de mulheres em idade fértil. Estudos sugerem que identificação, diagnóstico e tratamento precoces, poderiam mitigar a gravidade da doença entre as gestantes (Lim *et al*, 2010; ANZIC, 2010; Mosby *et al*, 2011). Um estudo de coorte com base populacional mostrou que em La Reunión, arquipélago francês localizado no Oceano Índico, houve baixa virulência clínica do vírus Influenza A(H1N1)pdm09 num contexto de resposta de saúde pública focada na identificação precoce de casos clínicos e manejo de clusters de infecção com uso do oseltamivir (Gérardin *et al*, 2010). Em uma revisão sistemática, 5 estudos demonstraram que a administração de drogas inibidoras de neuraminidase em até 48h de início dos sintomas conferiu diminuição do risco de doença grave (Mosby *et al*, 2011).

A grande maioria das gestantes foi notificada no ano de 2009, quando comparado com o ano de 2010. Ainda em 2009, mais da metade dos casos notificados foram confirmados, enquanto que, em 2010, menos de um quinto dos casos foram confirmados. O maior percentual de casos e óbitos confirmados por Influenza A(H1N1)pdm09 em 2009, quando comparado com 2010, reflete uma menor circulação viral em 2010. Diminuição de suscetíveis

pelo acometimento da doença em 2009, proteção conferida pela vacinação contra o vírus Influenza A(H1N1)pdm09 realizada durante campanha nacional, no período de 22 de março a 2 de abril de 2010 (Ministério da Saúde, 2010c), com cobertura vacinal de 77,2%% em gestantes (Ministério da Saúde, 2010d) e a ampliação da recomendação de oseltamivir para os casos não previstos no Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza, de acordo com indicação médica e da autoridade de saúde local (Ministério da Saúde, 2009c), poderiam ter contribuído para a menor circulação do vírus em 2010. A análise do uso do oseltamivir no contexto do estudo não pôde ser feito, pois a ficha de notificação e investigação não continha o campo específico para registro do seu uso.

Quanto à evolução dos casos notificados, observou-se que o percentual destes que evoluiu para óbito e que foi diagnosticado por uso de biologia molecular foi maior em 2010, porém, o número desses óbitos que foram confirmados para Influenza A(H1N1)pdm09 foi 3 vezes maior em 2009. A maior identificação de casos que evoluiu para óbito em 2010 pode ser explicada pela definição de caso mais específica para casos graves; com a inclusão do critério hospitalizado neste ano (Ministério da Saúde, 2010a) e a maior proporção de casos confirmados pela técnica de RT-PCR em tempo real maior em 2010, pode ter ocorrido devido a maior cobertura de realização das técnicas laboratoriais com descentralização do diagnóstico da Influenza A(H1N1)pdm09, por meio da técnica de biologia molecular para os Lacen's (Ministério da Saúde, 2010e).

A maior proporção de casos confirmados concentrou-se no segundo trimestre de gestação, enquanto dos óbitos a maior proporção encontrava-se no terceiro trimestre, com mais da metade dos óbitos, o que pode refletir o risco aumentado para óbito nessa fase da gestação (ANZIC, 2010; Louie *et al*, 2010, Creanga *et al*, 2011).

Apesar de muitas mulheres grávidas sem comorbidade terem apresentado doença grave, a presença de comorbidades na gestação confere

risco aumentado, sendo a asma a condição mais frequentemente relatada em estudos entre gestantes (Mosby *et al*, 2011; Jamieson *et al*, 2009; ANZIC, 2010; Louie *et al*, 2010). No nosso estudo, mais de 40% dos óbitos apresentaram pelo menos uma comorbidade, sendo mais comum a pneumopatia.

Um estudo realizado nos EUA, no início da pandemia pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09, sugeriu que tal pandemia teria potencial de aumentar a morte materna em consequência da alta taxa de mortalidade materna precocemente identificada (Louie *et al*, 2010). No Brasil, embora tenha havido uma redução de aproximadamente metade nas mortes maternas nos últimos 20 anos, em 2009 houve um incremento desse indicador. Também foi evidenciado um aumento da proporção de mortes maternas indiretas entre o total de mortes maternas e do número absoluto de mortes maternas indiretas pelo grupo das doenças do aparelho respiratório complicando a gravidez, parto e puerpério (CID-10: O99.5), chegando a ocupar a primeira posição entre as mortes maternas indiretas, ao contrário dos anos anteriores em que o grupo das doenças do aparelho circulatório ocupou a primeira posição entre as mortes maternas indiretas (Ministério da Saúde, 2012).

Os picos do total das mortes maternas, das mortes maternas indiretas e das classificadas pelo grupo das doenças do aparelho respiratório complicando a gravidez parto e puerpério coincidiram com o pico dos óbitos em gestantes por Influenza A(H1N1)pdm09. O percentual de morte materna indireta foi de 15,0% maior em 2009, quando comparado com 2010. As regiões que apresentaram maior proporção de mortes maternas indiretas em 2009 foram as Regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. As Regiões Sul e Sudeste também foram as mais acometidas pela Influenza A(H1N1)pdm09 nesse mesmo ano. Entre as mortes maternas indiretas, o grupo de doenças do aparelho respiratório complicando a gravidez, parto e puerpério (CID-10: O99.5) apresentaram um aumento de mais de quatro vezes em 2009 com relação à média dos anos anteriores da década (Ministério da Saúde, 2012).

O Rio Grande do Sul apresentou uma mudança no perfil da mortalidade em gestantes, em 2009, em consequência de aumento de óbitos por doenças do aparelho respiratório, entre elas a Influenza. Houve um aumento de 66,0% nos óbitos maternos em 2009 quando comparado ao ano de 2008, associado a um aumento de mais de seis vezes no grupo das doenças do aparelho respiratório complicando a gravidez, parto e puerpério (Pastorello *et al*, 2012).

Em São Paulo, a pandemia por Influenza A(H1N1)pdm09 provocou alteração na Razão de Morte Materna, em 2009; os autores sugerem que deve ser considerada a possibilidade de se realizar análise de morte materna, separando os óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 (Vega *et al*).

Em relação às mortes maternas por Influenza A(H1N1)pdm09, foi observado que, utilizando-se os óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 confirmados por critério laboratorial e clínico epidemiológico (cenário 1) e selecionando-se apenas os óbitos confirmados por critério laboratorial (cenário 2), os resultados foram semelhantes. Entre 9,9% e 9,0% das mortes maternas em 2009 foram por a Influenza A(H1N1)pdm09 e, em 2010, essa proporção oscilou entre 1,8% e 1,5%, considerando-se os dois cenários estudados, respectivamente. A Região Sul apresentou a maior proporção de mortes maternas pelo vírus Influenza A(H1N1) em 2009, oscilando de 22,3% a 21,2% entre os cenários 1 e 2. Em 2010, a Região Norte apresentou maior proporção, variando de 7,0% a 6,0% nos cenários estudados. Excluindo-se o percentual de mortes maternas por Influenza A(H1N1)pdm09, não se observaria incremento da Razão de Morte Materna em 2009, sugerindo que tal incremento se deu em decorrência da pandemia pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09.

Este estudo possui limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Podem haver diferenças espaciais e temporais no que diz respeito à sensibilidade da vigilância e na qualidade dos dados. Jamieson (2009) descreveu que nos EUA a identificação das mulheres infectadas com Influenza A(H1N1)pdm09 dependeu da vigilância local e do acesso aos testes laboratoriais utilizados pelos estados e variou de acordo com

tempo e local (Jamieson *et al*, 2009). No Brasil, essa variação ampliaria a identificação dos casos e óbitos em 2010, em decorrência de maior sensibilidade da vigilância associada à ampliação de cobertura de diagnóstico etiológico pela técnica de biologia molecular, o que não aconteceu no presente estudo. As gestantes no primeiro trimestre de gestação podem ter sido subestimadas, uma vez que as mulheres podem desconhecer o status de gestante nas primeiras semanas de gestação. O número de nascidos vivos, utilizado como *proxy* de gestantes, pode ter subestimado o número de gestantes, porém mesmo que essa subestimação fosse o dobro, as gestantes ainda se observaria sobremortalidade por Influenza A(H1N1)pdm09 de gestantes entre as mulheres em idade fértil.

Além disso, o incremento no número de mortes maternas após a reclassificação destes com a inclusão das subnotificações e subinformações para cálculo da proporção de mortes maternas por Influenza A(H1N1)pdm09 pode estar subestimado, uma vez que os óbitos no período puerperal não foram incluídos por não constar essa informação na ficha de notificação e investigação do Sinan. Um estudo realizado no Rio Grande do Sul reforça essa subestimação de casos, uma vez que foi relatado que a maior frequência de óbitos maternos pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09 aconteceu no período puerperal (Pastorello, 2012).

O impacto do vírus Influenza A(H1N1)pdm09 entre as gestantes sinaliza a importância da implementação das medidas de prevenção e controle nesse grupo populacional. Este estudo deixa lacunas a serem respondidas com a realização de estudos sobre tais, como o uso do antiviral e da vacina contra Influenza. Desse modo, recomenda-se que sejam realizados estudos sobre o uso de oseltamivir e da vacina contra Influenza na mitigação dos óbitos por Influenza em gestante.

O conhecimento sobre os efeitos do vírus Influenza em gestantes é essencial para o planejamento das atividades em períodos sazonais, bem como durante as pandemias por Influenza.

7. CONCLUSÕES

Houve sobremortalidade de gestantes entre os casos confirmados por Influenza A(H1N1)pdm09, no Brasil. Enquanto menos de 3% da população de mulheres em idade fértil era gestante, mais de 30% das mulheres em idade fértil que evoluíram para óbito por Influenza A(H1N1)pdm09 eram gestantes. Mais da metade dos óbitos estavam no terceiro trimestre de gestação e mais dois terços dos óbitos apresentaram pelo menos uma comorbidade, sendo que a comorbidade mais frequente foi a pneumopatia. Os picos do total das mortes maternas, das mortes maternas indiretas e das classificadas pelo grupo das doenças do aparelho respiratório complicando a gravidez parto e puerpério coincidiram com o pico dos óbitos em gestantes por Influenza A(H1N1)pdm09.

O acréscimo dos óbitos subnotificados e subinformados foi semelhante para os óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09 por critério laboratorial e clínico-epidemiológico e para os óbitos por influenza por critério laboratorial, variando de 6,0% a 5,3%, em 2009, e de 1,1% a 0,9%, em 2010, respectivamente.

Após a inclusão dos óbitos subnotificados e subinformados em gestantes por Influenza A(H1N1)pdm09 no cálculo da Razão de Morte Materna, foi observado que aproximadamente 10% em 2009 e 2% em 2010 das mortes maternas foram pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09. Excluindo as mortes maternas por Influenza A(H1N1)pdm09, a Razão de Morte Materna não sofreria incremento em 2009.

O presente estudo contribuiu para o entendimento do aumento da Razão de Morte Materna no Brasil, no ano 2009, uma vez que foi demonstrado que houve um impacto na mortalidade em gestantes em decorrência da pandemia pelo vírus Influenza A(H1N1)pdm09, evidenciado pela elevação do número de mortes maternas e pela sobremortalidade de óbitos em gestantes entre as mulheres em idade fértil.

8. REFERÊNCIAS

ANZIC (The Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System). Critical illness due to 2009 A/H1N1 Influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *British Medical Journal*. 2010; 340: 1-6.

Camargo Jr KR, Coeli CM. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método *probabilistic record linkage*. *Cad Saúde Pública*. 2000; 16(2): 439-47.

Camargo Jr KR, Coeli CM. Reclink III Versão 3.1.6.3160. Guia do Usuário. 2007: 1-135. Acesso em: janeiro de 2013. Disponível em: http://www.iesc.ufrj.br/reclink/RecLink_arquivos/RecLinkdl.html

Creanga AA, Kamimoto L, Newsome K, D'Mello T, Jamieson DJ, Zotti ME *et al*. Seasonal and 2009 pandemic Influenza A(H1N1) virus infection during pregnancy: a population-based study of hospitalized cases. *American Journal of Obstetric & Gynecology*. 2011; Supplement: S38-S45.

Coeli CM, Camargo Jr KR. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. *Rev Bras Epidemiol*. 2002; 5(2): 185-96.

Fiore AE, Shay DK, Haber P, *et al*. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007; 56: 1-54.

Freitas FMT, 2013. Sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses, Brazil, 2000-2010. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(1): 62-68.

Foleo-Neto E, Halker E, Santos VJ, Paiva TM, Toniolo-Neto J. Influenza. *Revista da sociedade brasileira de medicina tropical*. 2003; 2: 267-74.

Gérardin P, Amrani RE, Cyrille B, Gabrièle M, Guillermin P, *et al*. Low clinical burden of 2009 pandemic Influenza A (H1N1) infection during pregnancy on the Island of La Réunion. *PLoS ONE*. 2010; 5(5): e10896.

IPEA. Objetivos de Desenvolvimento do Milênio – Relatório Nacional de Acompanhamento. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2010. Acesso em julho de 2013. Disponível em: http://www.pnud.org.br/Docs/4_RelatorioNacionalAcompanhamentoODM.pdf

Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, *et al.* H1N1 2009 Influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009; 374:451-458.

Junger WL. Estimacão de parâmetros em relacionamento probabilístico de bancos de dados: uma aplicacão do algoritmo EM para o Reclink. *Caderno de Saúde Coletiva*. 2006; 14 (2): 225 – 232.

Juzeniene A, Ma L, Kwitniewski M, Polev GA, Lagunova Z, Dahlback A, Moan J. The seasonality of pandemic and non-pandemic influenzas: the roles of solar radiation and vitamin D. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010; 14, 1099-1105.

Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J *et al.* Critically ill patients with 2009 Influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302: 1872-1879.

Kuschnaroff TM, Júnior SPB, Siciliano MM. Viroses emergentes. Influenza Aviária ("Gripe do Frango"). In: Veronesi, Foccacia. *Tratado de infectologia*. 3 ed. São Paulo. 2005; 701-5.

Laurenti R, Jorge MHPM, Gotlieb SLD .Mortes maternas e mortes por causas maternas. *Epidemiol.Serv. Saúde*. 2008; 17(4):283-292.

Lenzi L, Pontarolo R. Evaluation of pregnancy as a risk factor in the outcome of Influenza A (H1N1)/2009 in women of childbearing age. *Caderno de Saúde Pública*. 2012; 28(2): 395-399.

Lim ML, Chong CY, Tee WSN, Lim WY, Chee JJ. Influenza A/H1N1 (2009) infection in pregnancy – an Asian perspective. *BJOG*. 2010; 117(5): 551-556.

Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA, California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 Influenza in pregnant and postpartum women in California. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(1): 27-35.

Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathogens*. 2007; 3(10): 1470-1476.

Mark TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8: 44–52.

Migowski A, Chaves RBM, Coeli CM, Ribeiro ALP, Tura BR, Kuschnir MCC, *et al.* Acurácia do relacionamento probabilístico na avaliação da alta complexidade em cardiologia. Rev Saúde Pública. 2009.

Ministério da Saúde. Portaria MS/GM n 3.295, de 13 de novembro de 1998. Aprova o manual para organização da atenção básica no Sistema Único de Saúde. Brasil – Ministério da Saúde, 1998. Acesso em julho de 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3925_13_11_1998_rep.html

Ministério da Saúde. Portaria MS/GM n 653, de 28 de maio de 2003. Estabelecer o óbito materno como evento de notificação compulsória. Brasil – Ministério da Saúde, 2003. Acesso em julho de 2013. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria653_2003.pdf

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. O desafio da influenza: epidemiologia e organização da vigilância no Brasil. Boletim Eletrônico Epidemiológico. Brasil – Ministério da Saúde, 2004a: 4(1). Acesso em março de 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_eletronico_epi_ano04_n01.pdf

Ministério da Saúde. Portaria MS/GM n 1.172, de 15 de junho de 2004. Regulamenta a NOB SUS 01/96 no que se refere às competências da União, Estados, Municípios e Distrito Federal, na área de Vigilância em Saúde, define a sistemática de financiamento e dá outras providências. Brasil – Ministério da Saúde, 2004b. Acesso em julho de 2013. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/GM/GM-1172.htm>

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano Brasileiro de Preparação para uma Pandemia de Influenza. 3ª versão. Brasil – Ministério da Saúde, 2006.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas estratégicas. Manual dos comitês de mortalidade materna. Série A – Normas e Manuais Técnicos. 3 edição. Brasil – Ministério da Saúde, 2007: 104p. Acesso em julho de 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/comites_mortalidade_materna_3ed.pdf

Ministério da Saúde. Portaria MS/GM n 1.119, de 5 de junho de 2008. Regulamenta a vigilância de óbitos maternos. Brasil – Ministério da Saúde, 2008. Acesso em junho de 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt1119_05_06_2008.html

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza A(H1N1) – Protocolo de notificação e investigação. Atualização: 05.05.2009, às 16h. Brasil – Ministério da Saúde, 2009a. Acesso em março de 2013. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/influenza_a_h1n1_protocolo_notificacao.pdf

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Guia de vigilância do óbito materno. Série A. Normas e Manuais. Brasil – Ministério da Saúde, 2009b: 84p. Acesso em maio de 2013. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_obtido_maternoo.pdf

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de manejo clínico e vigilância epidemiológica da Influenza. Versão III. Agosto de 2009. Brasil – Ministério da Saúde, 2009c. Acesso em março de 2013. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_de_manejo_clinico_05_08_2009.pdf

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 – Análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009. Boletim Eletrônico Epidemiológico. 2010: 10(1). Brasil – Ministério da Saúde, 2010a. Acesso em julho de 2013, Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_eletronico_influenza_25_03.pdf

Ministério da Saúde. Plano Brasileiro de Preparação para Enfrentamento de uma Pandemia de Influenza. IV Versão. Brasil – Ministério da Saúde 2010b.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico Operacional. Estratégia Nacional de Vacinação Contra o Vírus Influenza Pandêmico (H1N1) 2009. 8 de março a 21 de maio de 2010. Brasil – Ministério da Saúde, 2010c. Acesso em agosto de 2013. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_tecnico_vacina_18_03_internet.pdf

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. SI-PNI - Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Brasil – Ministério da Saúde, 2010d. Acesso em agosto de 2013. Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/consulta_h1n1_10_selecao.asp?naofechar=N&enviar=ok&grupo=todos&faixa=todos&sel=coberturas

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública - CGLAB. Rede de Laboratórios de Influenza. Agosto de 2010. Informe nº 1. Brasil – Ministério da Saúde, 2010e.

Acesso em junho de 2013. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_01_rede_influenza_ago_2010.pdf

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Caderno Especial da Influenza. Influenza Pandêmica (H1N1) 2009. Brasil – Ministério da Saúde, 2011a.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico. Campanha nacional de vacinação contra influenza 2011. Brasil – Ministério da Saúde, 2011b. Acesso em agosto de 2013. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_campanha_influenza_2011.pdf

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Brasília: Brasil – Ministério da Saúde, 2012: 229-48. Acesso em junho de 2013. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Fev/21/saudebrasil2011_parte2_cap14.pdf

Molinari NM, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, *et al.* The annual impact of seasonal influenza in the US: Measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 2007; 25: 5086–5096.

Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic Influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011: 10-18.

Moura FEA, Perdigão ACB, Siqueira MM. Seasonality of influenza in the tropics: a distinct pattern in northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 81(1):180-183.

Nações Unidas. Declaração do Milênio. Nova Iorque, 6-8 de Setembro de 2000. Acesso em julho de 2013. Disponível em: <http://www.unric.org/html/portuguese/uninfo/DecdoMil.pdf>

NACI (National Advisory Committee on Immunization). Statement on influenza vaccination for the 2007–2008 season. *Can Commun Dis Rep*. 2007; 1(33): 1–38.

Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalization in pregnant women. *American Journal of Epidemiology*. 1998; 148(11): 1094-1102.

OPAS. REDE Interagencial de Informação para a Saúde. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações / Rede Interagencial de Informação para a Saúde – Ripsa. 2ª ed. Organização Pan-Americana de Saúde, 2008. 349 p.: il. Acesso em julho de 2013. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/indicadores.pdf>

Pastorello MC, Rochembach A, Doring M, Moretto EFS, Petuco VM, Dalmolin BM, *et al.* Impacto da Influenza pandêmica (H1N1) 2009 e de doenças respiratórias na mortalidade de mulheres em idade fértil no estado do Rio Grande do Sul, Brasil, 2008-2009. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2012; 21(2): 205-212.

Rasmussen SA, Jamieson DJ, Breese JS. Pandemic Influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(1): 95-100.

Rasmussen AS, Jamieson DJ. Influenza and pregnancy in the United States: Before, during and after 2009 H1N1. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2012; 55(2): 487-97.

Shaman J, Pitzer VE, Viboud C, Grenfell BT, Lipsitch M. Absolute humidity and the seasonal onset of Influenza in the continental United States. *PLoS Biology.* 2010;8(2): 1-13.

Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of Influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health.* 1997; 87(12): 1944-1950.

Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The Impact of Influenza Epidemics on Hospitalizations. *The Journal of Infectious Disease,* 2000; 181: 831-837.

Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM *et al.* Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 2010. 303(15): 1517-25.

Teixeira CLS, Bloch KV, Klein CH, Coeli CM. Método de relacionamento de bancos de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e das autorizações de internação hospitalar (BDAIH) no Sistema Único de Saúde (SUS), na investigação de óbitos de causa mal-definida no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2008. *Epidemiol Serv Saúde.* 2006;15(1): 47-57.

Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, *et al.* Influenza-associated hospitalizations in the United States. *Jama.* 2004; 292(11), 1333-1340.

Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng P, Brammer L, Meltzer MI, Breese JS, Shay DK. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2009; 3(1): 37-39.

Treanor JJ, 2011. 7ª edition. Principles and practice of infectious disease. Capítulo 165 - Influenza viruses, including avian influenza and swine influenza. p. 2265-88.

Vega CEP, Santos JLO, Marcus PAF, Castro Filho JM, Terra CM. O Impacto da pandemia por influenza A(H1N1) na mortalidade materna do município de São Paulo 2009. Acesso em agosto de 2013. Disponível em: http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/mulher/Mortalidade_Materna_por_H1N1.pdf

Writing Committee of the WHO consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1708-1719.

WHO. Influenza. World Health Organization, 2003. Atualização em 2009. Acesso em maio de 2013. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/en/>

WHO. World now at the start of 2009 Influenza pandemic. World Health Organization, 2009. Atualização em 2009. Acesso em julho de 2013. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html

WHO. Pregnancy and pandemic Influenza A (H1N1) 2009: Information for programme managers clinicians. World Health Organization, 2010a. Acesso em junho de 2013. Disponível em: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidance_pregnancy.pdf

WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; 10th Revision. CIBD. World Health Organization, 2010b. Acesso em setembro de 2013. Disponível em: <http://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/index.html#>

WHO. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of Influenza. World Health Organization, 2011. Acesso em: março de 2013. Disponível em: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/manual_diagnosis_surveillance_influenza/en/index.html

WHO. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). World Health Organization, 2013. Acesso em: julho de 2013. Disponível em: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/

WHO, Unicef, UNFPA and The World Bank Estimates. Trends in maternal mortality: 1990 to 2010. 2012. Acesso em julho de 2013. Disponível em: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241503631/en/>

Yokota RTC, Skalinski LM, Igansi CN, Souza LRO, Iser BPM, Reis PO, *et al.* Risk Factors for Death from Pandemic (H1N1) 2009, Southern Brazil. *Emerging Infectious Disease*. 2011; 17(8): 1467-1471.

ANEXOS

Anexo 1 – Ficha de notificação e investigação do Sinan. Frente.

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

Nº

FICHA DE INVESTIGAÇÃO INFLUENZA HUMANA POR NOVO SUBTIPO (PANDÊMICO)

CASO SUSPEITO DE INFLUENZA HUMANA POR NOVO SUBTIPO (PANDÊMICO):
Todo paciente procedente de área afetada que apresente temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ E tosse OU dor de garganta OU dispnéia.

Dados Gerais

1 Tipo de Notificação: 2 - Individual

2 Agravadoença: **INFLUENZA HUMANA POR NOVO SUBTIPO (PANDÊMICO)** Código (CID): J11

3 Data de Notificação

4 UF: 5 Município de Notificação

Código (IBGE)

6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) Código

7 Data dos Primeiros Sintomas

Notificação (até 10 dias)

8 Nome do Paciente

9 Data de Nascimento

10 (ou) Idade: 1 - Não, 2 - Da, 3 - Mãe, 4 - Avó

11 Sexo: M - Masculino, F - Feminino, I - Ignorado

12 Gestante: 1 - 1º Trimestre, 2 - 2º Trimestre, 3 - 3º Trimestre, 4 - Estado Gestacional ignorado, 5 - Não, 6 - Não se aplica

13 Raça/Cor: 1 - Branca, 2 - Preta, 3 - Amarela, 4 - Parda, 5 - Indígena, 6 - Ignorado

14 Escolaridade: 0 - Analfabeto, 1 - 1ª a 4ª série incompleta do EF (anexo primário ou 1º grau), 2 - 4ª série completa do EF (anexo primário ou 1º grau), 3 - 5ª a 8ª série incompleta do EF (anexo primário ou 1º grau), 4 - Ensino fundamental completo (anexo primário ou 1º grau), 5 - Ensino médio incompleto (anexo colegial ou 2º grau), 6 - Ensino médio completo (anexo colegial ou 2º grau), 7 - Educação superior incompleta, 8 - Educação superior completa, 9 - Ignorado, 10 - Não se aplica

15 Número do Cartão SUS

16 Nome da mãe

Dados de Residência

17 UF: 18 Município de Residência

Código (IBGE)

19 Distrito

20 Bairro

21 Logradouro (rua, avenida, ...)

Código

22 Número

23 Complemento (apto., casa, ...)

24 Geo campo 1

25 Geo campo 2

26 Ponto de Referência

27 CEP

28 (DDD) Telefone

29 Zona: 1 - Urbana, 2 - Rural, 3 - Periurbana, 9 - Ignorado

30 País (se residente fora do Brasil)

Dados Complementares do Caso

31 Data da Investigação

32 Ocupação

33 Recebeu Vacina contra Gripe: 1 - Sim, 2 - Não, 9 - Ignorado

34 Se sim, data da última dose

35 Recebeu Vacina Anti-Pneumocócica: 1 - Sim, 2 - Não, 9 - Ignorado

36 Se sim, data da última dose

37 Contato com Caso Suspeito ou Confirmado de Influenza Humana por Novo Subtipo (até 10 dias antes do início dos sinais e sintomas)

01 - Domicílio, 02 - Vizinhança, 03 - Trabalho, 04 - Creche/Escola, 05 - Posto de Saúde/Hospital, 06 - Outro Estado/Município, 07 - Sem História de Contato, 08 - Outro País, 09 - Ignorado, 10 - Meio de Transporte, 11 - Outro

38 Informações sobre Deslocamento (datas e locais frequentados no período de até 10 dias antes do início dos sinais e sintomas)

Data	UF	Município/Localidade	País	Meio de Transporte

39 Contato com Área Doentes ou Mortas até 10 dias antes do início dos sinais e sintomas? 1 - Sim, 2 - Não, 9 - Ignorado

40 UF

41 Nome do Município

42 País

Dados Clínicos

43 Sinais e Sintomas: 1 - Sim, 2 - Não, 9 - Ignorado

Febre, Tosse, Cefaléia, Diaréia, Dor de Garganta, Anorexia, Mialgia, Conjuntivite, Coriza, Diaréia, Outros

44 Comorbidade: 1 - Sim, 2 - Não, 9 - Ignorado


Cardiopatia crônica, Renal Crônica, Imunodeprimido, Doença Metabólica Crônica, Pneumopatia crônica, Hemoglobinopatia, Tabagismo, Outros

Influenza humana por novo subtipo (pandêmico) Sinan NET SVS 18/09/2008

Anexo 1 – Continuação. Ficha de notificação e investigação do Sinan. Verso.

Avaliamento	45 Ocorreu Hospitalização <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		46 Data da Internação		47 UF	
	48 Município do Hospital		Código (IBGE)		49 Nome do Hospital	
Definição Laboratorial	PCR		51 Tipo de Amostra		52 Resultado	
	50 Data da Coleta		1 - Secreção de Nasofaringe 4 - Tecido pós-mortem 9 - Ignorado 2 - Lavado Bronco-alveolar 5 - Soro 3 - Fezes 6 - Outro		1 - Positivo 3 - Inconclusivo 2 - Negativo 4 - Não realizado	
	53 Diagnóstico Etiológico		1 - Influenza por novo subtipo viral (pandêmico) 2 - Influenza A Sazonal 3 - Influenza B Sazonal 4 - Influenza Aviária 5 - Outro Agente Infeccioso		54 Tipo	
	CULTURA		55 Tipo de Amostra		57 Resultado	
	56 Data da Coleta		1 - Secreção de Nasofaringe 4 - Tecido pós-mortem 9 - Ignorado 2 - Lavado Bronco-alveolar 5 - Soro 3 - Fezes 6 - Outro		1 - Positivo 3 - Não realizado 2 - Negativo	
Condições	INIBIÇÃO DA HEMAGLUTINAÇÃO		58 Data da Coleta		59 Resultado	
	58 Data da Coleta		1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado		60 Diagnóstico Etiológico	
	1 - Influenza por novo subtipo viral (pandêmico) 2 - Influenza A Sazonal 3 - Influenza B Sazonal 4 - Influenza Aviária 5 - Outro Agente Infeccioso		61 Tipo		H N	
	RAIO X TÓRAX		62 Data de Realização		63 Se sim, resultado	
62 Data de Realização		1 - Normal 2 - Infiltrado Intersticial 3 - Consolidação 4 - Mido 5 - Outros		64 Classificação Final		
64 Classificação Final		1 - Influenza por Novo Subtipo Viral 3 - Descartado 2 - Outro agente infeccioso		65 Critério de Confirmação		
65 Critério de Confirmação		1 - Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico		66 Local Provável de Fonte de Infecção		
66 Local Provável de Fonte de Infecção		67 O caso é autóctone do município de residência? 1 - Sim 2 - Não 3 - Indeterminado		67 UF 68 País		
67 UF 68 País		69 Município		70 Distrito		
69 Município		Código (IBGE)		71 Bairro		
72 Doença Relacionada ao Trabalho <input type="checkbox"/> 73 Evolução do Caso		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		1 - Cura 2 - Óbito por influenza 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado		
74 Data do Óbito		75 Data do Encerramento				
Observações Adicionais						
Investigador	Município/Unidade de Saúde			Cód. da Unid. de Saúde		
	Nome		Função		Assinatura	
Influenza humana por novo subtipo (pandêmico)			Sinan NET		SVS 18/09/2008	

Anexo 2 – Declaração de Óbito.

 República Federativa do Brasil Ministério da Saúde 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE		Declaração de Óbito				
I	Cartório	1 Cartório	Código	2 Registro	3 Data	
		4 Município	5 UF	6 Cemitério		
II	Identificação	7 Tipo de Óbito	8 Óbito	9 Cartão SUS	10 Naturalidade	
		11 Nome do falecido				
		12 Nome do pai	13 Nome da mãe			
		14 Data de Nascimento	15 Idade	16 Sexo		
III	Residência	18 Estado civil	19 Escolaridade	20 Ocupação habitual e ramo de atividade		
		21 Logradouro	Código	Número	22 CEP	
		23 Bairro/Distrito	Código	24 Município de residência	Código	25 UF
		26 Local de ocorrência do óbito	27 Estabelecimento			
IV	Ocorrência	28 Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência	Número	29 CEP		
		30 Bairro/Distrito	Código	31 Município de ocorrência	Código	
		32 UF				
V	Fetal ou menor que 1 ano	PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO				
		33 Idade	34 Escolaridade	35 Ocupação habitual e ramo de atividade da mãe	36 Número de filhos tidos	
		37 Duração da gestação	38 Tipo de Gravidez	39 Tipo de parto	40 Morte em relação ao parto	
		41 Peso ao nascer	42 Num. da Declar. de Nascidos Vivos			
VI	Condições e causas do óbito	ÓBITOS EM MULHERES		ASSISTÊNCIA MÉDICA		
		43 A morte ocorreu durante a gravidez, parto ou aborto?	44 A morte ocorreu durante o puerpério?	45 Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte?		
		46 Exame complementar?	47 Cirurgia?	48 Necrópsia?		
		49 CAUSAS DA MORTE PARTE I				Tempo aproximado entre o início da doença e a morte. CID
VII	Médico	50 Nome do médico	51 CRM	52 O médico que assina atendeu ao falecido?		
		53 Meio de contato	54 Data do atestado	55 Assinatura		
VIII	Causas externas	PROVÁVEIS CIRCUNSTÂNCIAS DE MORTE NÃO NATURAL				
		56 Tipo	57 Acidente do trabalho	58 Fonte da informação		
		59 Descrição sumária do evento, incluindo o tipo de local de ocorrência				
IX	Localid. S/ Médico	SE A OCORRÊNCIA FOR EM VIA PÚBLICA, ANOTAR O ENDEREÇO				
		60 Logradouro	Código			
		61 Declarante	62 Testemunhas			

Anexo 3 – Classificação de morte materna direta e indireta, segundo códigos do CID-10.

Morte Materna Direta	
CID	Nomenclatura
O00	Gravidez ectópica
O01	Mola hidatiforme
O02	Outros produtos anormais da concepção
O03	Aborto espontâneo
O04	Aborto por razões médicas e legais
O05	Outros tipos de aborto
O06	Aborto não especificado
O07	Falha de tentativa de aborto
O08	Complicações consequentes a aborto e gravidez ectópica ou molar
O11	Distúrbio hipertensivo preexistente, com proteinúria superposta
O12	Edema e proteinúria gestacionais [induzidos pela gravidez], sem hipertensão
O11	Distúrbio hipertensivo preexistente, com proteinúria superposta
O12	Edema e proteinúria gestacionais [induzidos pela gravidez], sem hipertensão
O13	Hipertensão gestacional [induzida pela gravidez], sem proteinúria significativa
O14	Hipertensão gestacional [induzida pela gravidez], com proteinúria significativa
O15	Eclâmpsia
O16	Hipertensão materna não especificada
O20	Hemorragia do início da gravidez
O21	Vômitos excessivos na gravidez
O22	Complicações venosas na gravidez
O23	Infecções do trato geniturinário na gravidez
O24.4	Diabetes mellitus que surge durante a gravidez
O26	Assistência materna por outras complicações ligadas predominantemente à gravidez
O28	Achados anormais do rastreamento [“screening”] antenatal da mãe
O29	Complicações de anestesia administrada durante a gravidez
O30	Gestação múltipla
O31	Complicações específicas de gestação múltipla
O32	Assistência prestada à mãe por motivo de apresentação anormal, conhecida ou suspeitada, do feto
O33	Assistência prestada à mãe por uma desproporção conhecida ou suspeita
O34	Assistência prestada à mãe por anormalidade, conhecida ou suspeita, dos órgãos pélvicos maternos
O35	Assistência prestada à mãe por anormalidade e lesão fetais, conhecidas ou suspeitadas

Anexo 3 – Continuação da classificação de morte materna direta e indireta, segundo códigos do CID-10.

Morte Materna Direta	
CID	Nomenclatura
O36	Assistência prestada à mãe por outros problemas fetais conhecidos ou suspeitados
O40	Polihidrâmnio
O41	Outros transtornos das membranas e do líquido amniótico
O42	Ruptura prematura de membranas
O43	Transtornos da placenta
O44	Placenta prévia
O45	Descolamento prematuro da placenta [abruptio placentae]
O46	Hemorragia anteparto não classificada em outra parte
O47	Falso trabalho de parto
O48	Gravidez prolongada
O60	Trabalho de parto pré-termo
O61	Falha na indução do trabalho de parto
O62	Anormalidades da contração uterina
O63	Trabalho de parto prolongado
O64	Obstrução do trabalho de parto devida à má-posição ou má-apresentação do feto
O65	Obstrução do trabalho de parto devida à anormalidade pélvica da mãe
O66	Outras formas de obstrução do trabalho de parto
O67	Trabalho de parto e parto complicados por hemorragia intraparto não classificados em outra parte
O68	Trabalho de parto e parto complicados por sofrimento fetal
O69	Trabalho de parto e parto complicados por anormalidade do cordão umbilical
O70	Laceração do períneo durante o parto
O71	Outros traumatismos obstétricos
O72	Hemorragia pós-parto
O73	Retenção da placenta e das membranas, sem hemorragias
O74	Complicações de anestesia durante o trabalho de parto e o parto
O75	Outras complicações do trabalho de parto e do parto não classificadas em outra parte
O80	Parto único espontâneo
O81	Parto único por fórceps ou vácuo-extrator
O82	Parto único por cesariana
O83	Outros tipos de parto único assistido
O84	Parto múltiplo
O85	Infecção puerperal
O86	Outras infecções puerperais

Anexo 3 – Continuação da classificação de morte materna direta e indireta, segundo códigos do CID-10.

Morte Materna Direta	
CID	Nomenclatura
O87	Complicações venosas no puerpério
O88	Embolia de origem obstétrica
O89	Complicações da anestesia administrada durante o puerpério
O90	Complicações do puerpério não classificadas em outra parte
O91	Infecções mamárias associadas ao parto
O92	Outras afecções da mama e da lactação associadas ao parto
D39.2	Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido da placenta
E23.0	Hipopituitarismo
F53	Transtornos mentais e comportamentais associados ao puerpério, não classificados em outra parte
M83.0	Osteomalácia puerperal
Morte Materna Indireta	
CID	Nomenclatura
O10	Hipertensão preexistente complicando a gravidez, o parto e o puerpério
O24	Diabetes mellitus na gravidez O24.0 - Diabetes mellitus preexistente, insulino-dependente O24.1 - Diabetes mellitus preexistente, não-insulino-dependente O24.2 - Diabetes mellitus preexistente, relacionado com a desnutrição O24.3 - Diabetes mellitus preexistente, não especificado O24.9 - Diabetes mellitus na gravidez, não especificado
O25	Desnutrição na gravidez
O98	Doenças infecciosas e parasitárias maternas, classificáveis em outra parte, mas que compliquem a gravidez, o parto e o puerpério
O99	Outras doenças da mãe, classificadas em outra parte, mas que complicam a gravidez o parto e o puerpério
A34	Tétano obstétrico
B20	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV], resultando em doenças infecciosas e parasitárias
B21	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV], resultando em neoplasias malignas
B22	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV], resultando em outras doenças especificadas
B23	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV], resultando em outras doenças
B24	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV], não especificada

Anexo 4 – Aprovação no Comitê de Ética.



Universidade de Brasília

Faculdade de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos CEP-FM

ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do projeto: CEP/FM 077/2012.

Título: "Morbimortalidade em mulheres em idade fértil e gestantes por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) confirmada para influenza A (H1N1) pdm09 no Brasil".

Pesquisador responsável: Líbia Roberta de Oliveira Souza.

Documentos analisados: Folha de rosto, carta de encaminhamento assinada por todos os pesquisadores, projeto de pesquisa em português, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, *curriculum vitae* do pesquisador principal e dos demais pesquisadores participantes, orçamento do projeto de pesquisa, cronograma, bibliografia pertinente.

Data de entrada: 16/10/2012.

Data da primeira avaliação: 02/12/2012.

Proposição do(a) Relator(a):

Aprovação

Reencaminhar ao pesquisador responsável para atendimento de pendências

Não aprovação

Data do parecer final do(a) Relator(a): 21/01/2013.

Aprovação

Não aprovação

Data da análise pelo CEP-FM/UnB: 30/01/2013.

PARECER

Com base na Resolução CNS/MS n.º 196/96 e resoluções posteriores que regulamentam a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, em sua Reunião Ordinária, realizada em 30/01/2013, decidiu **aprovar**, de acordo com o parecer do(a) Relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado quanto aos seus aspectos éticos.

Observações:

1. Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP-FM/UnB antes de serem implementadas.
2. Os pesquisadores devem apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM, estando o primeiro previsto para 01/08/2013.

Brasília-DF, 31/01/2013

Prof.ª Dr.ª Elaine Maria de Oliveira Alves
Coordenadora do CEP-FM/UnB