

## ARTIGO ORIGINAL

**Levantamento epidemiológico do benefício de inibidores de neuraminidase na síndrome respiratória aguda grave por COVID-19***Epidemiological survey on the benefit of neuraminidase inhibitors on severe acute respiratory syndrome due to COVID-19**Encuesta epidemiológica del beneficio de inhibidores de neuraminidase en síndrome respiratorio agudo severo por COVID-19*Thamara Graziela Flores<sup>1</sup> ORCID 0000-0002-2748-1612Carlos Fernando Antunes Gonçalves<sup>1</sup> ORCID 0000-0002-3734-4304Isis Niero Volpato<sup>1</sup> ORCID 0000-0002-7852-7342Fernanda Barbisan<sup>1</sup> ORCID 0000-0002-2960-7047Melissa Agostini Lampert<sup>1</sup> ORCID 0000-0002-3708-8400Ivana Beatrice Manica da Cruz<sup>1</sup> ORCID 0000-0003-3008-6899Nathália Cardoso de Afonso Bonotto<sup>1</sup> ORCID 0000-0003-3733-3549<sup>1</sup>Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

E-mail: prpgp@ufsm.br

Endereço: Avenida Roraima, 1000, Cidade Universitária, Santa Maria, RS, Brasil.

Submetido: 03/11/2022

Aceito: 26/12/2022

**RESUMO**

**Justificativa e objetivos:** A pandemia de COVID-19 e sua consequente síndrome respiratória aguda grave (SRAG) levaram milhões de pessoas a óbito desde 2020. O uso de inibidores da neuraminidase é uma alternativa promissora no tratamento dessa doença, com vários estudos sobre o uso *off-label* sendo conduzidos desde o início da pandemia, mas nenhum que tenha um grande tamanho amostral e que analise vários fatores de risco. O objetivo deste artigo é identificar possíveis associações entre diversos fatores e risco de hospitalização, necessidade de ventilação e óbito, assim como a influência da prescrição de Zanamivir e Oseltamivir nos mesmos indicadores.

**Métodos:** Neste estudo transversal, foi feito o levantamento de aproximadamente 900 mil prontuários de todas as regiões do Brasil, provenientes de dados do Ministério da Saúde, e em seguida foi realizado o tratamento estatístico adequado das variáveis.

**Resultados:** A hospitalização foi associada ao sexo, etnia, escolaridade, urbanização do local, Estado e porcentagem de idosos do mesmo, assim como o clima. Já a prescrição de Zanamivir e Oseltamivir foi associada a maior incidência de sintomas, menor taxa de hospitalização e óbito, e menor necessidade de ventilação invasiva e não-invasiva. Foram excluídos 146.160 prontuários de pacientes com SRAG não ocasionada pela COVID-19. **Conclusão:** A partir desses dados, é possível traçar um perfil de risco para hospitalização por SRAG e considerar o uso de Zanamivir e Oseltamivir como tratamento para esses pacientes.

**Descritores:** SRAG. Zanamivir. Oseltamivir. Covid-19.

## ABSTRACT

**Background and objectives:** The COVID-19 pandemic and its consequent severe acute respiratory syndrome (SARS) have taken the lives of millions since 2020. The use of neuraminidase inhibitors is a promising alternative in treating this disease, with several studies on off-label use being conducted since the beginning of the pandemic, but none that have a large sample size and analyze multiple risk factors. The purpose of this article is to identify possible associations between various factors and risk of hospitalization, need for ventilation and death, as well as the influence of the prescription of Zanamivir and Oseltamivir on these same indicators. **Methods:** In this transversal study, approximately 900,000 medical records from all regions of Brazil were collected from the Ministry of Health data, after which proper statistical analysis of the variables was performed. **Results:** Hospitalization was associated with gender, ethnicity, education, local urbanization, State, and its percentage of elderly, as well as the climate. The prescription of Zanamivir and Oseltamivir was associated with higher incidence of symptoms, lower hospitalization and death rate and lower need for invasive and non-invasive ventilation. Medical records from 146,160 patients were excluded due to SARS not caused by COVID-19. **Conclusion:** From this data, it is possible to draw a risk profile for hospitalization by SRAG and consider the use of Zanamivir and Oseltamivir as a treatment for these patients.

**Keywords:** SARS. Zanamivir. Oseltamivir. Covid-19.

## RESUMEN

**Justificación y objetivos:** la pandemia Covid-19 y su consiguiente síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) han muerto millones de personas desde 2020. El uso de inhibidores de la neuraminidasa es una alternativa prometedora en el tratamiento de esta enfermedad, con varios estudios sobre el uso *off-label* que se realiza desde el principio de la pandemia, pero ninguno que tenga un tamaño de muestra grande y analice múltiples factores de riesgo. El propósito de este artículo es identificar posibles asociaciones entre varios factores y el riesgo de hospitalización, necesidad de ventilación y muerte, así como la influencia de la prescripción de Zanamivir y Oseltamivir en los mismos indicadores. **Métodos:** En este estudio transversal, se encuestaron a los datos del Ministerio de Salud de aproximadamente 900,000 registros de todas las regiones de Brasil, después de que se realizó un tratamiento estadístico adecuado de las variables. **Resultados:** La hospitalización se asoció con género, etnia, educación, urbanización del sitio, Estado y porcentaje de ancianos, así como el clima. La prescripción de zanamivir y oseltamivir se asoció con la mayor incidencia de

síntomas, menor hospitalización y tasa de mortalidad y menor necesidad de ventilación invasiva y no invasiva. Se excluyeron 146,160 registros médicos debido a SRAS no causado por Covid-19. **Conclusión:** con estos datos, es posible dibujar un perfil de riesgo para la hospitalización por SRAG y considerar el uso de zanamivir y oseltamivir como tratamiento para estos pacientes.

**Palabras clave:** SRAS. Zanamivir. Oseltamivir. Covid-19.

## INTRODUÇÃO

Até meados de 2016, a família *Coronavirus* havia causado duas pandemias que, apesar da maior taxa de letalidade, não tinham tanta transmissibilidade.<sup>1</sup> Em 2019, uma nova patologia viral originada em Wuhan, China, e causada por um novo vírus da família *Coronavirus*, o SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), a COVID-19, foi a causa de mais de 6 milhões de mortes no mundo, com excesso de mortalidade – mortes a mais que o esperado de todas as causas - estimado em 18 milhões.<sup>2,3</sup>

Seu sintoma mais grave, a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), é definida como infiltrados pulmonares bilaterais e hipoxemia sem evidência de edema pulmonar cardiogênico, comumente evoluindo a óbito. A SRAG consiste em mudanças pulmonares mediadas por inflamação, como aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, edema pulmonar com consequente redução da complacência pulmonar, e alteração na relação ventilação/perfusão.<sup>4-8</sup>

O manejo clínico da SRAG consiste em várias alternativas farmacológicas e não-farmacológicas com o objetivo de conter a proliferação viral e sua consequente resposta inflamatória.<sup>9</sup> Uma das alternativas são os fármacos anti-influenza, que atuam inibindo a enzima viral neuraminidase, como zanamivir e oseltamivir.

Neste sentido, observa-se que muitos pacientes foram submetidos ao uso de inibidores da neuraminidase, pois estes já eram prescritos para o tratamento da gripe comum, por esta também ser de causa viral.<sup>10</sup> Estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que o efeito antiviral desses fármacos não é diretamente sobre o vírus, mas sim modulando o sistema imune, especialmente neutrófilos, para combater a infecção viral.<sup>11,12</sup> Por essa classe de fármacos inibir o sítio ativo da neuraminidase, que é similar ao da proteína *spike* S1 do SARS-CoV-2, ela possivelmente oferece benefícios farmacológicos similares. Entretanto, o impacto do uso destes fármacos na mortalidade por SRAG e sua relação com o agente etiológico precisam de mais evidências clínicas.

## MÉTODOS

Neste estudo observacional e retrospectivo, os dados foram reunidos a partir de fontes secundárias do ministério da saúde. As variáveis analisadas foram: internações por SRAG independente de causa, uso de inibidores de neuraminidase, idade, sexo, tempo de internação, necessidade de intubação, internação em unidade de terapia intensiva e mortalidade.<sup>13</sup>

A população total do estudo foi de 1.048.575 indivíduos que ingressaram no sistema único de saúde do Brasil por sintomas de COVID-19. Esse sistema coletou prontuários de todas as partes do país, retirou a identificação de pacientes e tornou o compilado de dados publicamente acessível em planilha do *software Microsoft Excel*. Devido aos dados serem preenchidos durante o pico da COVID-19, alguns deles foram considerados “ignorados” no banco de dados, sendo assim excluídos da amostra. Além dos dados ignorados, também foram excluídos indivíduos com SRAG que não foi causada por COVID-19 ou cujos testes foram inconclusivos, totalizando 146.160 exclusões.

Foram utilizados os testes estatísticos para associação (análise univariada do teste do  $\chi^2$  ou exato de Fisher), a correlação foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman com correção de Bonferroni para analisar a associação dos óbitos com o uso de inibidores da neuraminidase. Utilizou-se o *software Statistical Package for the Social Sciences - SPSS* (versão 21) para todas as análises estatísticas. Os dados relatados neste artigo estão disponíveis publicamente sem identificadores pessoais.

## RESULTADOS

No período analisado, identificou-se que 1.048.575 indivíduos ingressaram no banco de dados do Ministério da Saúde por sintomas de SRAG, destes, 146.160 constaram como ignorados e foram excluídos das análises. A classificação das SRAG está exposta na tabela 1.

**Tabela 1.** Classificação dos casos de SRAG (Brasil, 2021, n=902.415)

<b>Causa etiológica</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Influenza	740	0,1
agente etiológico desconhecido	1.715	0,2

outros vírus respiratórios	5.461	0,6
não especificada	146.574	16,2
COVID-19	747.925	82,9
Total	902.415	100

Observa-se que 82,9% (n=747.925) dos casos de SRAG foram decorrentes do SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, e que as demais causas somadas foram responsáveis pelos restantes 16,9% (n=154.490) das internações. O perfil de internações pela classificação da SRAG encontra-se na tabela 2.

**Tabela 2.** Perfil da SRAG (Brasil, 2021, n=902.415)

	Agente etiológico										
	Influenza		Outros vírus respiratórios		Agente etiológico desconhecido		Não especificada		COVID-19		
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
<b>Sexo</b>	Feminino	328	44,3	2465	45,1	789	46,0	70.459	48,1	332.807	44,5
	Masculino	412	55,7	2995	54,8	926	54,0	76.065	51,9	415.014	55,5
<b>Etnia</b>	Branca	264	40,2	2156	51,0	843	53,2	55.738	46,1	333.985	53,8
	Preta	28	4,3	190	4,5	107	6,7	7.520	6,2	30.357	4,9
	Amarelo	9	1,4	12	0,3	22	1,4	1.243	1,0	6.719	1,1
	Parda	355	54,1	1855	43,9	608	38,3	56.046	46,4	24.8307	40,0
	Indígena	0	0,0	17	0,4	6	0,4	323	0,3	1.002	0,2
<b>Escolaridade</b>	Analfabeto	14	6,1	524	15,6	121	13,5	6.908	12,8	15.302	5,7
	1ª a 5ª série	61	26,5	140	4,2	243	27,1	13.845	25,7	70.098	26,1
	6ª a 9ª série	33	14,3	58	1,7	230	25,7	7.869	14,6	50.572	18,9
	Médio	57	24,8	55	1,6	145	16,2	9.716	18,0	88.827	33,1
	Superior	20	8,7	24	0,7	57	6,4	3.139	5,8	40.42	15,1

									0		
	Não se aplica	45	19,6	2553	76,1	100	11,2	12.460	23,1	3.056	1,1
	Urbana	585	92,9	4479	94,1	1398	91,2	122.138	93,7	620.649	94,4
<b>Zona</b>	Rural	44	7,0	110	2,3	131	8,5	7.253	5,6	34.266	5,2
	Periurban a	1	0,2	172	3,6	4	0,3	942	0,7	2.216	0,3

Ao analisar a tabela 2, observou-se que o sexo masculino foi predominante em todos os tipos de SRAG, o mesmo ocorrendo com a etnia, que foi predominantemente branca. A ocorrência de SRAG por escolaridade foi variável, onde nas SRAG por influenza (26,5%), em agente etiológico desconhecido (27,1%) e não específica (25,7%), indivíduos com ensino fundamental entre 1ª e 5ª série foram predominantes, já em SRAG por outros agentes etiológicos houve maior ocorrência em indivíduos onde não se aplica a escolaridade, como imigrantes ou indígenas, e em SRAG por COVID-19 a escolaridade predominante foi o ensino médio (33,1%). O local de residência predominante em todos os tipos de SRAG foi a zona urbana.

Os estados que mais apresentaram casos de SRAG foram São Paulo (21,1%), seguido de Minas Gerais (11,7%), Rio de Janeiro (7,4%) e Paraná (7,3%). A distribuição dos casos por região foi a seguinte: Sudeste (48,8%), Nordeste (20,6%), Sul (17,7%), Centro oeste (9%) e norte (6,5%).

Na população analisada, 4,3% (n=29.845) dos indivíduos tiveram prescrição de inibidores de neuraminidase, cujo perfil de prescrição está exposto na tabela 3.

**Tabela 3.** Perfil do uso de inibidores da neuraminidase (Brasil, 2021, n=902.415)

		Prescrição de inibidores da neuraminidase			
		Sim		Não	
		N	%	n	%
Sexo	Feminino	13.553	45,4%	300.561	45,1%
	Masculino	16.288	54,6%	366.248	54,9%
Etnia	Branca	13.681	52,2%	307.012	53,6%
	Preta	1.388	5,3%	29.057	5,1%
	Amarelo	264	1,0%	5.839	1,0%

	Parda	10.803	41,2%	229.914	40,1%
	Indígena	57	0,2%	947	0,2%
Escolaridade	Analfabeto	1.069	7,4%	19.680	7,1%
	1ª a 5ª série	3.583	24,8%	72.566	26,0%
	6ª a 9ª série	2.314	16,0%	50.525	18,1%
	Médio	3.853	26,7%	84.643	30,3%
	Superior	1575	10,9%	35387	12,7%
	Não se aplica	2032	14,1%	16288	5,8%
Zona de Residência	Urbana	25173	92,5%	574465	94,1%
	Rural	1875	6,9%	33502	5,5%
	Periurbana	173	0,6%	2635	0,4%

A média de idade dos indivíduos que fizeram uso de inibidores de neuraminidase foi de 50,08 anos ( $\pm 24,52$ ) e dos que não utilizaram foi de 54,31 anos ( $\pm 20,55$ ).

A prescrição de inibidores da neuraminidase foi associada a etnia ( $p < 0,001$ ), escolaridade ( $p < 0,001$ ) e zona de residência ( $p < 0,001$ ), não existindo associação com o sexo.

A apresentação dos sintomas em indivíduos com prescrição de inibidores de neuraminidase foi significativamente diferente quando comparada a dos que não tiveram a prescrição, como pode ser analisado na tabela 4.

**Tabela 4.** Comparação entre sintomas *versus* uso de antiviral (Brasil, 2021, n=902.415)

		Variável da ficha de notificação USO_ANTIVIRAL				p-valor
		Sim		Não		
		n	%	n	%	
Febre	Sim	17.847	68,0%	365.576	62,7%	<0,001
	Não	8.393	32,0%	217.026	37,3%	
Tosse	Sim	22.473	83,2%	456.561	75,9%	
	Não	4.548	16,8%	144.645	24,1%	
Dor de garganta	Sim	6.046	27,3%	115.251	22,6%	
	Não	16.132	72,7%	395.714	77,4%	
Dispneia	Sim	22.348	82,5%	482.746	79,3%	
	Não	4.754	17,5%	126.109	20,7%	
Desconforto respiratório	Sim	19.685	76,2%	397.027	69,1%	
	Não	6.140	23,8%	177.562	30,9%	
Saturação	Sim	20.570	78,5%	456.771	76,7%	

	Não	5.626	21,5%	139.101	23,3%
	Sim	4.653	21,2%	9.1985	18,1%
Diarreia	Não	17.328	78,8%	416.184	81,9%
	Sim	2.159	10,2%	45.253	9,2%
Dor abdominal	Não	18.905	89,8%	445.781	90,8%
	Sim	9.335	41,6%	187.251	36,4%
Fadiga	Não	13.124	58,4%	327.624	63,6%
	Sim	3.392	16,0%	63.732	12,9%
Perda de olfato	Não	17.765	84,0%	429.877	87,1%
	Sim	3.518	16,7%	64.880	13,2%
Perda de paladar	Não	17.598	83,3%	428.137	86,8%
	Sim	3.130	14,4%	61.783	12,3%
Vômito	Não	18.544	85,6%	439.330	87,7%

Indivíduos que tiveram prescritos o inibidores da neuraminidase tiveram maiores chances de ter febre (1,250; IC: 1,229 a 1,296), tosse (1,539; IC 1,491 a 1,588), dor de garganta (1,273; IC: 1,236 a 1,310), dispneia (1,218; IC: 1,181 A 1,256), desconforto respiratório (1,413; IC: 1,374 a 1,454), alterações na saturação de O<sub>2</sub> (1,109; IC;1,077 a 1,141), diarreia (1,205; IC: 1,167 a 1,243), dor abdominal (1,119; IC; 1,072 a 1,169), fadiga (1,233; IC: 1,201 a 1,265), perda de olfato (1,273; IC: 1,229 a 1,320), perda de paladar (1,303; IC: 1,258 a 1,350) e vômito (1,191; IC;1,191 a 1,147).

O fato de os sintomas serem mais prevalentes não repercutiu em maior taxa de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) ou de uso de suporte ventilatório, com 30,2% (n=7.783) dos indivíduos que utilizaram inibidores de neuraminidase sendo internados em UTI contra 30,8% (n=189.485) dos que não utilizaram. De fato, houve associação inversa de uso de inibidores de neuraminidase e ingresso na UTI, com risco maior para indivíduos que não tiveram prescrição (1,001; IC 1,000 a 1,002,  $p=0,023$ ).

Sobre o uso de ventilação, indivíduos que utilizaram inibidores de neuraminidase tiveram maior percentual de uso de ventilação não-invasiva (63,7%), seguido do não uso de suporte ventilatório (18,4%) e apenas 17,9% (n=4.650) utilizaram ventilação invasiva. Já os que não utilizaram inibidores de neuraminidase tiveram taxas semelhantes, com 63,4% (n=378.369) usando ventilação não-invasiva, 20,0% (n=123.179) não usando suporte ventilatório e 18,7% (115.071) usando ventilação invasiva. Houve associação inversa entre uso de inibidores da neuraminidase e suporte ventilatório ( $p<0,001$ ). A não-prescrição de inibidores da neuraminidase



aumentou a chance de uso de ventilação mecânica invasiva em 1,159 (IC: 1,056 a 1,273).

O óbito ocorreu em 34,3% (n=174.028) dos casos. Destes 3,9% (n=6.701) tiveram prescrito inibidores da neuraminidase e 96,1% (n=167327) não possuíam prescrição. O uso dos inibidores da neuraminidase foi associado a maior chance de cura ( $p<0,001$ ), aumentando em 1,055 vezes a mesma (IC: 1,045 a 1,065).

Não houve diferença entre as classes de inibidores de neuraminidase ( $p=0,076$ ).

Na predição a Cura o antiviral Oseltamivir teve predição, com significância de  $p=0,027$  e  $\text{Exp}(\beta)$  de 1,095 (IC: 1,010 a 1,187)

## DISCUSSÃO

O uso de inibidores da neuraminidase foi associado a maior incidência de sintomas, provavelmente como resultado da maior gravidade do caso clínico de pacientes com indicação de prescrição. Alguns estudos indicam que apesar de haver associação positiva entre uso de inibidores de neuraminidase e o aumento dos sintomas, o risco de ingresso na UTI foi maior para pacientes que não fizeram uso desses fármacos.<sup>11</sup> Como o ingresso na UTI em larga escala sobrecarrega o sistema de saúde, a adoção de inibidores de neuraminidase para pacientes sintomáticos se torna uma ferramenta de saúde pública muito relevante.

Nos casos de internação, a necessidade do uso de ventilação mecânica invasiva foi menor em pacientes que fizeram uso de inibidores da neuraminidase. O dado reforça a sugestão desses fármacos serem utilizados em ampla escala no sistema de saúde. Além disso, o índice de óbitos foi menor nos pacientes que possuíam prescrição. Sendo assim, os resultados sugerem indicação de prescrição de inibidores da neuraminidase como tratamento para complicações da SRAG, aumentando a chance de cura. Outros estudos sugerem uma correlação positiva entre uso de inibidores da neuraminidase antes do tratamento e menor tempo de internação, o que também evita a situação de falta de leitos em UTI.<sup>14</sup>

Com a chegada da COVID-19 no Brasil, observou-se aumento nos casos de hospitalização por SRAG, resultado observado em nossa análise etiológica, na qual ao analisarmos as causas de internação por SRAG, a principal causa identificada foi pelo vírus SARS-CoV-2.<sup>2,15</sup>

Ao analisarmos as características epidemiológicas, como o sexo, observa-se que o sexo masculino teve predominância nos casos de SRAG independente do agente

etiológico. Esse dado converge com os encontrados em outros estudos já realizados, que indicam maior suscetibilidade a infecções e maior mortalidade associada a essa doença no sexo masculino.<sup>16,17</sup>

Outro achado é a predominância da etnia branca nos casos de SRAG por SARS-CoV-2. Este fenômeno é possivelmente resultado do maior acesso a exames laboratoriais por esta etnia, ocorrendo subnotificação nas demais como resultado da não-testagem, sendo a situação como um todo uma consequência de desigualdades sociais.<sup>18,19</sup>

Os dados também foram capazes de mostrar associação entre escolaridade e internação por SRAG. Percebe-se que casos de SRAG por SARS-CoV-2 são mais frequentes em pessoas com ensino médio completo, enquanto casos de contágio por influenza, agente etiológico desconhecido e não específico são mais frequentes no nicho populacional de ensino primário compreendido entre 1ª e 5ª série. Esse dado sugere que SARS-CoV-2 tenha tendência a infectar indivíduos com maior grau de escolaridade comparado a outros agentes etiológicos, mas a possibilidade de subnotificação impossibilita a certeza dessa conclusão. Como grau de escolaridade é associado a condição socioeconômica, e o SARS-CoV-2 possivelmente teve sua propagação inicial por meios de transporte turísticos, como aviões e navios, estes restritos a indivíduos de maior poder aquisitivo, a associação entre casos e grau de escolaridade é possivelmente outro reflexo das desigualdades sociais.<sup>20</sup>

Além disso, pode-se perceber uma relação com local de residência. Os resultados apontam maior incidência de SRAG de todos os agentes etiológicos em zonas urbanas. Estes dados podem ser justificados por essas regiões apresentarem maior taxa de contágio em função da dificuldade de manter o distanciamento social e pelo fato de que a maioria da população brasileira vive em área urbana, como indicam os últimos dados do IBGE.<sup>21</sup>

Percebe-se que os estados mais populosos como São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro receberam destaque no número de casos de SRAG, e isso decorre de vários fatores, como a relação proporcional entre densidade populacional e contágio, como evidenciado em outros estudos, e também a adoção tardia do distanciamento social por alguns estados, notadamente no Rio de Janeiro.<sup>15,22</sup>

Completando as relações entre SRAG e demografia, observa-se uma relação entre as hospitalizações e porcentagem de idosos nos estados. Os dados demonstram que nos estados no sul do país, que apresentam maior proporção de idosos, os índices de

SRAG são maiores, o que confirma conhecimento prévio de outros estudos que indicam maiores índices de complicações da doença em idosos.<sup>21,23</sup>

Outro fator que explica a relação entre proporção de idosos e hospitalização por SRAG é o clima. A região sul do país apresenta clima subtropical, o que aumenta a taxa de contágio.

Com relação a prescrição de inibidores da neuraminidase, os pacientes autodeclarados brancos tiveram proporcionalmente mais prescrição de inibidores da neuraminidase em relação a outras etnias, possivelmente por esta ter em média melhor condição econômica e acesso a saúde, bem como a maior taxa de testagem e prescrição medicamentosa.<sup>18</sup>

A prescrição de inibidores da neuraminidase foi associada a menor escolaridade. Este dado pode ser decorrente das medidas profiláticas instauradas pelo ministério da saúde, o que abrange em maior parte hospitais públicos, onde o perfil do paciente médio é de menor escolaridade comparado a hospitais privados, que dispõem de estrutura maior e medicamentos mais eficazes. Por outro lado, há estudos que demonstram menor morbidade e mortalidade em populações com maior nível educacional no Brasil e nos EUA.<sup>24</sup>

As limitações desse estudo estão relacionadas a coleta de dados, pois não há um sistema de prontuários digitais no SUS e esse fato limita o alcance aos dados. Também podemos afirmar que existe limitação associada ao preenchimento dos formulários, fato que culminou na exclusão de prontuários.

Com os dados apresentados, pode ser visualizado um perfil de paciente mais propício a hospitalização, necessidade de ventilação invasiva ou não-invasiva, e óbito por SRAG. Tal perfil pode ser utilizado como base na confecção de protocolos de triagem em unidades de saúde, assim como a atualização das diretrizes de tratamento de pacientes com SRAG em suas diversas apresentações.<sup>25</sup> Também pode ser observada uma associação entre prescrição de zanamivir e oseltamivir e menor taxa de hospitalização e óbito, assim como menor necessidade de ventilação invasiva e não-invasiva, sugerindo o uso destes inibidores da neuraminidase como tratamento para pacientes de risco assim como ferramenta de saúde pública para diminuir a taxa de ocupação de leitos no sistema de saúde.

## **AGRADECIMENTOS**

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

## REFERÊNCIAS

1. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med.* 2020;28(2):174–84.
2. Platto S, Wang Y, Zhou J, et al. History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538:14–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.087>
3. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet Lond Engl.* 2022;399(10334):1513–36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3)
4. Diamond M, Peniston HL, Sanghavi D, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. Em: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/>
5. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to Escherichia coli endotoxin. *J Clin Invest.* 1991;88(3):864–75. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI115388>
6. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1376–83. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.6.2004035>
7. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med.* 2005;31(6):776–84. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2627-z>
8. Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, et al. Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120(5):1039–52. <http://dx.doi.org/10.1164/arrd.1979.120.5.1039>
9. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). Em: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
10. Liu, J., Zhang, S., Wu, Z. et al. Clinical outcomes of COVID-19 in Wuhan, China: a large cohort study. *Ann. Intensive Care* 10, 99 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00706-3>
11. Tan Q, Duan L, Ma Y, et al. Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study. *Bioorg Chem.* 2020;104:104257. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104257>
12. de Oliveira Formiga R, Amaral FC, Souza CF, et al. Neuraminidase is a host-directed approach to regulate neutrophil responses in sepsis and COVID-19 [published online ahead of print, 2022 Dec 16]. *Br J Pharmacol.* 2022;10.1111/bph.16013. <https://dx.doi.org/10.1111/bph.16013>
13. Ministério da Saúde (BR). OpenDataSUS: SRAG 2021 a 2023 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [atualizado em 2023 mar 2; citado em 2023 mar 2]. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-a-2023>
14. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–26. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

15. Niquini RP, Lana RM, Pacheco AG, et al. SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com SRAG por influenza e com a população geral. *Cad Saúde Pública*. 2020;36(7):e00149420. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00149420>
16. Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biol Sex Differ*. 2020;11:53. <http://dx.doi.org/10.1186/s13293-020-00330-7>
17. Prinelli F, Trevisan C, Noale M, et al. Sex- and gender-related differences linked to SARS-CoV-2 infection among the participants in the web-based EPICOVID19 survey: the hormonal hypothesis. *Maturitas*. 2022;158:61–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.11.015>
18. Retrato das Desigualdades de Gênero e Raça - Ipea [https://www.ipea.gov.br/retrato/indicadores\\_pobreza\\_distribuicao\\_desigualdade\\_renda.html](https://www.ipea.gov.br/retrato/indicadores_pobreza_distribuicao_desigualdade_renda.html)
19. Whittaker C, Walker PGT, Alhaffar M, et al. Under-reporting of deaths limits our understanding of true burden of covid-19. *BMJ*. 2021;375:n2239. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2239>
20. Aikens N, Barbarin O. Socioeconomic Differences in Reading Trajectories: The Contribution of Family, Neighborhood, and School Contexts. *J Educ Psychol*. 2008;100:235–51. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-0663.100.2.235>
21. Estimativas da população residente para os municípios e para as unidades da federação | IBGE <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=resultados>
22. Teller J. Urban density and Covid-19: towards an adaptive approach. *Build Cities*. 2021;2(1):150–65. <http://dx.doi.org/10.5334/bc.89>
23. Pirâmides Etárias e Envelhecimento da População - Atlas Socioeconômico do Rio Grande do Sul <https://atlassocioeconomico.rs.gov.br/piramides-etarias-e-envelhecimento-da-populacao>
24. Maciel EL, Jabor P, Goncalves Júnior E, et al. Fatores associados ao óbito hospitalar por COVID-19 no Espírito Santo, 2020. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2020 [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1679-49742020000400026&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1679-49742020000400026&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)  
<http://dx.doi.org/10.1590/s1679-49742020000400026>
25. Cartilha do Uso Racional do medicamento fosfato de oseltamivir e zanamivir para os casos de infecção pelo vírus da Influenza — Português (Brasil) <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/publicacoes/2022/2022-0015-cartilha-uso-racional-de-medicamento-fosfato-de-oseltamivir-e-zanamivir.pdf/view>

#### **Contribuições dos autores:**

**Carlos Fernando Antunes Gonçalves** e **Isis Niero Volpato** contribuíram para o delineamento, análise e redação do artigo;

**Thamara Graziela Flores** contribuiu para a concepção, planejamento, delineamento, redação, revisão e aprovação final do artigo;

**Fernanda Barbisan, Ivana Beatrice Manica da Cruz e Melissa Agostini Lampert** contribuíram para a concepção, planejamento e delineamento do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Layout Version