

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAS
EM SAÚDE

Nicole Figueiredo de Azevedo

INFLUENZA A (H1N1): PANDEMIAS HISTÓRICAS,
RESSURGIMENTO EM 2009
& VACINAÇÃO EM 2010

Rio de Janeiro

2010

Nicole Figueiredo de Azevedo

INFLUENZA A (H1N1): PANDEMIAS HISTÓRICAS,
RESSURGIMENTO EM 2009
& VACINAÇÃO EM 2010

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Laboratório em Biotecnologia em Saúde.

Orientador: Mônica Carvalho de Mesquita Werner Wermellinger.

Coorientador: Barbara Cristina E.P. Dias de Oliveira.

Rio de Janeiro

2010

Nicole Figueiredo de Azevedo

INFLUENZA A (H1N1): PANDEMIAS HISTÓRICAS,
RESSURGIMENTO EM 2009
& VACINAÇÃO EM 2010.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Laboratório em Biotecnologia em Saúde.

Aprovado em: 20 / 12 / 2010

BANCA EXAMINADORA

(Flávio Marcolino da Paixão – LATEC / EPSJV / FIOCRUZ)

(Mônica Carvalho de Mesquita Werner Wermellinger – ENSP / FIOCRUZ)

(Leandro Medrado – LATEC / EPSJV / FIOCRUZ)

*Dedico este trabalho aos meus pais,
Márcia e Robson;
à minha irmã, Nathália.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Mônica Wermellinger por ter aceitado me orientar antes mesmo que eu possuísse um tema definido, também por toda a paciência e atenção prestadas ao longo de todo este processo demorado que foi a produção desta monografia. Agradeço à Barbara Dias, que gentilmente aceitou fazer parte desse processo.

Agradeço aos meus pais, por sempre me estimular a me tornar uma pessoa melhor e por todo apoio prestado ao longo de toda minha vida. Agradeço à todos os outros membros da minha família por todo o apoio prestado.

Agradeço à Diego Cruz por todos os momentos que tivemos juntos e pelo apoio incondicional. Por ser uma pessoa que sempre está presente para me deixar feliz, por se preocupar comigo e por sempre se esforçar cada vez mais para alcançar seus objetivos. Acima de tudo, por ser meu melhor amigo, por ser a pessoa que mais me compreende nesse mundo. Apenas agradeço pela chance que nos foi oferecida pela vida de nos conhecermos e de estarmos juntos desde então.

“De repente, passou a gripe. A peste deixara nos sobreviventes não o medo, não o espanto, não o ressentimento, mas o puro tédio da morte. Lembro-me de um vizinho perguntando: - quem não morreu na Espanhola? E ninguém percebeu que uma cidade morria, que o Rio machadiano estava entre os finados. Uma outra cidade ia nascer. Logo depois, explodiu o carnaval. E foi um desabamento de usos, costumes, valores, pudores”.

(Nelson Rodrigues)

RESUMO

As pandemias causadas pelo vírus Influenza A (H1N1) ocorrem com uma periodicidade considerável, logo, um estudo sobre este fenômeno é relevante para a sociedade moderna onde os efeitos de uma pandemia podem ser impactantes. No ano de 2009, uma pandemia causada por este subtipo viral causou um grande impacto na sociedade, tanto se considerando o número de óbitos quanto às mudanças nos hábitos, visando à profilaxia. Assim sendo, um estudo histórico-prospectivo da pandemia de Gripe Espanhola, causada pelo vírus Influenza A (H1N1), é relevante, em termos de comparação, para pensarmos sobre o episódio marcante que foi a Gripe Suína no ano de 2009.

Palavras-Chave: Pandemia. Vírus Influenza A (H1N1). Gripe Espanhola. Gripe Suína e Vacinação.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Circulação dos Vírus Influenza no Hemisfério Norte, período da 17 ^a semana epidemiológica de 2009 até a 21 ^a semana de 2010, produzido no dia 7 de junho de 2010.....	28
Gráfico 2	Circulação dos Vírus Influenza no Hemisfério Sul, período da 17 ^a semana epidemiológica de 2009 até a 23 ^a semana de 2010, produzido no dia 21 de junho de 2010.....	29
Gráfico 3	Circulação dos Vírus Influenza no Mundo , período da 17 ^a semana epidemiológica de 2009 até a 23 ^a semana de 2010, produzido no dia 21 de junho de 2010.....	31
Gráfico 4	Percentual de Casos de H1N1 confirmados entre casos suspeitos de Junho a agosto de 2009 e junho a agosto de 2010.....	77
Gráfico 5	Número de casos confirmados e de óbitos no período de junho até agosto do ano de 2009.....	78
Gráfico 6	Número de casos confirmados e de óbitos no período de junho até agosto do ano de 2010.....	78
Gráfico 7	Número de espécies positivas para Influenza segundo subtipos no Brasil.....	80

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Vírus Influenza A H1N1 pandêmico 2009.....	35
Figura 2	Ciclo celular (adaptado de NEUMANN;NODA;KAWAOKA).....	42
Figura 3	Mapa retirado de Potter (2001), mostrando a disseminação da Gripe espanhola. 52	
Figura 4	Impacto sobre os serviços de saúde, semana epidemiológica 31 de 2010.....	79

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Classificação dos vírus da família <i>Orthomyxoviridae</i>	33
Quadro 2	Sensibilidade a fatores físicos e químicos entre os mixovírus.....	35
Quadro 3	Proteínas codificadas pelos segmentos genômicos dos vírus Influenza A e suas respectivas funções.....	37
Quadro 4	Períodos e fases de um pandemia de Influenza segundo a OMS.....	47
Quadro 5	Níveis de Alerta no Brasil, de acordo com diferentes períodos e fases pandêmicos.....	48

LISTA DE SIGLAS

ECDC	European Centre for Disease Control and Prevention
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
HÁ	Hemaglutinina
NE	Neuraminidase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	25
2 MORFOLOGIA DOS VÍRUS DA FAMÍLIA <i>ORTHOMYXOVIRIDAE</i>: SUA CLASSIFICAÇÃO, CICLO VIRAL E A ORIGEM DA OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO RNA VIRAL	33
2.1 MORFOLOGIA DOS VÍRUS DA FAMÍLIA <i>ORTHOMYXOVIRIDAE</i> E SUA CLASSIFICAÇÃO.....	33
2.2 MUTAÇÕES E ALTERAÇÕES ANTIGÊNICAS NOS VÍRUS INFLUENZA A: DRIFT E SHIFT ANTIGÊNICO.....	38
2.3 CICLO VIRAL.....	40
3 PANDEMIAS HISTÓRICAS	43
3.1 A PANDEMIA DE GRIPE ESPANHOLA.....	49
3.2 HISTÓRICO DA PANDEMIA DE GRIPE SUÍNA.....	55
3.3 BREVE HISTÓRICO DA PANDEMIA DE GRIPE SUÍNA NO BRASIL.....	59
4 DADOS GERAIS SOBRE A GRIPE SUÍNA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E SINTOMATOLOGIA	61
5 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	69
5.1 NÚMERO DE CASOS DE INFLUENZA A (H1N1) NO BRASIL NO PERÍODO DE JUNHO ATÉ AGOSTO DE 2009.....	69
5.2 NÚMERO DE CASOS DE INFLUENZA A H1N1 NO BRASIL NO PERÍODO DE JUNHO ATÉ AGOSTO DE 2010.....	72
5.3- INFORMAÇÕES SOBRE O PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO CONTRA A INFLUENZA PANDÊMICA DE 2009.....	73
5.4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES.....	75
REFERÊNCIAS	82

1 INTRODUÇÃO

Hipócrates, o pai da medicina, foi o primeiro a descrever a Influenza em 412 a.C. A primeira pandemia de Influenza é datada de 1580 e desde então pandemias de gripe vêm ocorrendo com uma frequência de aproximadamente 30 até 50 anos (Dumar, 2009).

Segundo Silveira (2005), no Brasil, as referências iniciais à influenza remetem ao primeiro século da colonização, avolumando-se a partir dos séculos XVIII e XIX. A origem do termo influenza é atribuída aos italianos e seria um reflexo das doutrinas prevalentes no início da época moderna, que ligavam os distúrbios físicos aos fenômenos astrológicos:

Quando a astronomia tomou a dianteira (...) e as pessoas começaram a imaginar que todas as coisas terrestres eram governadas pelos céus, alguns médicos italianos propuseram que essa desordem provinha da influência das estrelas, e então deram a ela o nome de influenza. (SILVEIRA, 2005, p.91)

Segundo Crosby (2003), apesar de estar entre as mais antigas doenças da civilização, não há qualquer evidência que negue a sua difusão entre os homens até os séculos XV e XVI. O vírus influenza causa epidemias recorrentes de doença respiratória febril em um a cada três anos há pelo menos 400 anos. Os vírus Influenza determinam também pandemias associadas à emergência de um novo vírus ao qual a população em geral não tem imunidade (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

Embora não seja possível prever a ocorrência de uma nova pandemia, desde o século XVI o mundo experimentou uma média de três pandemias por século, ocorrendo em intervalos de 10 a 50 anos (ZIMMER; BURKE, 2009).

No ano de 1918, iniciava-se a Primeira Guerra Mundial. Porém, na Europa, havia algo que estava vitimando mais pessoas do que os conflitos gerados pela guerra: a gripe espanhola. Ela vitimou cerca de 40 milhões de pessoas (número que é amplamente questionado e variável, indo da casa das 20 milhões de vítimas até a casa das 50 milhões) em todos o mundo. De acordo com Crosby (2003), numa estimativa cautelosa e conservadora, pode-se afirmar que o número de pessoas que morreram devido a Influenza durante a Primeira Guerra Mundial é aproximadamente 30 milhões, o triplo do número de pessoas de morreram vítimas dos conflitos.

Poucos vírus tiveram um papel tão importante para a virologia quanto a Influenza A, pois a probabilidade de ocorrência de pandemias e epidemias de gripe é relativamente alta. No século XX, ocorreram importantes pandemias de gripe nos anos de 1918, 1957 e 1968. Afirmamos a ocorrências dessas frequentes pandemias e epidemias de gripe em fatos concretos que serão destacados ao longo dessa monografia.

Os Vírus Influenza causam epidemias anuais e, ocasionalmente, pandemias de gripe. A emergência de novas cepas virulentas constitui-se num grande desafio para a saúde pública e a ciência. Afinal, os vírus causadores da gripe humana, ou vírus Influenza, sofrem rearranjos genéticos com conseqüentes alterações de funcionalidade e antigenicidade das proteínas desses vírus, para os quais a população não possui imunidade (SILVEIRA, 2005). Esse fato explica as frequentes ocorrências de pandemias e surtos de gripe.

No ano de 2009, ocorreu uma pandemia de Influenza A H1N1, causando o quadro denominado como Gripe Suína. Como o vírus causador dessa doença surgiu devido à recombinação entre o material genético de vírus que infectam humanos, aves e porcos; sendo que este processo ocorreu no porco, o nome da doença foi associado a este fato. O vírus Influenza A (H1N1) é o responsável pela atual pandemia iniciada no México em março de 2009. A situação pandêmica no mundo foi caracterizada, particularmente, no Brasil, indicando-se as orientações básicas para a atenção primária à saúde, as recomendações para os serviços de referência e as medidas de prevenção e controle que deveriam ser adotadas (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA. 2009).

Segundo o *European Centre for Disease Control and Prevention* (2009a), em seu *Daily Update* do dia 31 de dezembro de 2009, o número de mortos pela pandemia era de 12.970 em todo o mundo.

A importância desta monografia é reforçada porque, segundo o *European Centre for Disease Control and Prevention* (2009b), que durante a pandemia de H1N1 publicava diariamente um boletim epidemiológico, o Brasil, entre outros países, era o único sobre o qual a referida instituição ressaltava que havia um grande número de casos não notificados em 17 de agosto de 2009.

Além disso, no ápice da pandemia de gripe suína no ano de 2009 a população mundial viu-se forçada a tomar medidas de proteção pessoal para evitar a contaminação pelo vírus Influenza A (H1N1), assim como os Sistemas de Saúde também precisaram adaptar seu funcionamento à evolução da pandemia, e o papel da imprensa e dos meios de comunicação como mecanismos de acesso a informações sobre a Gripe Suína foi essencial.

Outra questão importante é relativa ao atendimento nos hospitais públicos brasileiros durante a pandemia de 2009, que mostrou o despreparo do país diante da imensa demanda por atendimento médico provocada por uma grande epidemia.

Segundo o Boletim Eletrônico Epidemiológico, publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010a), o número total de óbitos no mundo até 31/12/09 foi de 12.799, mostrando que há um conflito na contagem de óbitos e que

muitos óbitos podem não ter sido identificados e/ou confirmados, mostrando que esses números são estimativas.

Até o dia 21 de maio de 2010, a Organização Mundial da Saúde contabilizava um total de 18.097 mortes causadas pela gripe suína e a presença do vírus em 214 países. O vírus Influenza A (H1N1) afeta suínos, causando doença respiratória nesses animais e é capaz de infectar o homem por causa do contato próximo entre os mesmos. O vírus A H1N1 (2009) pode ser transmitido direta e indiretamente de porcos para humanos e entre humanos isoladamente (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

A OMS reúne e divulga dados diversos sobre a pandemia de Gripe Suína, entre eles estão: a produção de mapas que mostram o espalhamento geográfico do vírus causador da pandemia, o impacto da gripe suína nos serviços de saúde, os países afetados pela doença e o número de mortes, a intensidade de ocorrência de doença respiratória aguda grave na população e outros tipos de mapas informativos. Entre eles, está o mapa que descreve a circulação do vírus Influenza A H1N1 causador da gripe suína, além da circulação de outros subtipos virais, nos hemisférios Norte e Sul, além de descrever a sua circulação de forma global. Os vírus foram reconhecidos através de exames laboratoriais. No Gráfico 1 (ver página 28) vemos informações sobre a monitoração da circulação dos vírus Influenza no hemisfério Norte no período entre a 17^a semana epidemiológica de 2009 até a 21^a semana de 2010 (19 de abril de 2009 até 29 de maio de 2010, produzido no dia 7 de junho de 2010). Em todos os gráficos, a linha vermelha mostra qual foi a porcentagem de casos de Influenza pandêmica entre o total de número de casos de gripe identificados, e podemos notar que das semanas 17 até a 53 podemos ver dois grandes ciclos consecutivos de aumento e diminuição da ocorrência dos casos de gripe suína: o primeiro, da 17^a até a 35^a semana de 2009 e o seguinte, da 36^a até a 17^a semana do ano de 2010.

Nos meses de outono no Hemisfério Sul, de acordo com o gráfico produzido no dia 21 de junho de 2010 (ver página 29), apenas na terceira semana do mês de maio podemos notar um aumento expressivo da ocorrência de casos positivos laboratorialmente para o vírus Influenza A H1N1, atingindo um índice de 64% dos casos, enquanto todos as outros infecções causadas por vírus Influenza (B, A H3 e Influenza A não subtipado) corresponderam a apenas 46% do total. A partir da segunda semana de junho de 2009 os casos positivos de Influenza A H1N1 aumentaram para 80% do total de infecções causadas por Influenza. Então, os casos a partir dessa data não ficaram menores do que 80% e na última semana de 2009 os casos atingiram seu pico, em pleno verão, de 100% de casos positivos. No ano de 2010 o número de

Graph produced: 7 Jun 2010

Northern hemisphere circulation of influenza viruses

Number of specimens positives for influenza by subtypes

From week No 17 (2009) to 21 (2010) (19 April 2009 to 29 May 2010)

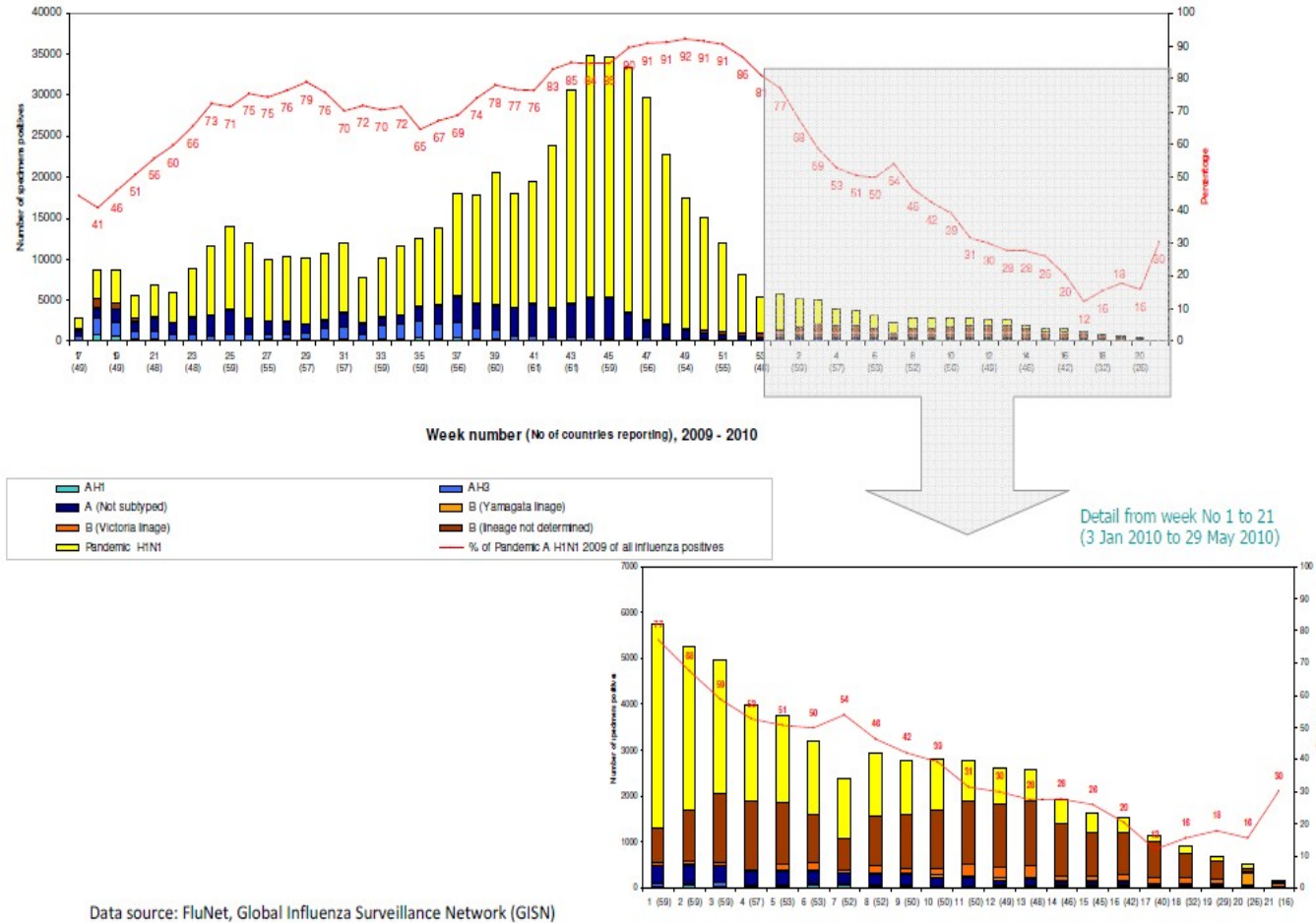


Gráfico 1 – Circulação dos Vírus Influenza no Hemisfério Norte, período da 17ª semana epidemiológica de 2009 até a 21ª semana de 2010.
 Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

Graph produced: 7 June 2010

Southern hemisphere circulation of influenza viruses

Number of specimens positives for influenza by subtypes

From week No 17 (2009) to 21 (2010) (19 April 2009 to 29 May 2010)

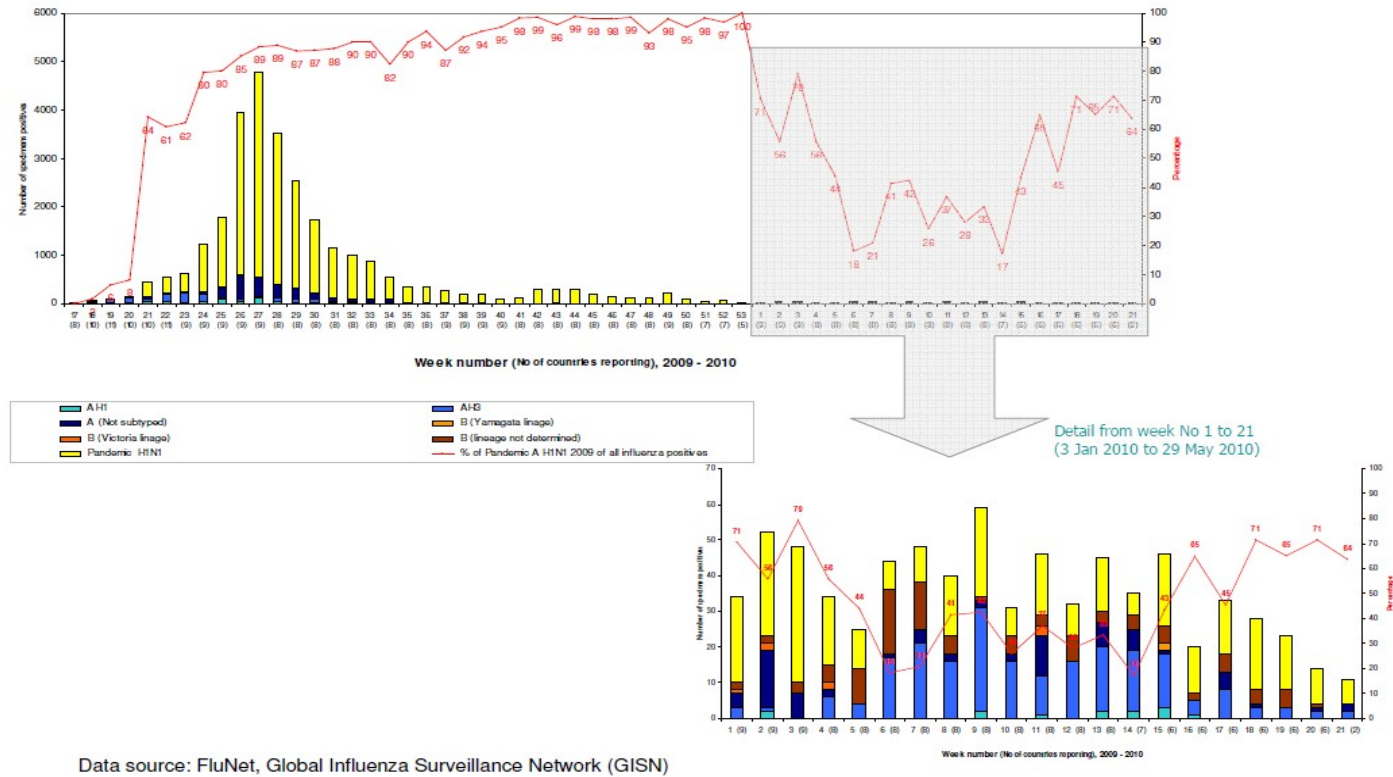


Gráfico 2 – Circulação dos Vírus Influenza no Hemisfério Sul, período da 17ª semana epidemiológica de 2009 até a 23ª semana de 2010
 Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

casos diminuiu gradativamente, ocorreram variações no índice, mas em nenhum momento os casos de gripe suína ultrapassaram a casa de 70 % das infecções por vírus da Influenza. No Gráfico 2 (circulação de vírus Influenza no hemisfério sul, mapa produzido no dia 21 de junho de 2010), vemos que entre a 22^a e a 23^a semanas de 2010, o número de casos de Influenza pandêmica caiu de 67% para 0%.

No Gráfico 3 (ver página 31), podemos observar a circulação de Vírus Influenza de forma global, no período compreendido entre a 17^a semana epidemiológica de 2009 e a 23^a semana de 2010.

O número de casos de gripe suína no hemisfério norte, no período entre a 17^a semana do ano de 2009 e a 21^a do ano de 2010, manteve-se alto até a 53^a semana de 2009, e então começou a decair até a 21^a semana, com apenas 30 % de casos de Influenza pandêmica. Podemos notar que no hemisfério norte a gripe suína teve um comportamento diferente do esperado em casos de pandemias, que é um número acentuado de casos nos meses mais frios, devido à ocorrência de uma maior preservação do agente causador da doença no meio. Logo, podemos concluir que essa diminuição de casos no inverno pode ser associada ao uso de medidas profiláticas adequadas para evitar a transmissão do vírus e à conscientização da população sobre os riscos e modos de transmissão da doença.

De acordo com a OMS (2009) o monitoramento epidemiológico ocorre de diferentes maneiras nos diversos países do mundo, sendo impossível considerar uma única fonte de informação para estabelecer o perfil epidemiológico. Deste modo, os países-membros da OMS são orientados a fornecer a interpretação geral da situação em seu território, com base em quatro indicadores qualitativos (não numéricos) para cada semana epidemiológica: distribuição geográfica, tendência do número de casos, intensidade de doença respiratória aguda e impacto sobre o serviço de saúde. O Ministério da Saúde segue as orientações da OMS.

O ECDC trabalha de forma diferente os dados sobre a pandemia, apenas importando-se com o número total de casos da doença, sejam eles confirmados laboratorialmente ou não.

A justificativa desta monografia está na relevância da realização de um estudo histórico-prospectivo sobre as pandemias causadas pelo vírus da Influenza A e, mais especificamente, sobre o comportamento das taxas brasileiras de infecção durante o inverno de 2010, após a campanha de vacinação promovida pelo Ministério da Saúde. Temos por objetivo comparar a situação da epidemia através das fontes disponíveis entre junho de 2009 e agosto de 2009 e no mesmo período em 2010.

Graph produced: 21 June 2010

Global circulation of influenza viruses

Number of specimens positives for influenza by subtypes
 From week No 17 (2009) to 23 (2010) (19 April 2009 to 12 June 2010)

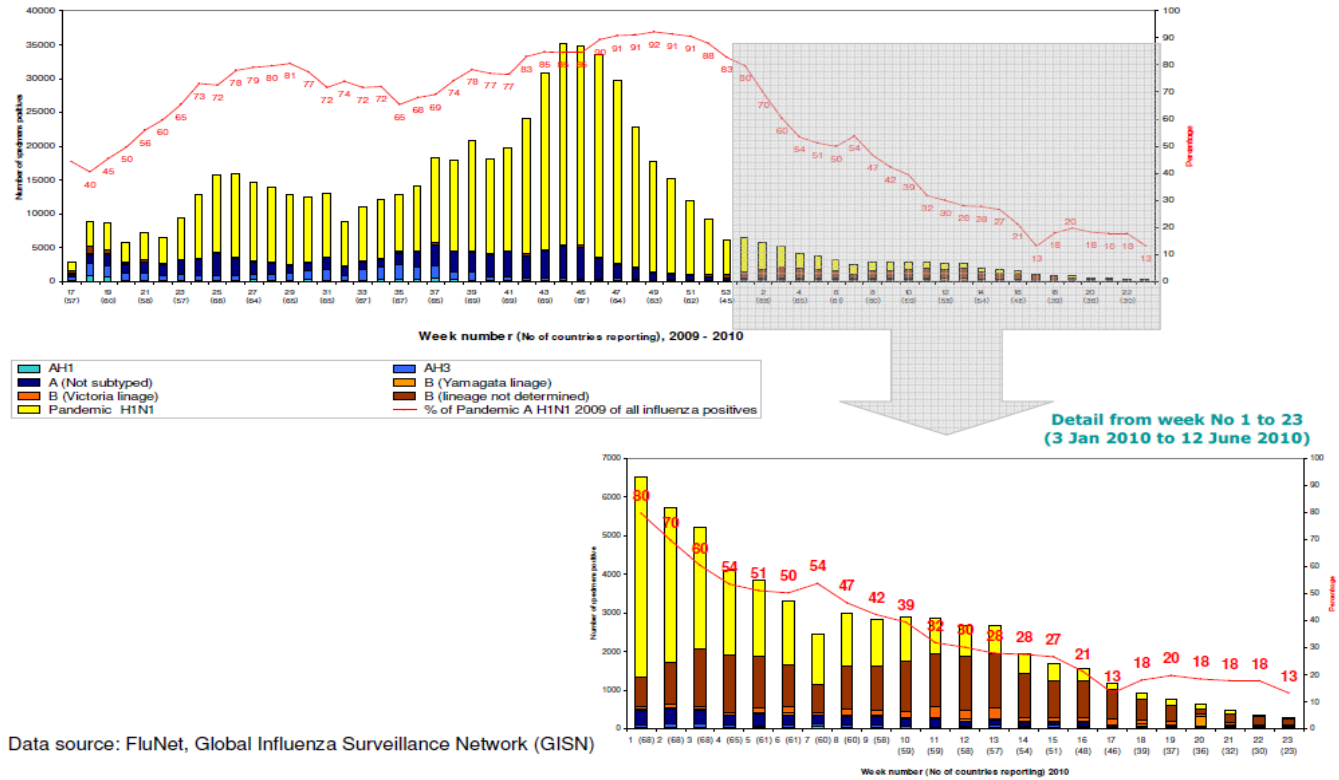


Gráfico 3 - Circulação dos Vírus Influenza no Mundo , período da 17a semana epidemiológica de 2009 até a 23a semana de 2010
 Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

Além de comparar os quadros da infecção de influenza pandêmica no Brasil em 2009 e 2010, utilizando como fontes de informação boletins produzidos por fontes oficiais (MS, ECDC e OMS) e desvelar informações sobre o impacto da campanha de vacinação contra Influenza A-H1N1 realizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil entre 22 de março e 02 de junho de 2010. Esperamos como resultado uma redução nos números de casos de óbitos devido à Influenza A (H1N1) pandêmica e apenas esperamos isso devido à campanha de vacinação ocorrida no ano de 2010.

No capítulo 2, as características virais serão trabalhadas: sua morfologia e seu ciclo viral. No capítulo 3, será trabalhado o histórico de algumas pandemias, em especial a pandemia de Gripe Espanhola e a Pandemia de Gripe Suína. Os tópicos profilaxia, tratamento e sintomatologia serão abordados no capítulo 4. No capítulo 5, iremos comparar a situação da pandemia através das fontes disponíveis entre junho de 2009 e agosto de 2009 com o mesmo período no ano de 2010. Iremos comparar os números de casos de gripe suína entre esse período nos anos de 2009 e 2010, além de cruzar esses dados com os obtidos pela campanha de vacinação contra Influenza pandêmica, visando explicitar que a vacinação da população contra esse agente ajudou a diminuir a ocorrência de casos de gripe suína no inverno do ano de 2010.

2 MORFOLOGIA DOS VÍRUS DA FAMÍLIA *ORTHOMYXOVIRIDAE*: SUA CLASSIFICAÇÃO, CICLO VIRAL E A ORIGEM DA OCORRÊNCIA DE MUTAÇÕES NO RNA VIRAL.

2.1 MORFOLOGIA DOS VÍRUS DA FAMÍLIA *ORTHOMYXOVIRIDAE* E SUA CLASSIFICAÇÃO

Os *Myxovirus* ou os “vírus de mucosas” como eram conhecidos na antiguidade, são classificados nas famílias *Paramyxoviridae* e *Orthomyxoviridae*. A Família *Orthomyxoviridae* (“*Orthos*”= Verdadeiro ou correto e “*myxa*”=muco) é formada pelos gêneros A, B, C, *Thogotovirus* (Thogoto-like) e *Isavirus*, dentre estes apenas os vírus A e B causam doenças clinicamente relevantes em seres humanos. Os vírus Influenza A, B e C conseguem infectar seres humanos. O gênero *Thogoto-like* é transmitido por carrapatos para mamíferos e o gênero *Isavirus* é constituído pelos vírus causadores da anemia infecciosa do salmão e esses vírus possuem oito segmentos de RNA (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2002). Na quadro 1, localizada abaixo, podemos ver a classificação dos vírus da família *Orthomyxoviridae*.

Gêneros	Hospedeiros Usuais	Transmissão	Doença	Distribuição pelo Mundo
Influenzavirus A (Influenza A)	Humanos, pássaros e suínos.	Pelo ar	Respiratória	Em todo o mundo
Influenzavirus B (Influenza B)	Humanos, pássaros e suínos.	Pelo ar	Respiratória	Em todo o mundo
Influenzavirus C (Influenza C)	Humanos, pássaros e suínos.	Pelo ar	Respiratória	Em todo o mundo
Thogotovirus (Thogoto vírus)	Mamíferos	Por carrapatos	Respiratória	Sul europeu e África
Isavirus (Anemia infecciosa do salmão)	Peixes	Pela água	Anemia, hemorragia e necrose hepática	América do Norte

Quadro 1 - Classificação dos vírus da família Orthomyxoviridae.

Fonte: O Autor.

Os vírus Influenza A e B, de acordo com Strauss e Strauss (2008, p. 163, tradução nossa):

[...] estão intimamente relacionados, sendo que o vírus Influenza A infecta um amplo espectro de aves e mamíferos e tem como principal reservatório as aves; o vírus Influenza B infecta humanos e os tem como principal reservatório. O vírus Influenza C é o mais divergente. Possui sete segmentos de (-)RNA, enquanto os vírus Influenza A e B possuem oito segmentos. Os vírus Influenza utilizam o ácido siálico como receptor, mas a forma que os vírus A e B utilizam difere da forma usada pelo vírus Influenza C, e as enzimas codificadas pelos vírus para destruir receptores são correspondentemente diferentes.

Os vírus pertencentes à essa Família possuem envelope e genoma de RNA segmentado com polaridade negativa. Segundo Murray; Pfaller; Rosenthal (2006, p. 610):

El genoma segmentado destes virus facilita el desarrollo de nuevas cepas por mutación y reorganización de los segmentos genéticos entre las distintas cepas humanas y animales del virus. Esta inestabilidad genética es la responsable de las epidemias anuales (mutación: variación) y las pandemias periódicas (reorganización: cambio) de la infección de la gripe a nivel mundial.

Segundo Oliveira (1994) os tipos A, B e C são caracterizados pela especificidade antigênica das proteínas internas dos vírus, da ribonucleoproteína (RNP) e da M1, uma proteína que compõe a matriz viral. As variações antigênicas em seus antígenos de superfície, hemaglutinina e neuraminidase, são relevantes para a nomenclatura desses vírus e permitem a classificação de subtipos e variantes, sendo mais numerosos no tipo A, menos no tipo B e inexistentes no tipo C.

A classificação dos vírus da Influenza dá-se na seguinte ordem: (a) gênero da Família Orthomyxoviridae à qual o vírus pertença (A, B, C e Thogoto-like); (b) origem do animal (no caso de amostras animais); (c) pela origem geográfica do isolamento (cidade ou país); (d) número da amostra e (e) ano de isolamento. Adotou-se uma forma específica de classificação para os vírus da influenza A, por causa do grande número de subtipos desses vírus: 16 subtipos de Hemaglutinina (HA) e nove subtipos de Neuraminidase (NE). Então, eles são classificados na seguinte ordem: (a) A letra A; (b) O hospedeiro de origem, no caso dos humanos, não é necessário colocar indicação; (c) a localização geográfica de isolamento; (d) o número da “estirpe” seguido pelo número do ano de isolamento; (e) o subtipo de neuraminidase e hemaglutinina. (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2002)

Ao serem observados no microscópio eletrônico, esses vírus geralmente são esféricos ou alongados e algumas vezes apresentam morfologia filamentosa com diâmetro variável de 80 a 120 nanômetros. Eles possuem um envelope lipoproteico e são composto de 0,8 a 1% de RNA, 70% de proteínas, 20% de lipídios, 5 a 8% de carboidratos e medem aproximadamente

100 nm de diâmetro. Os vírus da Influenza são sensíveis ao calor (56°C por 30 minutos), pH ácido (3,0) e solventes lipídicos. São estáveis em pH 7 e 8 e a infectividade viral persiste por longos períodos a -70°C, a 0°C em 50% ou após liofilização em meio contendo proteína. Possuem capsídeo de simetria helicoidal (SANTOS; ROMANOS; WIGG , 2002). Na quadro 2 pode-se ver informações sobre a sensibilidade a fatores físicos e químicos entre os mixovírus.

FATORES FÍSICOS	FATORES QUÍMICOS
Inativados pelo calor a 56°C	Solventes de lipídios
Irradiação com luz ultravioleta	Ácidos
Congelamento ou descongelamento	Formaldeído
	Betapropriolactona

Quadro 2 – Sensibilidade a fatores físicos e químicos entre os mixovírus
Fonte: OLIVEIRA, 1994

Segundo Oliveira (1994), as partículas virais são identificadas por possuírem espículas ou projeções em seus envelopes lipídicos de dois tipos representados pela hemaglutinina e a neuraminidase, em uma proporção de quatro hemaglutininas para uma neuraminidase. Estas projeções estão arranjadas em hexágonos. Sob a dupla camada de lipídios do envelope, há uma matriz eletrodensa (M1), formando, com o nucleocapsídeo, o cerne viral. A Figura 1 é do vírus Influenza A (H1N1) pandêmico, para se observar sua estrutura que é semelhante a de outros vírus Influenza A.

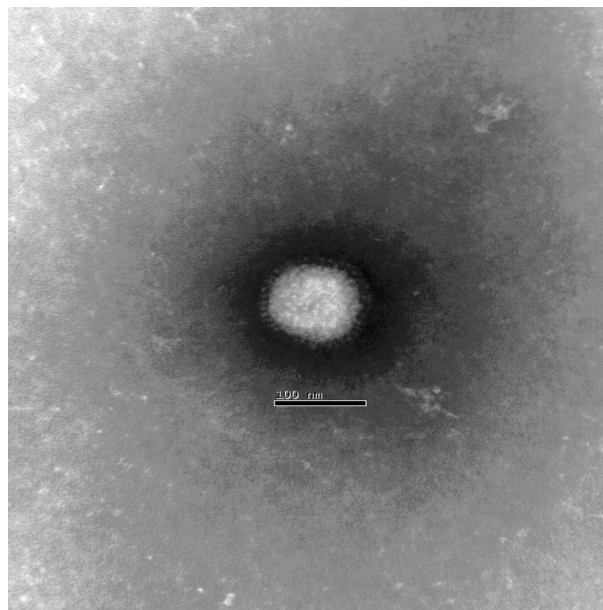


Figura 1-Vírus Influenza A H1N1 pandêmico 2009
 Fonte: INSTITUTO ADOLPHO LUTZ

O nucleocapsídeo, de simetria helicoidal, consiste em um RNA genômico de fita única segmentado e com polaridade negativa, possuindo oito segmentos no caso dos vírus A e B, e apenas sete segmentos no tipo C (OLIVEIRA, 1994). Todos os segmentos de RNA do vírus Influenza A já foram sequenciados.

Segundo Oliveira (2004), esses oito segmentos de RNA podem ter um número de bases variável entre 890 e 2340. Também estão presentes no interior do vírion os componentes responsáveis pela transcriptase e formadores da RNA polimerase: PB1 (proteína básica da polimerase 1), PB2 (proteína básica da polimerase 2) e PA (proteína polimerase básica). O genoma desses vírus é constituído por oito segmentos de ácido ribonucleico (RNA), e polaridade negativa, que codifica para, pelo menos, 10 proteínas. Nove dessas são estruturais (PA, PB1, PB2, NP, M1, NEP, M2, HA e NA) e uma não estrutural (NS1). Cada segmento genômico está associado às chamadas nucleoproteínas (NP), na proporção de uma para cada 20 nucleotídeos. Associadas a esse conjunto estão as proteínas PA, PB1 e PB2. Esse agregado nucleoprotéico denomina-se ribonucleoproteína (RNP) (OLIVEIRA, 2004).

Segundo Oliveira (2004, p. 4):

As ribonucleoproteínas são o que torna possível a transcriptase reversa. Os segmentos genômicos de todos os vírus da influenza A apresentam regiões conservadas não perfeitamente complementares entre si, apresentando 12 nucleotídeos no terminal 3' e 13 no terminal 5' [Fig. 1.2A]. Todos os sinais necessários, para o empacotamento genômico, parecem residir nessas seqüências terminais. Várias evidências atribuem um papel regulatório das estruturas terminais, durante a ativação da polimerase, na transcrição (Fodor, Pritlove & Brownlee, 1994; Hangen et al., 1994; Fodor, Pritlove & Brownlee, 1995; Cianci, Tiley & Krystal, 1995), na terminação e na poliadenilação (Poon et al., 1998; Pritlove et al., 1998).

As proteínas codificadas pelos segmentos genômicos dos vírus Influenza A e suas respectivas funções podem ser vistas na Quadro 3.

Os oito segmentos de RNA estão empacotados nos complexos ribonucleoproteicos (RNP), onde o RNA está associado às nucleoproteínas (NP) e ao complexo RNA polimerase (PB1, PB2 e PA). A maior proteína formadora do RNP é a NP, e é ela a responsável por formar a estrutura helicoidal do vírus (Oliveira, 1994).

Strauss e Strauss (2008) menciona que a proteína NS1 (Não-específica) promove a síntese de mRNA viral, regula o processamento do RNA e promove o transportes dos mRNAs do núcleo para o citosol. A proteína M2 forma canais iônicos nas membranas, estes

provavelmente tem o formato de tetrâmero, permitindo a passagem de íons H⁺. A M2 também é responsável pela desmontagem do vírus e pela ativação da RNA polimerase, que para ser ativada precisa ser exposta à um meio ácido.

SEGMENTO DE RNA	PROTEÍNA CODIFICADA	PESO MOLECULAR	FUNÇÃO DA PROTEÍNA
1	PB2	85,7	Ligação ao RNA da célula hospedeira, transcrição de componentes do RNA.
2	PB1	86,5	Endonuclease que promove a transcrição e a replicação do RNA genômico.
3	PA	84,2	Fosfoproteína que é subunidade do complexo polimerase e é componente da transcriptase.
4	H	61,5	Glicoproteína de superfície responsável pela ligação da partícula viral à célula e pela fusão dependente de pH .
5	NP	56,1	Complexo componente da transcriptase que protege os segmentos genômicos da ação das endonucleases.
6	N	50,1	Glicoproteína de superfície que tem atividade sialidásica.
7	M1	27,8	Proteína localizada sob a camada lipídica no envelope.
	M2	11	Proteína estrutural que forma o canal iônico devido ao pH ácido.
8	NS1	26,8	Proteína não-estrutural
	NEP (NS2)	14,2	Proteína não-estrutural que atua como uma proteína de exportação celular.

Quadro 3 - Proteínas codificadas pelos segmentos genômicos dos vírus Influenza A e suas respectivas funções.
Fonte: O Autor

As células do pulmão possuem receptores para hemaglutinina e dessa maneira o vírus é adsorvido pelas células do tecido pulmonar (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2002). Os vírus que possuem Hemaglutinina (HA) e Neuraminidase (NE) em sua superfície são os vírus A e B

(OLIVEIRA, 2004).

A NE tem a função de clivar moléculas de ácido siálico (ácido N-acetilneuramínico) da superfície de células ou partículas, acredita-se que esse mecanismo seja uma forma de evitar uma contaminação excessiva de uma célula, fazendo com que essa partícula viral possa infectar uma célula sadia. Pois a divisão do ácido siálico impede o agrupamento e facilita a saída dos vírions formados de dentro da célula infectada. Por este motivo, a glicoproteína NE, que possui formato de tetrâmero (MURRAY; PFALLER; ROSENTHAL, 2006), é o alvo dos antivirais oseltamivir e zanamivir.

De acordo com Oliveira (1994), a NE é uma glicoproteína que consiste em quatro polipeptídeos glicosilados idênticos, e compõe uma espícula semelhante a um cogumelo. Na forma ativa, facilita a motilidade dos vírus, por destruir os receptores de HA na célula Hospedeira (NEUMANN; NODA; KAWAOKA., 2009).

A HA é sintetizada como uma glicoproteína de estrutura única, sendo que para os vírus se tornarem defectivos, este precursor precisa ser clivado proteoliticamente em dois polipeptídeos, HA1 e HA2, que ligam-se através de pontes dissulfídicas. Essa glicoproteína é responsável pela ligação do vírus à célula e pela penetração.

De acordo com Murray, Pfaller e Rosenthal (2006, p. 609), a hemaglutinina:

Possui o formato de um trîmero em forma de ponta: cada unidade é ativada por uma protease e se divide em duas subunidades que se mantêm unidas por uma ponte dissulfeto. Essas pontes, ou pontes S-S, são formadas por uma ligação covalente entre dois grupos -SH oxidados, sendo estes dois últimos presentes nas cadeia lateral de resíduos de cisteína. As pontes dissulfeto, basicamente, mantêm a estrutura terciária das proteínas. A Hemaglutinina possui diversas funções: é a proteína que se une ao ácido siálico dos receptores de superfície de células epiteliais, estimula a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula, hemaglutina hemácias em laboratório e promove uma resposta protetora de anticorpos neutralizantes.

O Efeito Citopático dos vírus Influenza A ao microscópio eletrônico são: células redondas, refringentes e a formação do cordão de pérolas.

2.2 MUTAÇÕES E ALTERAÇÕES ANTIGÊNICAS NOS VÍRUS INFLUENZA A: *DRIFT* E *SHIFT* ANTIGÊNICO

O vírus Influenza subtipo A é um importante patógeno de vários animais, entre eles seres humanos, porcos, cavalos, animais marinhos e aves (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009). Esses vírus causam epidemias recorrentes e pandemias a nível global.

Sendo que estas últimas são causadas pela introdução de vírus com novos subtipos da proteína de superfície de HA na população humana, principalmente. Dois mecanismos principais são responsáveis por causar essa variação na estrutura dos vírus Influenza: o rearranjo genético e a transmissão dos vírus entre diferentes espécies, que são infectadas por diferentes subtipos virais (CANDEIAS, 1996)

Segundo Oliveira (1994) as variações antigênicas, que ocorrem nas preparações dos vírus Influenza são conhecidas desde os clássicos trabalhos de Hirst (1942), sendo estas variações um dos principais, se não o principal, obstáculo para o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a gripe.

Sabe-se, atualmente, que as variações são resultantes de mutações puntiformes, espontâneas e que ocorrem na proporção de 1:104 a 1:303 (OLIVEIRA, 1994). Estas mutações surgem na seqüência de nucleotídeos em qualquer um dos segmentos de RNA genômico viral, durante o processo de replicação. Uma molécula de RNA, assim alterada, codifica, na etapa de tradução, a biossíntese de proteínas que apresentam na sua estrutura a substituição de um único aminoácido em relação à seqüência de aminoácidos da proteína original (OLIVEIRA, 1994).

As alterações antigênicas ocorrem, particularmente, nas glicoproteínas que formam as espículas virais envolvidas no processo de adsorção aos receptores celulares, o fenômeno de variação está melhor compreendido pela utilização de anticorpos monoclonais em testes de neutralização e inibição da hemaglutinação. Com estes estudos, caracterizou-se um grande gradiente de alterações antigênicas, que ocorrem na porção globular da hemaglutinina, restritas aos quatros epítomos da borda da depressão do local de encaixe nas moléculas de ácido siálico, que constituem os receptores de membrana celular, aos quais os vírus da Influenza se adsorvem (OLIVEIRA, 1994).

Baseado na conformação estrutural das moléculas de anticorpos e das hemaglutininas, foi sugerido que, quando uma imunoglobulina interage com um dos epítomos da borda da depressão, a entrada deste local fica coberta, impedindo, desta forma, o acesso para interação com o receptor (OLIVEIRA, 1994). À medida que os vírus vão sendo propagados, a substituição de um aminoácido de um dos epítomos possibilita que as partículas virais portadoras desta característica tenham mais chance de escapar da neutralização exercida pelo sistema imune do animal contaminado. Enquanto os anticorpos não são ainda sintetizados contra o novo epítomo, os vírus modificados podem passar a predominar dentre a população de partículas produzidas pelo animal. Analisando-se a evolução das partículas virais quanto à

reatividade com uma bateria de anticorpos monoclonais, a ocorrência é percebida pela não reatividade da preparação viral ao anticorpo monoclonal correspondente. As alterações semelhantes nos epítomos restantes, detectadas pela gradual tendência das preparações em perderem sua reatividade para um número crescente de anticorpos monoclonais, são definidas como *Tendência Antigênica (Antigenic drift)*, significando que as novas amostras virais estão tendendo a se diferenciar da preparação original (ALVAREZ et al, 2010). Quando as alterações atingirem os quatro epítomos, observa-se a perda completa da reatividade da preparação aos anticorpos monoclonais empregados. Esta preparação, que não reage mais com qualquer dos anticorpos que neutralizaram a preparação original, é considerada modificada e o fenômeno, agora observado, é denominado *Mudança Antigênica (Antigenic shift)* (OLIVEIRA, 1994).

Denomina-se recombinação genética à ocorrência de trocas genéticas entre dois vírus de subtipos diferentes de Influenza tipo A. Este fenômeno foi primeiramente observado em 1949 quando camundongos infectados experimentalmente no cérebro com duas linhagens diferentes de Influenza A tiveram troca de sorotipos de hemaglutinina e neuraminidase. Os vírus Influenza segregaram independentemente. Num animal hospedeiro, a mistura de duas linhagens de vírus Influenza inativadas por ultravioleta pode dar origem a uma infecção reativada (OLIVEIRA, 1994).

As pequenas variações antigênicas de tendência antigênica (*drift*) resultam das mutações nos genes que codificam HA e NE, produzindo pequenas mudanças nesses epítomos. Nas mutações antigênicas (*shift*), que resultam em grandes variações de HA e NE, a modificação provavelmente resulta de recombinações genéticas entre linhagens do vírus influenza A que infecta humanos e animais. Tais recombinações tem sido produzidas experimentalmente em animais e selecionadas por passagens em animais imunizados (OLIVEIRA, 1994).

Assim, podemos afirmar quão essencial é a ocorrência de variação antigênica (seja por meio de *antigenic drift*, *antigenic shift* ou recombinação genética) para determinar a propagação de novos subtipos virais na população e para formar novas epidemias e pandemias.

2.3 CICLO VIRAL

Segundo Candeias (1996, p. 31) “Os vírus são desprovidos de mecanismos de síntese

intracelular, assim sendo, desenvolveram um parasitismo absoluto, pois se utilizam dos mecanismos celulares de produção de energia, o RNA de transferência e o ribossomo da célula hospedeira.”

O que denominamos de Ciclo Viral é dividido nas seguintes etapas: a adsorção do vírus, a sua entrada na célula, a replicação viral, a montagem dos vírions e a saída dos mesmos da célula.

Em relação ao modelo de infecção pelo vírus Influenza A, que é envelopado, sua adsorção é mediada pela glicoproteína hemaglutinina com resíduos de ácido siálico que estão presentes nas superfícies das células (OLIVEIRA, 1994). Logo após essa ligação, inicia-se uma cascata sinalizadora de indução da endocitose. Assim que o vírus se liga à membrana plasmática, as clatrininas são acionadas e formam uma invaginação, outras proteínas serão acionadas e participarão do processo, formando um endossomo. O vírus será englobado por esse endossomo, que irá se juntar com o lisossomo primário, formando o que se chama de lisossomo secundário ou apenas de endossomo, e este último irá iniciar o processo de degradação da partícula viral (ALVAREZ et al, 2010).

O pH baixo (5,0) dentro do endossomo causa alterações na hemaglutinina clivada, expondo seu polipeptídeo de fusão, assim sendo, ocorre a fusão entre o envelope viral e a membrana interna do endossomo. Neste processo, a proteína M2 que funciona como canal de prótons, permite a passagem do RNA viral para o citoplasma, de onde este RNA irá para o núcleo, utilizando-se do citoesqueleto celular.

De acordo com White e Fenner (1994) no núcleo, ocorrem os processos de transcrição e de replicação do genoma viral comandados pelo complexo polimerase (PB1, PB2 e PA), que agem sequencialmente na formação do RNA mensageiro (RNAm) e do RNA viral (RNAv). Após a síntese das proteínas específicas dos vírus e glicosilação de algumas delas em organelas do citoplasma, o complexo RNA-polimerase-NP-M1 já montado no núcleo é encaminhado ao citoplasma celular através da proteína de exportação nuclear (NEP), interage com estruturas de superfície celular (domínios internos da espícula HA), sendo a partícula viral liberada por brotamento através da membrana citoplasmática (NEUMANN; NODA; KAWAOKA, 2009). A espícula HA deve sofrer clivagem por proteases celulares ou bacterianas, de modo a apresentar duas subunidades: HA1 e HA2, que expondo domínios hidrofóbicos tornam as partículas virais infecciosas, dando oportunidade de novos ciclos de replicação em células vizinhas. Por outro lado, no processo final de liberação da partícula viral atua a enzima NE, que cliva os resíduos de ácido siálico da membrana citoplasmática,

liberando as partículas virais e fazendo com que a infecção viral se propague às células vizinhas, na medida que impossibilita novas ligações entre a HA viral e o ácido siálico da célula (NEUMANN; NODA; KAWAOKA, 2009).

As proteínas internas M1 e NP são sintetizadas e se acumulam na porção interna da membrana citoplasmática (NEUMANN; NODA; KAWAOKA, 2009). As glicoproteínas HA e NE são sintetizadas no citoplasma e migram para a membrana plasmática, via retículo endoplasmático e complexo de Golgi. Os nucleocapsídeos helicoidais chegam à membrana celular e incorporam as proteínas do envelope ao brotarem para o meio extracelular como vírions. As partículas virais são liberadas por várias horas, ocasionando a morte da célula (WHITE; FENNER, 1994).

Podemos ver a Figura 2, abaixo, mostrando o ciclo celular explicado acima.

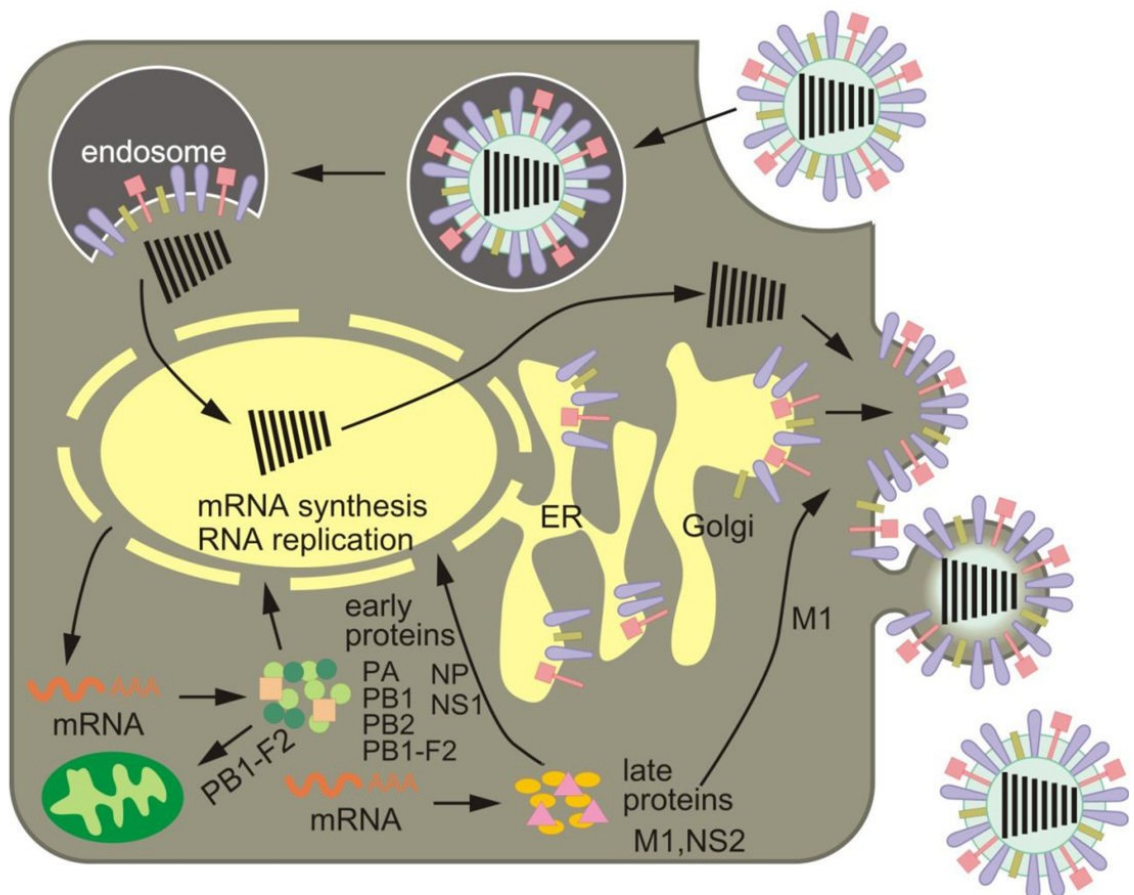


Figura 2 – Ciclo Viral
Fonte: Adaptado de NEUMANN; NODA; KAWAOKA

3 PANDEMIAS HISTÓRICAS

Epidemias podem ser conceituadas como elevações bruscas, temporárias e significativas na incidência de doenças, provocadas por alterações de um ou mais fatores da estrutura epidemiológica. Para determinar se a frequência de uma doença encontra-se dentro dos parâmetros “normais” (normal utilizado no sentido de que certas doenças estão frequentemente presentes em alguns grupos humanos, mantendo-se em prevalência estável.) ou endêmicos, é necessário conhecer a incidência habitual dessa doença na população utilizando-se de estudos de períodos de tempo anteriores que mostram que números de caso ocorrem habitualmente de acordo com cada época do ano (MENEGHEL; GIGANTE; BÉRIA, 2006).

Resumidamente, as epidemias se caracterizam pela alteração do número esperado de casos- o que não significa que ocorreu um número grande de casos, mas uma elevação brusca no número de casos em relação a um determinado período de tempo. Há duas formas particulares de epidemia: a pandemia e o surto. A região de atuação de cada um deles é o que lhes diferencia, pois o surto é algo local e restrito e a pandemia atinge países e continentes inteiros (MELO, [200?]).

Os conceitos de epidemia e de endemia são históricos e sociais, variam no tempo e de acordo com as culturas e concepções culturais de saúde e doença (MENEGHEL; GIGANTE; BÉRIA, 2006).

A OMS define como epidemia a ocorrência de casos de doenças, comportamento específico associado com a saúde, ou eventos relacionados com a saúde além do que seria esperado normalmente. Já o *Centre for Disease Control* (CDC) dos Estados Unidos da América define pandemia como a ocorrência de uma epidemia em ampla área geográfica (vários países ou continentes), cobrindo uma grande proporção da população. A endemia, de acordo com a OMS, refere-se à presença constante de uma doença ou agente infeccioso dentro de uma determinada área geográfica ou grupo populacional (RIOS-NETO, 2007).

A OMS define o conceito de pandemia como uma epidemia de doença infecciosa que se espalha pela população em uma grande região, que pode ser um país ou continente, e até mesmo por todo o mundo (RIOS-NETO, 2007).

Uma pandemia pode se iniciar através de três condições:

1. Emergência de uma nova doença
2. Agentes causais infectando humanos e causando um quadro médico grave
3. Agentes causais se propagando facilmente e de forma sustentável entre humanos.

Segundo Rios-Neto (2007), um aspecto que merece destaque, tanto no caso das análises históricas quanto contemporâneas das pandemias, refere-se ao papel da circulação internacional na transmissão das doenças. Neste sentido, tanto o comércio internacional (do mercantilismo à sua versão atual globalizada) quanto circulação de pessoas (desde os descobrimentos até a versão contemporânea do turismo) são altamente correlacionados com a ocorrência de pandemias. Nos casos pandêmicos, outros mecanismos de transmissão parecem relevantes.

Segundo Rios-Neto (2007), uma influenza pandêmica ocorre quando um sub-vírus altamente patogênico encontra uma população com pouca resistência imunológica. Historicamente, a pandemia de influenza tem ocorrido a cada 30 anos, com valores extremos de 6 e 53 anos. Três grandes manifestações da influenza ocorreram no século XX. A primeira, a gripe espanhola, causada pelo sub-tipo H1N1, que foi severa entre 1918 e 1920, matando de 20 a 40 milhões pessoas no período. Segunda, a gripe asiática, causada pelo sub-tipo H2N2, que matou cerca de 1 milhão de pessoas. Terceira, a gripe de Hong Kong, causada pelo sub-tipo H3N2, com uma mortalidade também na ordem de 1 milhão de pessoas. A primeira pandemia de influenza foi muito mais letal, estimando-se que se ocorresse na atualidade teria matado cerca de 200 milhões de pessoas mundialmente.

A evolução do vírus da influenza pode ser gradual ou estrutural e, no caso gradual, uma vacina pode ser desenvolvida de um ano para outro. No entanto, no caso estrutural, não há base para desenvolvimento de imunização no curto prazo (MACKELLAR, 2006). MacKellar discute um cenário para produzir uma evolução estrutural, que deve ocorrer pela combinação de segmentos do vírus humano e de qualquer vírus Influenza que cause gripe em outros animais, resultando numa reordenação do material genético. Uma possibilidade para que isto ocorra seria a combinação do elemento humano com porcos e aves, que pode viabilizar a emergência de uma influenza pandêmica (MACKELLAR, 2006).

A OMS divide o ciclo de influenza em 6 fases. Duas fases ocorrem no período inter-pandêmico. Na primeira fase, não há novos sub-tipos de vírus de influenza e algum vírus que causou infecção humana pode estar presente em animais; quando presente, o risco de infecção humana é baixo. Na segunda fase, novos sub-tipos de vírus não são detectados, mas um vírus influenza está presente em animais e oferece risco de contágio humano. Três fases ocorrem no período de alerta pandêmico. Na terceira fase, há infecções humanas com um novo sub-tipo, mas ausência de contágio entre humanos. A quarta fase é marcada por pequenos conglomerados com transmissão limitada entre humanos, apenas em contextos localizados,

com o vírus pouco adaptado a humanos. Na quinta fase, há grandes conglomerados, mas transmissão entre humanos é limitada; com o vírus começando a se adaptar aos humanos, a situação é de risco pandêmico. Uma fase ocorre no período pandêmico: a sexta fase, caracterizada por grande concentração do vírus e transmissão humana substancial (MACKELLAR, 2006).

Nas Quadros 4 e 5 (ver páginas) podemos ver a classificação dos períodos pandêmicos segundo a OMS e o Ministério da saúde, respectivamente.

A atividade preventiva baseia-se na detecção precoce e no isolamento dos casos. Este isolamento envolve, normalmente, o tráfego internacional de pessoas, incluindo os turistas oriundos do transporte aéreo. Segundo MacKellar (2006), as medidas de isolamento e quarentena são efetivas no controle da epidemia, mas no caso da influenza o período de incubação é menor e o início da infecção ocorre antes da manifestação dos sintomas.

Do ponto de vista epidemiológico, as epidemias e pandemias de influenza estão associadas às modificações na estrutura da sociedade que favorecem a disseminação de uma nova cepa, em contextos ecológicos, sociais e espaciais concretos. Assim, deve ser lembrado que o contexto histórico e o estágio do conhecimento científico em que as últimas pandemias ocorreram foram bastante distintos: a Gripe Espanhola aconteceu no fim da Primeira Guerra Mundial, num momento em que as tecnologias disponíveis em relação à prevenção e ao controle de doenças infecciosas ainda eram muito limitadas (por exemplo, a síntese da penicilina e a descoberta do vírus influenza só ocorreram cerca de 10 anos após o fim daquela pandemia); por outro lado, as pandemias de 1957 e de 1968 tiveram um impacto muito maior na morbidade do que na mortalidade (MACKELLAR, 2006). As evidências geradas pela análise dessas pandemias e o conhecimento epidemiológico atual permitem elencar os seguintes fatores que devem ser considerados na análise da emergência de uma nova pandemia de influenza (RIOS-NETTO, 2007):

- a) O surgimento de uma nova cepa do vírus influenza A, por meio de um processo de troca genética entre cepas de espécies diferentes ou de mutação adaptativa;
- b) A eficiência da transmissão do agente infeccioso;
- c) A patogenicidade e a virulência da nova cepa;
- d) A existência de grandes contingentes de população com pouca ou nenhuma imunidade a esta nova cepa;
- e) As taxas de contato efetivo, ou seja, a probabilidade que um indivíduo infectado efetivamente transmita a doença a um susceptível;

- f) A base técnico-científica da sociedade e a democratização do acesso aos avanços;
g) A capacidade de resposta rápida das autoridades de saúde pública.

PERÍODO	FASES	DEFINIÇÃO DA OMS	RECOMENDAÇÕES
Interpandêmico	FASE 1¹	Não há detecção de novos subtipos de vírus influenza em humanos. Presença de um subtipo viral que já causou infecção em humanos no passado em reservatórios animais não-humanos e baixo risco de infecção humana.	Fortalecer os preparativos para uma pandemia de influenza em escala mundial, regional e nacional.
	FASE 2¹	Aumento do risco de transmissão para seres humanos do novo subtipo viral que circula em animais referido na Fase 1.	Reduzir ao mínimo o risco de transmissão nos seres humanos, detectar e notificar rapidamente a transmissão, quando ocorrer.
Alerta Pandêmico	FASE 3²	Detecção de um ou mais casos de infecção humana com o novo subtipo viral, sem transmissão inter-humana ou, se existente, limitada a contatos íntimos (casos raros).	Rápida caracterização do subtipo viral e detecção, notificação e resposta oportuna aos casos adicionais.
	FASE 4²	Detecção de conglomerados de transmissão inter-humana com poucos casos e geograficamente localizados, o que indica que o vírus ainda não adquiriu boa adaptabilidade aos seres humanos.	Conter o novo vírus nos focos ou retardar sua propagação a fim de ganhar tempo para agilizar as medidas de preparação, entre elas a preparação da vacina contendo a cepa pandêmica.
	FASE 5	Detecção de conglomerados de transmissão inter-humana ainda geograficamente limitados, porém atingindo um maior número de pessoas, indicando que o vírus está se adaptando melhor aos seres humanos (risco pandêmico considerável).	Conter ou retardar a propagação, a fim de evitar uma pandemia e ganhar tempo para agilizar as medidas de respostas anti-pandêmicas
Pandêmico	FASE 6	Pandemia: transmissão ampliada e sustentada na população em geral	Reduzir as repercussões das pandemias.
Pós-pandêmico	FASE 7	Retorna ao Período Interpandêmico	Período Interpandêmico

Quadro 4 - Períodos e fases de um pandemia de Influenza segundo a OMS

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde.

¹ A diferença entre as Fases 1 e 2 tem como base o risco de infecção ou adoecimento em humanos oriunda das cepas que circulam nos animais. Para essa avaliação consideram-se, de acordo com o conhecimento científico vigente, os fatores: patogenicidade da cepa nos animais e nos humanos, presença de infecção em animais domésticos e ou somente na fauna silvestre, se é um vírus enzoótico ou epizootico, se está localizado ou generalizado geograficamente, entre outros critérios

² A distinção entre as Fases 3, 4 e 5 tem como base a avaliação de risco de pandemia. Para essa avaliação consideram-se, de acordo com o conhecimento científico vigente, os fatores: taxa de transmissão, localização geográfica e propagação, gravidade da doença, presença de genes provenientes de cepas humanas (quando o vírus é proveniente de cepa animal) e outros critérios científicos

PERÍODOS	FASES	NÍVEIS DE ALERTA NO BRASIL	RECOMENDAÇÕES
Interpandêmico	FASE 1 ³	Não há detecção de novos subtipos de vírus influenza em humanos no Brasil e no Mundo.	Manter as atividades de rotina da vigilância, prevenção e controle da influenza.
Alerta Pandêmico	FASE 2 ³	Não há detecção de novos subtipos de vírus influenza em humanos no Brasil. Presença de um subtipo viral que já causou infecção em humanos no passado em reservatórios animais não-humanos e baixo risco de infecção humana.	Iniciar o processo de preparação ou de revisão do Plano de Preparação; adequar as estratégias da vigilância da influenza animal; fortalecer e aperfeiçoar a vigilância epidemiológica da influenza em escala nacional.
	FASE 3 ⁴	Detecta-se um ou vários casos de infecção humana com um novo subtipo viral em algum país estrangeiro de outro Continente.	Acelerar o processo de preparação ou de revisão do Plano; manter o sistema de vigilância em alerta para a detecção, notificação e investigação oportunas de formas graves de doença respiratória em pessoas oriundas da região afetada.
	FASE 4 ⁵	Detecta-se conglomerados de transmissão interhumana com poucos casos em algum país estrangeiro de outro Continente.	Concluir a elaboração do Plano; manter o sistema de vigilância em alerta para a detecção, notificação e investigação oportunas de formas graves de doença respiratória em pessoas procedentes da região afetada em áreas estratégicas (grandes centros urbanos, portos e aeroportos internacionais, entre outros); planejar e realizar a simulação das ações emergenciais previstas no Plano.
	FASE 5	Detecta-se conglomerados de transmissão interhumana com maior número de casos em algum país de outro Continente e/ou detecção da cepa pandêmica em algum país das Américas (exceto Brasil).	Disparar nível de alerta no país: detecção, notificação e investigação oportunas de formas graves de doença respiratória em pessoas procedentes da região afetada em áreas estratégicas (grandes centros urbanos, portos e aeroportos internacionais e em outros pontos de ingressos de estrangeiros no país).
	FASE 6	Deteção da cepa pandêmica no Brasil.	Disparar nível de alerta máximo no país: detecção, notificação e investigação precoces de casos suspeitos em qualquer ponto do território nacional; adotar medidas de bloqueio de transmissão do caso primário e casos secundários; avaliar a necessidade de suspender as atividades de caráter coletivo, etc.

Continua

³ A diferença entre as Fases 1 e 2 tem como base o risco de infecção ou adoecimento de humanos com cepas que circulam nos animais. Para essa avaliação consideram-se, de acordo com o conhecimento científico vigente, os seguintes fatores: patogenicidade da cepa nos animais e nos humanos, presença de infecção em animais domésticos e ou somente na fauna silvestre, se é um vírus enzoótico ou epizoótico, se está ou não geograficamente localizado, entre outros critérios

⁴ A distinção entre as Fases 3, 4 e 5 tem como base a avaliação de risco de pandemia. Para essa avaliação consideram-se, de acordo com o conhecimento científico existente, os seguintes fatores: taxa de transmissão, localização geográfica e propagação, gravidade da doença, presença de genes provenientes de cepas humanas (quando o vírus é proveniente de cepa animal) e outros critérios científicos. A distinção entre as Fases 5 e 6 baseia-se na avaliação do risco de introdução e disseminação iminentes da cepa pandêmica no país

⁵ IDEM.

Continuação

PERÍODOS	FASES	NÍVEIS DE ALERTA NO BRASIL	RECOMENDAÇÕES
Pandêmico	FASE 7	Epidemia no Brasil devido à disseminação da cepa pandêmica.	Minimizar a morbidade, a mortalidade e o impacto econômico e social.
Pós-pandêmico	FASE 8	Cepa pandêmica do vírus influenza deixa de circular; morbidade e mortalidade retornam aos níveis endêmicos.	Concluir as análises do impacto na morbimortalidade e econômico-social. Reorganizar a estrutura da rede assistencial, entre outros. Retorna-se às recomendações da Fase 1 do período Interpandêmico.

Quadro 5 - Níveis de Alerta no Brasil, de acordo com diferentes períodos e fases pandêmicos
Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde

Como citado anteriormente, no século XX, ocorreram importantes pandemias de gripe nos anos de 1918, 1957 e 1968. O quadro clínico que ocorreu no ano de 1918 foi denominado de Gripe espanhola e o que ocorreu no ano de 1957 foi denominado de Gripe Asiática. E a gripe de 1968 foi denominada de Gripe de Hong Kong.

A Gripe Asiática ocorreu no ano de 1957 e foi causada pelo vírus Influenza A H2N2. Este evento originou-se no sul da China, no mês de Fevereiro. Deste local, o agente causador espalhou-se para outras localidades asiáticas como Cingapura (Março), Hong Kong (Abril) e Japão (Maio) (SILVA, 2006). Então, chegou a atingir os Estados Unidos e o Reino Unido, em outubro de 1957. Uma segunda onda de infecções por este vírus foi detectada no mês de janeiro de 1958. O vírus A H2N2 era resultado da recombinação entre um vírus causador de gripe em humanos e um vírus de origem aviária. Esse vírus possui genes para hemaglutinina H2 e neuraminidase N2 de origem aviária, além do gene para PB1 aviário, também (SILVA, 2006).

No ano de 1968, surgiu um novo vírus recombinado na cidade de Hong Kong, episódio este que ficou conhecido como Gripe de Hong Kong. Nesta situação, os vírus A H2N2 foram substituídos por outro vírus originário de recombinações entre vírus humanos e aviários que possuíam gene para hemaglutinina H3 de vírus aviários. Novamente, o gene para a PB1 era de origem aviária. Esse vírus foi isolado pela primeira vez em Julho de 1968, em Hong Kong e causou a pandemia no inverno dos anos de 1968, 1969 e 1970. Nos Estados Unidos, estima-se que, pelo menos, 33.800 pessoas morreram pela Gripe de Hong Kong (SILVA, 2006).

3.1 A PANDEMIA DE GRIPE ESPANHOLA

A Gripe Espanhola é o evento mais violento de cerceamento de vidas humanas provocado por uma infecção viral, em certo espaço de tempo. Dessa forma, para compreendermos os mecanismos de uma pandemia, especificamente uma causada pelo vírus Influenza A (H1N1), faremos uma pequena revisão histórica das pandemias de Gripe Espanhola e Suína.

Segundo Potter (2001), a pandemia de Influenza que ocorreu nos anos de 1918-1919 foi um dos eventos mais dramáticos da história da medicina. Segundo Potter (2001), Waring (1971) denominou o episódio de “holocausto da medicina”, pois a pandemia teve um número de mortes tão significativo quanto os da peste negra e os da praga de Justiniano, sendo estas as epidemias mais mortais que já ocorreram.

A pandemia de gripe espanhola em 1918 foi causada pela emergência de uma nova cepa de vírus da Influenza. Esta assolou por mais de uma vez os países, matando cerca de 24 milhões de pessoas, sendo considerada como a pandemia de maiores proporções já ocorrida. Morens; Taubenberger; Fauci (2009) afirma que cerca de 25-30 % da população mundial desenvolveu a forma aguda da gripe espanhola.

Na época, a gripe era vista como uma doença usualmente branda. A partir do segundo semestre do ano de 1918, começaram a ocorrer um grande número de mortos devido à gripe. A comunidade científica não sabia explicar o motivo dessas mortes e nem a medicina sabia como tratar a gripe na época, já que os conhecimentos sobre a gripe eram escassos, além do fato de a sintomatologia da gripe espanhola ser diferente da sintomatologia das gripes sazonais, e da gripe ser vista como uma doença familiarmente benigna (SILVEIRA, 2005).

Segundo Silveira (2005), quando a pandemia de Influenza irrompeu em 1918, a comunidade internacional viu-se diante de um grande mistério, pois não se sabia como explicar o fato de uma moléstia que era considerada branda estar causando um número incrível de mortes. Assim sendo, a gripe era uma das doenças menos conhecidas no início do século XX, em termos de transmissibilidade, agente causal e patologia.

Segundo Silveira (2005, p. 92):

Entre as características reconhecidas da moléstia estavam sua extrema contagiosidade e difusibilidade e seu caráter proteiforme – isto é, que se apresenta sob formas variadas, determinando a ausência de uma sintomatologia própria – o que dificultava a percepção e a identificação clara dos primeiros casos e fazia supor

a ineficácia de qualquer medida preventiva. Por outro lado, a familiaridade e a frequente benignidade de suas manifestações justificavam a ausência de maiores preocupações em relação à doença.

De acordo com Potter (2001), até o século XVIII as pesquisas relativas à influenza estiveram inscritas em um amplo debate acerca da natureza e das causas das epidemias de febres, sendo ela própria identificada como um tipo particular de febre. A confusão com outras moléstias, a sutileza dos sintomas e os casos brandos ou assintomáticos dificultavam o entendimento sobre a doença. Segundo a autora, somente ao final do século XVIII a influenza começaria a ser definida nos estudos médicos como uma doença específica e, mesmo após esta época, ainda seria confundida com outras moléstias, como resfriados e febres de natureza diversa, além de ser nomeada por diferentes termos: febre catarral, catarro epidêmico, destempero, entre outros (SILVEIRA, 2005).

O agente causador da doença era desconhecido e haviam hipóteses de que tratava-se de uma bactéria. O desconhecimento desse agente foi relevante por ser um impedimento para o estabelecimento de tratamentos e profilaxias específicos para essa enfermidade (SILVEIRA, 2005). O agente causador da doença só foi isolado entre 1920 e 1930, foi Richard Shope quem isolou o primeiro vírus da Influenza A, utilizando porcos. Ele apenas provou que o agente etiológico da doença era um vírus. Em 1933, isolou-se pela primeira vez o vírus Influenza A em humanos (SANTOS; ROMANOS; WIGG., 2002).

Medidas sanitárias como a quarentena e o isolamento foram utilizadas na época, mas mostraram-se incapazes de conter o avanço da Influenza pandêmica. A Gripe Espanhola serviu para mostrar as limitações da ciência na época, principalmente da área da microbiologia, mostrando uma face frágil da ciência, que é a de nem sempre ter todas as respostas. (SILVEIRA, 2005)

Segundo Crosby (2003), hoje em dia temos muitos antibióticos para curar as mortais infecções secundárias por bactérias que ocorreram na pandemia de Gripe Espanhola e esse era um dos grandes fatores de óbitos durante pandemias, o que mudou o número de mortes das pandemias ao longo dos anos. O Dr. Jeffrey Taubenberger, Ann Reid e seus associados examinaram amostras de tecidos congeladas desde 1918-1919 pelo Museu de Patologia das Forças armadas do EUA em Maryland e do permafrost no Alasca e reconstruíram o genoma do vírus Influenza A H1N1 causador da Gripe Espanhola. Hoje, temos como produzir vacinas para novos subtipos virais que apareçam, além de ter sistemas de vigilância epidemiológica eficazes em todo o mundo (CROSBY, 2003).

Na chamada “primeira onda” de gripe espanhola, os casos se localizaram nos

continentes europeu, africano e americano. A gripe iniciou-se na Espanha e espalhou-se para os países próximos geograficamente, como a Inglaterra. Houve casos em Cuba, Porto rico, na região do Canal do Panamá, no Japão, na China, Serra Leoa, Brasil (CROSBY, 2003).

De acordo com Potter (2001), a pandemia de Gripe Espanhola tem sido extensivamente retratada. O impacto da mesma na América do Norte, Índia, África, Austrália e Europa tem sido detalhado; e uma ampla literatura descreve os eventos nos países, cidades, campos militares e as experiências pessoais. Entretanto, a origem da pandemia é desconhecida.

Os pesquisadores comentam sobre um possível início da pandemia na China, enfim, casos de gripe espanhola ocorreram simultaneamente na América do Norte em Detroit, Carolina do Sul e San Quentín Prison em março de 1918; e pesquisadores do assunto aceitam que essas são evidências que embasam a teoria de que foi nos EUA que a pandemia de gripe espanhola se originou (CROSBY, 2003). A partir dessas afirmações, podemos ver a disseminação da doença através da Figura 3.



Figura 3 - Mapa mostrando a disseminação da Gripe espanhola.
Fonte: POTTER, 2001

Potter ignora a ocorrência de gripe espanhola no Brasil e na América Latina. Devemos ressaltar, entretanto que existem muitas outras hipóteses divergentes sobre a origem da Gripe Espanhola, vamos mostrar a versão segundo Taubenberger.

De acordo com Taubenberger et al (1997), diferentemente da maioria das cepas subsequentes do vírus Influenza que se desenvolveram na Ásia, a "primeira onda" ou "onda de

Primavera" da pandemia de 1918, aparentemente surgiu nos Estados Unidos, em março de 1918. No entanto, o aparecimento quase simultâneo de gripe em março e abril de 1918 na América do Norte, Europa e Ásia torna definitivamente a atribuição de um ponto geográfico de origem da gripe Espanhola difícil de ser determinado (POTTER, 2001).

É possível que uma mutação ou rearranjo tenha ocorrido no final do verão de 1918, resultando numa virulência significativamente maior. A onda principal da pandemia global, a "onda de outono" ou "segunda onda", ocorreu em setembro-novembro de 1918. Em muitos lugares, houve outra onda severa de gripe no início de 1919 (POTTER, 2001). Três surtos extensos de gripe no prazo de um ano é algo incomum, e pode apontar para características únicas dos vírus de 1918, que poderiam ser reveladas em sua seqüência genômica. Surtos interpandêmicos de Influenza ocorrem, geralmente, em uma única onda anual durante o inverno (TAUBENBERGER et al, 1997).

Segundo Potter (2001), a severidade dos surtos anuais é afetada pela variação antigênica com uma estirpe do vírus antigenicamente modificada emergindo a cada 2-3 anos. Mesmo em uma pandemia de gripe, enquanto que a sazonalidade normal de inverno pode ser violada, a ocorrência de sucessivas ondas distintas dentro de um ano é incomum.

A pandemia de 1890, por exemplo, começou na primavera de 1889 e levou vários meses para se espalhar pelo mundo, com um pico no norte da Europa e dos Estados Unidos no final de 1889 ou início de 1890. A segunda onda chegou ao seu pico na primavera de 1891 (mais de um ano após a primeira onda) e a terceira onda, no início de 1892 (POTTER, 2001). Como em 1918, as ondas posteriores pareciam produzir uma doença mais grave, de modo que o pico de mortalidade foi alcançado na terceira onda da pandemia. As três ondas, no entanto, foram distribuídas por mais de três anos, em contraste com o menos de um ano em 1918. Não está claro o que deu ao vírus de 1918 essa habilidade incomum para gerar ondas repetidas da doença. (TAUBENBERGER, 2006).

Talvez as proteínas de superfície do vírus variem mais rapidamente do que em outras cepas de vírus influenza ou, talvez o vírus tinha um mecanismo extraordinariamente eficaz de invadir o sistema imunológico humano. Estima-se que a epidemia de gripe de 1918 matou 675 mil americanos, incluindo 43.000 militares mobilizados para a Primeira Guerra Mundial (CROSBY, 2003). O impacto foi tão profundo que diminuiu a expectativa de vida média nos EUA em dez anos, e pode ter desempenhado um papel significativo no final da Primeira Guerra Mundial (POTTER, 2001).

A maioria dos indivíduos que morreram durante a pandemia sucumbiu devido a

infecção secundária bacteriana, desenvolvendo pneumonia, pois não haviam antibióticos em 1918. No entanto, um conjunto de pessoas morria rapidamente após o início dos sintomas, muitas vezes com uma enorme hemorragia pulmonar aguda ou edema pulmonar, muitas vezes em menos de cinco dias (POTTER, 2001). Nas centenas de autópsias realizadas em 1918, os achados patológicos se concentravam na árvore respiratória e a morte se devia à pneumonia e à insuficiência respiratória (CROSBY, 2003).

Segundo Potter (2001), estes resultados são consistentes com a infecção por um vírus Influenza bem adaptado e capaz de se replicar rápido em toda a árvore respiratória. Não havia nenhuma evidência clínica ou patológica para a circulação sistêmica do vírus. Além disso, na pandemia de 1918 a maioria dos óbitos ocorreu entre adultos jovens, um grupo que normalmente tem uma taxa de mortalidade por gripe muito baixa. As taxas de mortalidade por pneumonia e por Influenza na faixa dos 15 aos 34 anos de idade foram mais de vinte vezes maior em 1918 do que em anos anteriores (TAUBENBERGER et al, 1997). A pandemia de 1918 também é a única entre as pandemias de gripe em que o risco absoluto de mortalidade da gripe foi maior entre aqueles com menos de 65 anos de idade do que naqueles com mais de 65 anos. Surpreendentemente, as pessoas com menos de 65 anos representavam mais de 99 por cento de todas as mortes relacionadas à influenza em 1918-19 (POTTER, 2001).

No geral, quase metade das mortes relacionadas à gripe da pandemia de influenza de 1918 era de jovens adultos, com idade entre 20 e 40 anos, sendo o que o motivo pelo qual esse grupo etário sofreu tal mortalidade não é totalmente compreendido (POTTER, 2001).

A gripe de 1918 teve como outra característica única à infecção simultânea de seres humanos e suínos. Curiosamente, a gripe suína foi reconhecida como entidade clínica entre essas espécies no outono de 1918, concomitantemente com a expansão da segunda onda da pandemia em humanos (POTTER, 2001).

Os investigadores ficaram impressionados com as semelhanças clínicas e patológicas das gripes humana e suína em 1918 (POTTER, 2001). Uma extensa revisão feita pelo veterinário W. W. Dimoch das doenças dos suínos, publicada em agosto de 1918, não faz menção de qualquer doença semelhante a Influenza que acometa os suínos (POTTER, 2001). Assim sendo, os pesquisadores contemporâneos estavam convencidos de que o vírus da gripe não circulou como uma epizootia em suínos antes de 1918 e que a propagação do vírus foi dos humanos para os porcos porque a doença apareceu nos suínos após a primeira onda de gripe em humanos em 1918 (POTTER, 2001).

Posteriormente, a doença se espalhou entre os rebanhos suínos no Centro-Oeste dos

EUA. A epizootia de 1919-1920 foi tão ampla como em 1918-19. A doença apareceu entre os suínos no Centro-Oeste em todos os anos, levando ao isolamento do vírus da gripe por Shope, em 1930, que foi o primeiro a isolar o vírus da gripe: o A/swine/Iowa/30 (POTTER, 2001). Isso ocorreu três anos antes do isolamento do vírus Influenza de origem humana, o A/WS/33, por Smith, Andrewes e Laidlaw. Vírus suínos clássicos continuaram a circular, não apenas em porcos da América do Norte, mas também em suínos da Europa e da Ásia (POTTER, 2001).

Desde 1918, tem havido muitos exemplos de vírus influenza H1N1 e H3N2 de origem humana se estabelecendo em suínos), enquanto que estirpes de influenza A foram isoladas esporadicamente em seres humanos. (POTTER, 2001).

A gravidade incomum da pandemia de 1918 e a taxa de mortalidade excepcionalmente elevada entre os jovens adultos têm estimulado um grande interesse na estirpe viral causadora da gripe de 1918 (CROSBY, 2003).

Também há relatos dos acontecimentos que a Gripe espanhola suscitou no Brasil, em especial no Rio de Janeiro. Muitos escritores registraram esse momento histórico. Segundo Alvarez et al. (2009, p. 98):

Naquele Rio ainda machadiano dos lampiões, bondes e enterros residenciais, as avenidas e palacetes há pouco edificadas resplandeciam como testemunhos de uma época em que a ciência médica de Pasteur e Oswaldo Cruz parecia ter derrotado as 'pestes' urbanas e prometia, agora, vencer as mazelas rurais. A gripe que se avizinhou por navios, antecedida por nervosas notícias propagadas pelo telégrafo, pareceu aos cariocas, a princípio, tão remota quanto os horrores da guerra mundial que chegaria ao fim em novembro daquele ano de 1918. Mas entre setembro e novembro, verdadeiro cataclismo se abateu sobre a capital brasileira. Escreveu Nelson Rodrigues: "O sujeito morria nos lugares mais impróprios, insuspeitados: - na varanda, na janela, na calçada, na esquina, no botequim. ... Muitos caíam rente ao meio fio, com a cara enfiada no ralo. ... Nem um vira-latas vinha lambê-los". E adiante comenta: "vinha o caminhão de limpeza pública e ia recolhendo e empilhando os defuntos. ... Muitos ainda viviam, mas nem família nem covéis, ninguém tinha paciência. Ia alguém para o portão gritar para a carroça de lixo: - Aqui tem um, aqui tem um". A cidade parou. Colégios, quartéis, fábricas, igrejas e boa parte do comércio interromperam suas atividades. Nada descreve a penúria enfrentada até mesmo pela classe média, que assistia apavorada aos "ataques a padarias, armazéns e bodegas por aglomerados de esfaimados e convalescentes esqueléticos, roubando e tossindo.

Transcrevo essas impressões, escolhidas entre muitas outras igualmente dantescas, para induzir um lampejo na mente do leitor a respeito da tragédia coletiva vivida então. Durante a Primeira Guerra Mundial, estima-se que tenham morrido 15 milhões de pessoas, sendo 9,2 milhões em combate. Não se sabe quantos morreram de gripe no mundo inteiro; os cálculos oscilam entre vinte e cem milhões. Só em outubro de 1918, foram notificados 930 óbitos de gripe na cidade do Rio de Janeiro, registra Goulart. É quase o equivalente ao número de mortos em todo o Brasil, em consequência da epidemia que irrompeu em abril de 2009: 1.047, segundo a Folha de S. Paulo de 23 de setembro deste ano.

Também existem relatos interessantes sobre o papel da medicina popular nessa época, em

São Paulo, que podem ser explicados pela ineficácia da medicina tradicional em tratar os doentes e prevenir a transmissão da doença. Segundo Damacena Neto (2006):

A desconfiança frente à medicina acadêmica levou a população a procurar uma resposta para o desconhecimento da doença de gripe. A medicina caseira ou popular viveu seu apogeu durante a epidemia, diante da ineficiência das drogas indicadas nos receituários médicos.(...) A utilização de produtos naturais pelos enfermos se tornou uma crença na cura da doença, grande parte da população tinha em produtos como o limão, o alho, o quinino, e o sal, a única esperança para curar e prevenir a gripe espanhola. Ressaltamos que muitas pessoas com condições de obter tratamento médico oficial recorreriam à medicina popular. Muitos desses utilizavam medicamentos populares que eram receitados por diverso esculápios com a finalidade de “aliviar” a população com uma terapêutica específica. Entre as práticas médicas e populares durante a epidemia de gripe espanhola temos o “ressurgimento” de teorias consideradas ultrapassadas como a teoria do miasma, para a qual as doenças se originavam a partir de certas condições atmosféricas e climáticas específicas, existentes em determinados locais.

Segundo Bertucci (2003, apud DAMACENA NETO, 2006):

A sugestão para a queima de alcatrão, para limpeza do interior de edifícios pouco higiênicos, bueios, ratos e fezes de animais (...) inalações de vaselina mentolada, os gargarejos com água e sal, com água iodada, com ácido cítrico, tanino e infusões de plantas contendo tanino, como folhas de goiabeira e outras (...) como preventivo, internamente, pode-se usar qualquer sal de quinino nas doses de 0,25 a 0,50 centígramos por dia, devendo usá-los de preferência no momento das refeições para impedir os zumbidos nos ouvidos, os tremores etc.

3.2 HISTÓRICO DA PANDEMIA DE GRIPE SUÍNA:

Segundo Morens; Taubenberger; Fauci (2009) o vírus Influenza A H1N1, persistiu na população por mais de 90 anos e continua a causar epidemias e pandemias. De acordo com Greco;Tupinambás;Fonseca. (2009) para entender melhor o que aconteceu desde 1918 com o vírus influenza A H1N1, deve-se destacar que esse patógeno dispõe de mecanismo de reprodução que facilita a ocorrência de freqüentes mutações. Seu material genético é fragmentado e ao se dividir compartilha material com outros vírus. Em especial no caso dos suínos, susceptíveis aos vírus influenza de várias espécies, existe a possibilidade de ocorrer infecção simultânea com vários vírus diferentes. Nessa situação, havendo troca de material genético, uma nova cepa poderá aparecer, com mais ou menos virulência. Vírus da influenza suína tipo A com triplo rearranjo contendo genes de humanos, de suínos e de aves vêm sendo identificados nos EUA desde 1998. No período de 2005-2009, 12 casos de infecção humana por esses vírus foram identificados nos EUA. Em abril de 2009, o *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) identificaram dois casos de infecção humana com o vírus influenza A

de origem suína de características singulares. No século passado, outras duas pandemias aconteceram em 1957 causadas por vírus A (H2N2) e em 1968 (A- H3N2), ambos descendentes da cepa H1N1.

Os primeiros casos relatados no início da pandemia do ano de 2009 aconteceram no México em março. O vírus H1N1 afeta suínos, causando doença respiratória nesses animais e sendo capaz de infectar o homem por contato próximo. O vírus atual responsável por essa epidemia tem genes de suínos, aves e do homem, sendo, entretanto uma variante agora capaz de provocar a infecção inter-humanos (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

Os vírus da influenza têm oito genes, dos quais dois são responsáveis pela codificação de proteínas virais de superfície (HA e NE), que possibilitam a sua entrada na célula e sua posterior disseminação para outras, respectivamente. Há 16 subtipos de hemaglutinina e nove de neuraminidase, que resultam em 144 combinações possíveis das proteínas. Dessas combinações, apenas três (H1N1, H2N2 e H3N2) são capazes de infectar humanos e de se transmitir de forma sustentada entre humanos. Outras combinações, como o H5N1, causador da gripe aviária, podem ocasionalmente atingir humanos, porém com capacidade reduzida de se disseminar. Parece que as sucessivas epidemias do século passado reduziram a sua mortalidade, o que pode refletir melhoras nos cuidados de pacientes, melhoras das condições sanitárias da população e uma evolução viral a favor de melhor transmissibilidade com mínima patogenicidade (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

No período compreendido de março a abril de 2009, observou-se que os casos de síndrome gripal não reduziram conforme o esperado para os meses de março a maio. Simultaneamente, foram identificados surtos de síndromes gripais em algumas localidades da região central do México (Veracruz, Tlaxcala e San Luis Potosi) (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

A ocorrência de um caso atípico de pneumonia, em 15 de abril, em uma mulher no Estado de Oaxaca, mais ao sul do país, aumentou o nível de alerta. Nos Estados Unidos da América (EUA), no final de março, foram identificados dois casos com quadro clínico similar que não possuíam nenhum vínculo, cujos resultados laboratoriais indicavam influenza A, no entanto sem possibilidade de subtipagem pelos métodos disponíveis, sugerindo uma possível mutação (BRASIL, 2009a).

Em meados de abril, o Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC/ EUA) identificou o agente etiológico causador desses casos de gripe, atualmente denominado por vírus Influenza Pandêmica A (H1N1) 2009. Em 17 de abril, o CDC/EUA notificou o achado a

Organização Mundial da Saúde (OMS), segundo a aplicação do novo Regulamento Sanitário Internacional de 2005 (RSI 2005). Em 25 de abril de 2009, a OMS declarou a Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), de acordo com esse Regulamento. Naquela ocasião, o mundo encontrava-se na fase pandêmica 3 para a influenza suína pelo vírus influenza A (H1N1), indicando que esse vírus estava circulando principalmente entre animais e esporadicamente entre humanos (BRASIL, 2009a).

No entanto, em 27 de abril, a OMS alterou a fase pandêmica para 4, indicando a possível ocorrência de uma pandemia. Logo em seguida, em 29 de abril, a fase pandêmica 4 foi alterada para 5, indicando a disseminação do vírus em pelo menos dois países de uma mesma região administrativa da OMS, naquela ocasião, o Continente Americano. Em 11 de junho de 2009, a OMS declarou a última mudança para a fase 6, significando que já havia a disseminação da infecção entre humanos, no nível comunitário, em diferentes regiões e continentes do mundo (BRASIL, 2009a).

Nas primeiras duas semanas de abril de 2009, os sistemas de vigilância epidemiológica do México e da Califórnia (EUA) passaram a receber notificação de casos de infecção humana com vírus da influenza A, ainda não definidos quando ao subtipo antigênico.

Pouco tempo depois foi possível afirmar que o vírus causador era uma combinação tríplice de vírus da influenza suína, aviária e humana, caracterizado como A H1N1. (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009)

Com o desenvolvimento rápido de PCR para identificação dessa nova cepa, foi possível confirmar a infecção em pessoas com manifestações clínicas que incluíam tosse, febre com ou sem sintomas constitucionais, irritação na orofaringe, náusea e diarreia (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

Na segunda quinzena de abril, a OMS divulgou alerta sobre a nova epidemia e aproximadamente três semanas depois já haviam sido notificados quase 10 mil casos de influenza A H1N1, com 79 mortes confirmadas. Seguindo normas internacionalmente aceitas, em 11 de junho de 2009 a OMS declarou que a gripe suína havia alcançado o nível de pandemia (CHAN, 2009).

A decisão de passar do nível 5 para o atual nível 6, o máximo na escala de alerta de pandemias, foi tomada depois que o número de casos aumentou nos Estados Unidos, na Europa, na América do Sul e em outras regiões e observou-se transmissão sustentada nessas regiões. Assim, o motivo alegado foi a abrangência da doença e não a aparente periculosidade do vírus, haja vista a manutenção de baixa letalidade. Até meados de junho de 2009, em

alguns dos 79 países que confirmaram casos, em torno de 2% dos pacientes desenvolveram doença grave, algumas vezes com pneumonias com rápida progressão (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

A maioria dos casos de doença grave ou fatal eram jovens e adultos de meia idade, previamente saudáveis, sendo, portanto diferente da influenza sazonal, na qual a mortalidade é mais comum entre crianças, idosos ou pessoas com comorbidades (CHAN, 2009).

A maior exposição a esse patógeno na população mais jovem ou a imunidade adquirida em outras epidemias pela população mais idosa podem ser fatores associados a esse perfil epidemiológico (CHAN, 2009). Por outro lado, outros casos graves acometeram pessoas já afetadas por condições crônicas, incluindo doenças respiratórias (principalmente asma), cardiovasculares, diabetes, obesidade e doenças autoimunes. Até 06 de julho de 2009, a Organização Mundial de Saúde havia registrado 94.512 casos, em 122 países, com 429 mortes – taxa de letalidade de 0,45% (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

Em 10 de agosto de 2010, a Organização Mundial de Saúde anunciou o início da fase pós-pandêmica da Influenza Pandêmica (H1N1) 2009. Isso significa que o vírus continua circulando no mundo, mas junto com outros vírus sazonais (da gripe comum) e em intensidades diferentes entre os países. Essas evidências contribuíram para a decisão de mudar o nível de alerta para fase pós-pandêmica. No entanto, a OMS alerta que, mesmo com a mudança de nível, o monitoramento e as ações preventivas devem continuar, especialmente em relação aos grupos mais vulneráveis a desenvolver formas graves da doença (BRASIL, 2010c).

3.3 BREVE HISTÓRICO DA PANDEMIA DE GRIPE SUÍNA NO BRASIL

Em 24 de abril de 2009, um dia antes da declaração pública, a OMS comunicou ao Ministério da Saúde (MS) que no dia seguinte iria declarar a ESPII (Emergência de Saúde Pública de Nível dois). No mesmo dia, às 18h, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), o Ministério da Saúde acionou o Centro de Informações e Respostas Estratégicas (CIEVS) e publicou um alerta sobre os casos que estavam ocorrendo nos EUA e México (BRASIL, 2010b).

Em 25 de abril, o MS instituiu o Gabinete Permanente de Emergências em Saúde Pública (GAPE), composto por representantes da Secretaria de Vigilância Sanitária (SCS), da Secretaria de Atenção a Saúde (SAS), Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na

Saúde (SGTES), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), Assessoria de Comunicação Social (ASCOM), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) e Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e Gabinete de Segurança Institucional da Presidência da República (GSI) (BRASIL, 2010a).

Em 7 de maio, foram divulgados os primeiros resultados laboratoriais realizados pelos Laboratórios da Fundação Oswaldo Cruz/RJ e do Instituto Adolfo Lutz/SP, ambos de referência nacional para o processamento de amostras de influenza. Os primeiros casos laboratoriais diagnosticados laboratorialmente para influenza A (H1N1) 2009 eram quatro adultos jovens, dois de São Paulo, um do Rio de Janeiro e outro de Minas Gerais e todos com histórico de viagem recente ao México ou aos EUA. Todos ficaram curados (BRASIL, 2010a).

No Brasil, a pandemia foi dividida em duas fases epidemiológicas e operacionais distintas, são elas (BRASIL, 2010a):

a) Fase de contenção (semana epidemiológica 16 a 28 – 19/04/09 a 18/07/09):

Período em que o vírus estava se disseminando no mundo e os casos estavam relacionados às viagens internacionais ou ao contato com pessoas doentes que tinham realizado viagens internacionais. Nesta fase as ações de vigilância e resposta buscaram reduzir a disseminação do vírus no país, visando a proteger a população e a instrumentalizar o Sistema Único de Saúde (SUS), além de permitir o acúmulo de maior conhecimento para o enfrentamento do evento. Nesta fase, o sistema buscava maior sensibilidade, principalmente com as ações de vigilância em pontos de entrada (portos, aeroportos e passagens de fronteira), onde se buscava identificar a maioria dos casos suspeitos. As medidas de internação com isolamento de casos de síndrome gripal, tratamento com antivirais, busca ativa e as quarentenas tinham como objetivo reduzir o risco de transmissão comunitária. Esta fase compreendeu da semana epidemiológica 16, período de identificação dos primeiros casos suspeitos, até a semana epidemiológica 28, período da declaração de transmissão sustentada. Entretanto, como se sabe, não é possível impedir a entrada de agentes virais deste tipo em qualquer país e essas medidas são úteis, na fase inicial de uma pandemia, para propiciar tempo a rede de serviços para acumular conhecimento, adequar fluxos e orientar os usuários. Em resumo, se fazia o monitoramento da síndrome gripal.

b) **Fase de mitigação** (semanas epidemiológicas de 29 a 52 - 19/07/2009 até 10/08/2009):

Compreende o período desde a SE 29, após declaração de transmissão sustentada do vírus da influenza pandêmica em todo o território nacional. Nesta fase, o sistema apresenta maior especificidade nas ações de vigilância. As ações recomendadas para esta fase visam reduzir a gravidade e mortalidade pela doença, por meio do diagnóstico e tratamento dos casos que apresentam risco para doença grave ou óbito, ou que apresentam algum sinal de agravamento. Nesta fase, prioriza-se o monitoramento de casos de síndrome respiratória aguda grave.

4 DADOS GERAIS SOBRE A GRIPE SUÍNA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E SINTOMATOLOGIA

Os vírus da Influenza causam a gripe, que é uma doença relevante em termos de facilidade de transmissão e mortalidade. A sintomatologia causada pela gripe pode ser confundida com a do resfriado, porém os sintomas da gripe são usualmente mais severos do que os dessa última (FARHAT et al, 2000).

Segundo Romero Cabello (2007) a gripe pode ter vários níveis de gravidade, incluindo ser potencialmente fatal. É comum que as formas epidêmicas e pandêmicas de gripe iniciem-se no inverno, com predomínio nos locais onde o clima é frio e seco, o que contribui para que a estrutura viral seja conservada e consiga resistir por mais tempo no ambiente.

De acordo com Rambaut et al (2008), o vírus Influenza tipo A é o mais virulento e está associado com as epidemias sazonais de inverno nas regiões temperadas. Possui a característica de uma transmissão mais persistente nos trópicos e causa pandemias globais ocasionalmente, que são caracterizadas pelo aumento da morbidade e da mortalidade.

Podemos considerá-la uma doença severa por causar febre alta, dor de cabeça, mialgia e prostração, fazendo com que o doente necessite de repouso durante a fase aguda da doença (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

Durante epidemias, teremos muitas pessoas apresentando os mesmos sintomas, o que facilita o diagnóstico. A fraqueza e a tosse podem durar em média por 1 a 2 semanas (MURRAY; PFALLER; ROSENTHAL, 2006). A febre é alta no caso da gripe suína, acima de 39° C (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

Em qualquer infecção por influenza, denominamos o quadro clínico inicial da doença como uma Síndrome Gripal (SG) que, por sua vez, é definida como "doença aguda" (com duração máxima de cinco dias), apresentando febre (ainda que referida) acompanhada de tosse ou dor de garganta, na ausência de outros diagnósticos. Contudo, diante de situações de pandemia, como, por exemplo, a Pandemia por Influenza A (H1N1) 2009 é necessário considerar seu potencial de agravamento durante a fase de diagnóstico (BRASIL, 2010b). Assim sendo, o profissional de saúde deve estar atento tanto para critérios clínicos quanto epidemiológicos, além de condições sociais, culturais, econômicas e de ocupação, entre outros, para o adequado e oportuno diagnóstico (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

A sintomatologia da pessoa infectada pelo vírus Influenza é amplamente documentada

na literatura e os sintomas mais relevantes da gripe são: calafrios, febre abrupta (variando entre 39°C a 41°C), cefaléia, mialgia, prostração, dor nas articulações, mal estar generalizado, anorexia, dores no corpo, fotofobia, ardor ocular, tosse, dor ao movimentar os olhos, rinorréia, obstrução nasal, espirros, disfonia, odinofagia, rubor facial, pele úmida e quente, eritema conjuntival e mucosas eritematosas. Os primeiros sintomas costumam aparecer num tempo médio de 24 horas depois do contágio. Os sintomas respiratórios iniciais são discretos: incluem coriza, dor de garganta e tosse seca. Os sintomas sistêmicos melhoram, em média, de três a cinco dias e a partir do terceiro dia os sintomas respiratórios se intensificam, incluindo a tosse e a congestão nasal (FARHAT et al., 2000).

Durante a pandemia de Gripe Suína no ano de 2009, divulgou-se amplamente os sintomas característicos dessa enfermidade, que podem ser vistos abaixo:

- Febre
- Sintomas respiratórios como tosse e corrimento nasal.
- Garganta inflamada
- Dores no corpo (especialmente nos músculos)
- Dor de cabeça
- Calafrios
- Fadiga
- Vômitos ou diarreias (não é típico na Influenza sazonal, mas foi substancialmente reportado em casos de Influenza A H1N1)

De acordo com Machado (2009), o espectro clínico da infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína está ainda sendo definido, mas observou-se, entre os pacientes identificados, desde doença autolimitada a manifestações mais graves, incluindo insuficiência respiratória e morte. Os sinais e sintomas da infecção causada pelo vírus influenza suína clássico em humanos são frequentemente indistinguíveis daqueles da infecção com vírus influenza humano.

Durante o diagnóstico clínico, devem ser considerados os fatores de risco e os grupos de risco. Ou seja, as pessoas integrantes destes grupos são mais susceptíveis a ter gripe. Em relação aos grupos de risco, podemos citar as crianças com idade inferior a dois anos de idade, pessoa com mais de 60 anos e mulheres grávidas, independentemente de seu estágio gestacional. Outros grupos que merecem atenção especial durante a pandemia de 2009 foram pessoas que possuem certas condições clínicas como:

1. Imunodepressão: indivíduos transplantados, pacientes com câncer, em tratamento para Aids ou em uso de medicação imunossupressora;
2. Doenças ou condições crônicas: hemoglobinopatias, problemas cardiovasculares, pneumopatias, insuficiência hepática, doenças renais crônicas, doenças neurológicas, doenças metabólicas (diabetes mellitus e obesidade grau III (Índice de Massa Corporal maior ou igual a 40) e doença genética (Síndrome de Down);
3. Indígenas.

Segundo Farhat et al (2000), o vírus Influenza causa doença sintomática na maioria das pessoas infectadas; porém, pode-se ter infecções subclínicas, dependendo da cepa que causou a infecção e do nível de anticorpos preexistentes no organismo do hospedeiro. As infecções sintomáticas podem causar diferentes síndromes clínicas, principalmente nos seguintes grupos: crianças pequenas, idosos, gestantes, e pacientes com doenças crônicas. Nesses grupos, a gripe está associada a uma maior morbidade.

O resfriado caracteriza-se pelo seguinte grupo de sintomas: comprometimento das vias aéreas superiores, como a congestão nasal; rinorréia; tosse; dor de garganta; rouquidão; mal estar; mialgia; cefaléia e febre variável. O quadro de resfriado é geralmente brando, com evolução benigna que dura de 2 a 4 dias. Porém podem ocorrer complicações associadas ao resfriado, como otite, sinusite e bronquites, também há a possibilidade de se ter casos mais graves, dependendo do agente etiológico que infecta a pessoa resfriada.

O principal agente etiológico do resfriado são os Rhinovirus, com mais de 100 sorotipos, mas existem outros agentes causais dos resfriados, que são os vírus Parainfluenza, Vírus Sincial Respiratório, Adenovirus e Enterovirus.

Ainda há agentes infecciosos que causam sintomas respiratórios similares aos dos resfriados e das gripes: *Clamidia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Streptococcus sp.* Também há situações que apresentam sintomatologia similar a dos resfriados e gripes, porém não possuem agentes infecciosos relacionados, como: a rinite alérgica, a polipose nasal, a rinite atrófica, alterações no septo nasal e a presença de corpo estranho na cavidade nasal.

O vírus Influenza é facilmente transmitido de uma pessoa para outra através de gotículas eliminadas através da tosse, da fala ou do espirro, caracterizando o que se chama de transmissão direta. Também pode ser transmitido pelo contato das mãos com secreções respiratórias. Se as mãos não forem lavadas, haverá transmissão pelo contato direto com outras pessoas (aperto de mãos) ou indireto (tocar em superfícies contaminadas). Estas

peças poderão tocar as mucosas oral, nasal e ocular com as mãos contaminadas e assim haverá penetração do vírus no organismo através dessas mucosas (MACHADO, 2009). A aglomeração de pessoas em ambientes fechados facilita a disseminação da gripe. A transmissão direta inter-humana (ou seja, de pessoa-a-pessoa), é a mais comum, mas já foi documentada a transmissão direta do vírus de aves e suínos para o homem. O período no qual uma pessoa pode transmitir a doença (período de transmissibilidade) é de 2 dias antes até 5 dias após o início dos sintomas (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2010b), os casos de gripe suína eram assim definidos, no início da pandemia, no ano de 2009: como caso em monitoramento - compreendidos os pacientes procedentes de países afetados ou não, com febre não medida e tosse, podendo ou não estar acompanhadas dos demais sintomas referidos na definição de caso suspeito, ou “caso suspeito” - compreendendo os pacientes que apresentassem febre alta de maneira repentina ($> 38^{\circ}\text{C}$) e tosse, podendo estar acompanhada de um ou mais dos seguintes sintomas: dor de cabeça, dor muscular, dor nas articulações ou dificuldade respiratória, e tivessem retornado de países que reportaram casos por Influenza A (H1N1), ou que tivessem tido contato próximo com um caso suspeito, ou “caso provável” - caso suspeito com confirmação laboratorial de infecção por vírus da Influenza A, ou indivíduo sintomático com clínica compatível de Influenza A (H1N1) ou que evoluiu para óbito decorrente de infecção respiratória aguda indeterminada e que tenha vínculo epidemiológico (de tempo, local ou exposição) com outro caso provável ou confirmado de infecção por Influenza A (H1N1), ou “caso confirmado” - caso confirmado pelo laboratório de referência, por reação de cadeia de polimerase em tempo real (real time RT-PCR), ou “caso descartado” - caso proveniente de país não afetado e que, após o décimo dia do início dos sintomas, tenha se recuperado, ou qualquer caso em monitoramento ou suspeito em que tenha sido diagnosticada outra doença.

Atualmente, considera-se caso suspeito de SRAG todos os indivíduos de qualquer idade com doença respiratória aguda caracterizada por febre superior a 38°C , tosse e dispnéia, acompanhadas ou não de dor de garganta ou manifestações gastrointestinais. Além disso, devem ser observados os seguintes sinais e sintomas: aumento da frequência respiratória (>25 rpm) e hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente. Em crianças, acrescentam-se os seguintes sintomas: batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência. Atenção especial deve ser dada a essas alterações em pacientes com fatores de risco (gestantes, <2 anos e >60 anos, comorbidades,

imunossupressão) para a complicação por influenza (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE SÃO PAULO, 2009).

Segundo o MS (BRASIL, 2010b), é considerado caso confirmado de SRAG aquele confirmado laboratorialmente para infecção pelo novo vírus A/H1N1 ou caso suspeito que tenha tido contato próximo com um caso laboratorialmente confirmado ou, ainda, pertença à mesma cadeia de transmissão (clínico-epidemiológico), mesmo que não tenha sido possível ou não tenha sido indicado coletar ou processar amostra clínica para diagnóstico laboratorial. Considera-se caso descartado para SRAG por influenza caso suspeito em que não tenha sido detectada infecção por novo vírus A/H1N1 ou outro vírus influenza ou, ainda, casos suspeitos em que tenha sido diagnosticada outra doença ou com vínculo epidemiológico com um caso descartado laboratorialmente. É recomendado o tratamento com o antiviral oseltamivir para os indivíduos com SRAG ou para pacientes de grupo de risco, com base em avaliação e prescrição médicas.

No ano de 2010, os casos que precisam ser notificados assumem novas características e são divididos em casos de surto de síndrome gripal e casos de Influenza A H1N1 aliada à Síndrome Respiratória aguda Grave. Os casos de Síndrome Gripal (SG), para efeito da vigilância da influenza, a síndrome gripal (SG) é definida como “indivíduo com doença aguda (com duração máxima de cinco dias), apresentando febre (ainda que referida) acompanhada de tosse ou dor de garganta, na ausência de outros diagnósticos” (BRASIL, 2010b). O surto de Síndrome Gripal é considerado como a ocorrência de pelo menos 3 (três) casos de SG em ambientes fechados/restritos, com intervalo de até 7 (sete) dias entre as datas de início de sintomas dos casos (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE SÃO PAULO, 2009).

De acordo com o *European Centre for Disease Control and Prevention* (2009c), o número de mortes reportadas durante a pandemia de Influenza A H1N1 são algumas vezes comparados com o número de mortes causadas pela Influenza sazonal. Uma perspectiva é a de que um número menor de pessoas faleceu devido a Influenza pandêmica do que da Influenza sazonal. Isto fez com que a Influenza pandêmica de 2009 tenha sido muitas vezes caracterizada como uma pandemia leve ou até mesmo como uma “falsa pandemia”.

O ECDC ressalta que nem todas as pessoas que vem a falecer por causa de infecções por vírus de Influenza têm seus quadros clínicos diagnosticados e reportados. Também há o fato de que há chances de que os testes feitos para detectar a infecção por este vírus tenham sido feitos muito tarde para detectar a infecção. Também devemos cogitar a possibilidade de que nem sempre seja possível fazer o teste confirmatório para essa enfermidade, devido a falta

de recursos para a realização do mesmo. Como uma consequência importante devemos notar que as mortes reportadas como sendo devido a gripe são sempre subestimadas como sendo um número pequeno, porém devemos notar os n fatores que fazem com que as pandemias de gripe não mais tenham o mesmo poder destrutivo de décadas atrás.

A gripe possui vários tratamentos baseados no uso de drogas que combatem a ação dos vírus no organismo. Dois principais tipos de antivirais são atualmente licenciados para o uso contra os vírus Influenza A: os inibidores de neuraminidase e os inibidores de canais iônicos (FARHAT et al, 200)

Apesar do tratamento da influenza ser realizado, nos casos brandos, com medicações sintomáticas, repouso, hidratação e alimentação leve, nas situações em que há indicação médica os principais antivirais usados são: Amantadina, Rimantadina, Oseltamivir (Tamiflu), Zanamivir e Ribavirin (FARHAT et al, 2000).

As vacinas são largamente utilizadas para a prevenção da gripe, principalmente no caso das gripes sazonais. Logo, numa situação de pandemia, o esperado é que se desenvolva uma vacina que seja amplamente eficaz contra aquele determinado vírus.

Na inexistência de uma vacina amplamente eficaz, há várias medidas que as pessoas podem tomar a nível individual para reduzir o risco de contrair a gripe, pois esta é uma infecção viral que se transmite de pessoa para pessoa, principalmente quando as pessoas tosse ou espirram, ou por contato direto ou indireto com secreções respiratórias de pessoas infectadas, presentes nas suas mãos ou em superfícies onde tocaram. As recomendações seguintes baseiam-se nos resultados de estudos realizados e na experiência adquirida no domínio da saúde pública.

Para impedir a transmissão do vírus, recomendam-se as seguintes medidas de proteção individual, não farmacológicas, para reduzir o risco de contrair ou transmitir a gripe (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2009d):

1. Evite contatos próximos com pessoas doentes:
 - a) As pessoas que tenham um ou mais dos seguintes sintomas: febre, tosse, garganta inflamada, dores musculares, dores de cabeça, calafrios e fadiga, podem estar infectadas com o vírus da gripe ou outro vírus. Algumas pessoas mencionaram diarreia e vômitos associados à infecção pelo vírus da gripe A (H1N1).
 - b) Mantenha-se à distância de, pelo menos, um metro de alguém com sintomas de gripe e evite as multidões. Quando não for possível manter-se à distância, reduza o mais possível o

tempo de contato próximo com as pessoas que possam estar doentes. Se for impossível evitar o contato com pessoas doentes ou com multidões, reduza o tempo passado nessas situações na medida do possível.

c) Não faça visitas desnecessárias a pessoas que estejam doentes.

2. Lave ou limpe as mãos frequentemente:

a) A lavagem ou a desinfecção frequente das mãos é uma ajuda para se proteger do vírus. Lave as mãos cuidadosamente com água e sabão, sobretudo depois de tossir ou espirrar. As soluções desinfectantes à base de álcool reduzem a quantidade de vírus da gripe nas mãos contaminadas, embora seja mais eficaz lavá-las com água e sabão.

b) Para lavar as mãos não basta enxaguá-las rapidamente; cada lavagem deve demorar pelo menos 20 segundos.

3. Evite tocar nos olhos, nariz e boca:

a) Os vírus são muitas vezes transmitidos quando uma pessoa toca em algo contaminado e depois leva a mão aos olhos, ao nariz ou à boca.

4. Mantenha uma boa higiene respiratória:

a) Por higiene respiratória entende-se, neste caso, evitar que as outras pessoas sejam expostas às suas secreções nasais ou orais potencialmente infecciosas. Se estiver doente, deve cobrir a boca e o nariz com lenços de papel quando tossir ou espirrar; ou então cobri-los com o braço em vez das mãos. Os lenços usados devem ser deitados no caixote do lixo.

5. Se estiver doente, fique em casa, não vá ao trabalho ou à escola e limite os contatos com outras pessoas:

a) Além das medidas de higiene acima descritas, sempre que possível as pessoas saudáveis devem permanecer a, pelo menos, um metro de distância de alguém com sintomas de gripe. Os adultos doentes podem infectar outras pessoas durante cerca de cinco dias após o início dos sintomas, período que, no caso das crianças, aumenta para cerca de sete dias. Contudo, é prudente considerar que as pessoas são contagiosas enquanto apresentarem sintomas (os tempos indicados são aplicáveis à gripe sazonal; quando houver mais dados disponíveis sobre a gripe A(H1N1), é possível que estes períodos sejam alterados.)

Não está provado que o uso de máscaras (por exemplo, máscaras cirúrgicas) fora do

contexto da prestação de cuidados de saúde, durante a época da gripe ou durante uma pandemia, ofereça uma proteção eficaz ou reduza o contágio por vírus Influenza A H1N1. Por isso, o ECDC não recomenda o seu uso. Contudo, as pessoas na comunidade podem optar por usar máscaras. Se estas forem usadas e eliminadas de forma adequada, é pouco provável que causem problemas ou aumentem as probabilidades de contágio.

5 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Neste capítulo iremos comparar a situação da epidemia nos períodos entre junho e agosto nos anos de 2009 e de 2010, através das fontes disponíveis. Procuramos inferir o impacto da campanha de vacinação promovida pelo Ministério da Saúde em âmbito nacional, entre 22 de março e 02 de junho de 2010, visando a vacinação de trabalhadores dos serviços de saúde, da população indígena, de gestantes, da população com morbidade, de crianças entre seis meses e cinco anos de idade, de adultos entre 20 e 39 anos e de pessoas portadoras de doenças crônicas. Usaremos como fontes de dados os Informes Técnicos e Epidemiológicos do Ministérios da Saúde, o *site* do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e o *site* da Organização Mundial da Saúde (OMS ou WHO). Também usaremos os dados referentes à campanha de vacinação contra Influenza publicados no *site* do Sistema de informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI).

Segundo o Informe Técnico Mensal de Influenza, edição nº6 de agosto de 2010, a estratégia nacional de vacinação contra a influenza pandêmica H1N1 imunizou mais de 88 milhões de pessoas, segundo dados parciais registrados no Vacinômetro por estados e municípios, até 1/8/2010. O total de pessoas vacinadas representa mais de 46% da população brasileira. É a maior vacinação já realizada no país, superando os 67 milhões de imunizados contra a rubéola, em 2008. A meta nacional de vacinar pelo menos 80% do público-alvo foi superada para o conjunto deste público e, especificamente, para os doentes crônicos, crianças menores de dois anos de idade, adultos de 20 a 29 anos, trabalhadores de saúde e indígenas.

Estes foram dados muito valiosos para esta monografia, pois mostravam que uma ampla cobertura vacinal tinha sido alcançada. Essa cobertura aumentou as chances de que o número de casos da doença e de morte devido a ela diminuíssem drasticamente no período susceptível à gripe, que foi o inverno do ano de 2010. Os dados epidemiológicos sobre a Influenza pandêmica no Brasil, no período de junho a agosto de 2010, serão comparados aos números de pessoas vacinadas notificados pelo PNI, para então, discutirmos a efetividade da cobertura vacinal na redução do número de casos e de óbitos devido a doença.

5.1 NÚMERO DE CASOS DE INFLUENZA A H1N1 NO BRASIL NO PERÍODO DE JUNHO ATÉ AGOSTO DE 2009

a) Junho → Utilizamos o informe “Ocorrências de casos humanos de infecção por Influenza A

(H1N1): Informe do dia 13.06.09, às 14h” e o informe “ Ocorrências de casos humanos de infecção por Influenza A (H1N1)” :Informe do dia 30.06.09, às 13h”:

Conforme o informe publicado no dia 13/06, os laboratórios de Referência Nacional para Influenza, foram notificados 58 casos confirmados laboratorialmente em um total de 593 casos, que estavam classificados em: suspeitos, descartados e confirmados laboratorialmente. Entre os 58 casos confirmados, 27 (46,5%) têm entre 18 e 29 anos, 19 (32,7%) possuem mais de 30 anos de idade e 12 (20,7%) estão abaixo de 18 anos de idade.

No Brasil, até 28 de junho de 2009, as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde notificaram 2.184 casos no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan), casos estes divididos em suspeitos, confirmados laboratorialmente e descartados. Até o dia 28/06/10, foram confirmados laboratorialmente 578 casos. Vemos que num intervalo de 15 dias, o número total de casos variou de 1591 e o número de casos confirmados variou de 520, mostrando a intensidade da pandemia no país e a efetividade do sistema de vigilância da doença no período.

Do dia 24/06/09 até o dia 30/06/09, apenas um óbito devido a gripe suína foi notificado. Dos casos confirmados, 51% (296/578) são mulheres.

b) Julho → Utilizamos os informes dos dias 01/07/09 e 31/07/09: “Ocorrências de casos humanos de infecção por Influenza A (H1N1): Informe do dia 01.07.09, às 13h” e “Informe epidemiológico Influenza A (H1N1), número 2, julho de 2009”

Até o dia 01/07/09, foram notificados 2.784 casos, sendo 694 casos confirmados para Influenza A (H1N1). Então, até a semana epidemiológica de número 29 (encerrada no dia 25/07), as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde registraram 10.623 casos suspeitos de influenza no Sinan, foram notificados 10.623 casos de Influenza A (H1N1), sendo 1.958 casos confirmados para Influenza A (H1N1) e 669 casos confirmados para Influenza sazonal. Até o dia 01/07/09, apenas um óbito devido a gripe suína foi notificado.

Até o dia 31/07, foi adotada a Vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), que, segundo o novo protocolo de vigilância de influenza, são considerados casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) aquelas pessoas que apresentarem febre, tosse e dispneia, acompanhada ou não de outros sinais ou sintomas. Até 29 de julho de 2009 às 8h00min, foram confirmados laboratorialmente 1.958 casos de infecção pelo novo vírus Influenza A (H1N1), num total de 10.623 casos suspeitos. Dentre os casos confirmados, 56

evoluíram para o óbito, o que corresponde a uma taxa de letalidade de 10,3% em relação aos 543 casos de SRGA confirmados para Influenza A (H1N1). Dentre os óbitos, 36 (52,2%) são de pessoas do sexo feminino.

c) Agosto → Informes dos dias 04/08/09 e 31/08/09: “Informe Epidemiológico Influenza A H1N1, edição número 3 de agosto de 2009” e o “Informe Epidemiológico Influenza A H1N1, edição número 7 de agosto de 2009”

Até o dia 01/08/09, que é o fim da semana epidemiológica 30, foram notificados 17.277 casos suspeitos de influenza no Sinan, sendo 17,1% (2.959) confirmados para Influenza A (H1N1). Os casos confirmados de influenza A (H1N1) representam 67,5% do total de casos confirmados por influenza. Dentre os casos confirmados para Influenza A (H1N1), 96 (3,2%) evoluíram a óbito.

Segundo a definição de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), foram identificados 6.314 casos que se enquadram nesta definição, correspondendo a 36,5% do total de casos de síndrome gripal. A proporção de casos de Influenza A (H1N1) com síndrome respiratória aguda grave foi de 28,5%. Na análise dos casos confirmados de SRAG com Influenza A (H1N1) do Sinan evidencia-se que o sexo feminino representa 55,6% do total de casos.

Até o dia 31 de agosto de 2009, foram notificados 36.542 casos de SRAG, destes 20,7% (7.569) foram confirmados laboratorialmente para influenza, sendo destes 87,1% (6.592) confirmados para o novo vírus de influenza A (H1N1). Segundo a distribuição dos 36.542 casos de SRAG por semana epidemiológica, observa-se uma tendência de redução no número de casos de SRAG, incluindo casos confirmados por influenza A (H1N1), a partir da semana epidemiológica 32.

Esse Boletim destaca, também, que o acréscimo no número de óbitos (657 ou 10% dos casos confirmados) em relação às informações anteriores, veiculadas pelo MS, não se referiam “a casos novos que evoluíram para óbito no período de uma semana, mas a casos antigos de SRAG que tiveram confirmação laboratorial neste período” (BRASIL, 2009b).

5.2 NÚMERO DE CASOS DE INFLUENZA A H1N1 NO BRASIL NO PERÍODO DE JUNHO ATÉ AGOSTO DE 2010.

a) Junho → Utilizamos o Informe Técnico Mensal de Influenza, número 4, junho de 2010

Segundo a Secretaria de Vigilância em saúde, em seu Informe Técnico Mensal de Influenza número 4 de junho de 2010, até o dia 05/06/10 foram notificados um total de **5.710** casos. Deste total, 11% (609/5.710) foram confirmados para influenza pandêmica (H1N1) 2009 no Brasil. A região Sudeste apresenta a maior proporção de casos notificados, 43,2% (2.466/5.710); entretanto, a região Norte apresenta a maior proporção de casos confirmados, 41,7% (254/609), bem como a maior incidência.

Até a semana epidemiológica 22 (05/06/10), foram registrados 540 óbitos suspeitos de influenza pandêmica A (H1N1) 2009 no Brasil, mas apenas 74 casos (13,7%) foram confirmados. Do total de óbitos confirmados, 56,8% (42/74) ocorreu região Norte. Cabe ressaltar que esta maior proporção ocorreu até o mês de março deste ano, com significativa redução a partir de então.

b) Julho → Utilizamos o Informe Técnico Mensal de Influenza, número 5, julho de 2010 e o Informe Técnico Quinzenal de Influenza, número 7, agosto de 2010.

Em relação ao mês de julho, o Informe Técnico Mensal de Influenza, número 5, utilizando-se dados do Sinan, atualizados pelas vigilâncias epidemiológicas estaduais e municipais e exportada em 05 de julho de 2010, no período que compreende as semanas epidemiológicas 01 a 26 de 2010 (03/01 a 03/07/2010), foram notificados **6.790 casos**. Deste total, 10% (675/6.790) foram confirmados para influenza pandêmica (H1N1) 2009 no Brasil e 84 (12,4%) evoluíram para óbito. A região sudeste apresenta a maior proporção de casos notificados 45,4% (3.085/6.790), entretanto a região norte apresenta a maior proporção de casos confirmados 37,9% (256/675), a maior proporção de óbitos confirmados 52,4% (44/84), bem como a maior incidência.

Em relação ao período até 31 de julho de 2010, o Informe Técnico Mensal de Influenza informou que, segundo dados do Sinan online, atualizados pelas vigilâncias epidemiológicas estaduais e municipais e exportados em 3 de agosto de 2010, no período que compreende as Semanas Epidemiológicas 1 a 30 de 2010 (3/1 a 31/7/2010), foram notificados

7.715 casos e 9,8% (753/7.715) destes foram confirmados para influenza pandêmica (H1N1) 2009, conforme classificação final. Dentre os casos confirmados, 95 (11,1%) evoluiu para óbito. A região Sudeste apresentou a maior proporção de casos notificados: 47,1% (3.630/7.715), a região Sul registrou a maior proporção de casos confirmados: 38,9% (293/753), enquanto a região Norte apresentou a maior proporção de óbitos confirmados 46,3% (44/95).

c) Agosto → Utilizamos o Informe Técnico Quinzenal de Influenza , número 8, agosto de 2010 e o Informe Técnico Quinzenal de Influenza, número 9, setembro de 2010.

Até o dia 14/08/10, de acordo com os dados do Sinan online, atualizados pelas vigilâncias epidemiológicas estaduais e municipais e exportados em 15 de agosto de 2010, no período que compreende as semanas epidemiológicas 1 a 32 de 2010 (3/1 a 14/8/2010), foram notificados 7.958 casos e 9,5% (753/7.958) destes foram confirmados para influenza pandêmica (H1N1) 2009, exatamente o mesmo número relatado no Boletim da semana epidemiológica 30, havendo, apenas, o cômputo de mais um óbito (96 ou 12,7% do total).

Segundo os dados do Sinan online, atualizados pelas vigilâncias epidemiológicas estaduais e municipais e exportados em 05 de setembro de 2010, no período que compreende as semanas epidemiológicas (SE) 01 a 35 de 2010 (03/01 a 04/09/2010), foram notificados 8.366 casos e 9,2% (773/8.366) destes foram confirmados para influenza pandêmica (H1N1) 2009. A região Norte apresentou a maior proporção de óbitos confirmados: 45,8% (44/96).

5.3 INFORMAÇÕES SOBRE O PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO CONTRA A INFLUENZA PANDÊMICA DE 2009.

No ano de 2010, ocorreu a estratégia nacional de vacinação contra o Vírus da Influenza Pandêmica (H1N1) 2009. Esse programa iria ocorrer em cinco etapas e com a definição de grupos prioritários para a vacinação. O objetivo geral dessa estratégia era de contribuir para a redução de morbimortalidade pelo vírus da influenza (H1N1) 2009 e manter a infraestrutura dos serviços de saúde para atendimento à população. Os objetivos específicos deste programa eram: reduzir o risco de expansão da transmissão do vírus da influenza pandêmica (H1N1) 2009; vacinar os trabalhadores de saúde para que os serviços de saúde sejam mantidos em pleno funcionamento e capazes de atender e dar respostas adequadas e em tempo oportuno à população que venha adoecer em razão da pandemia; vacinar os grupos

prioritários pelo maior risco de desenvolver complicações e morrer.

Assim sendo, o Ministério da Saúde foi impelido a formular esse programa de vacinação para atender aos pedidos de diversas organizações nacionais e internacionais de saúde e para prevenir-se contra uma possível segunda onda de Influenza pandêmica prevista para o ano de 2010.

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2010a), o público prioritário da vacinação no Brasil será formado pelos grupos populacionais:

- a) trabalhadores de saúde;
- b) população indígena aldeada;
- c) gestantes em qualquer idade gestacional;
- d) crianças com idade entre seis meses e menores de dois anos (um ano 11 meses e 29 dias);
- e) pessoas portadoras de doenças crônicas (conforme listagem definida pelo Ministério da Saúde, em conjunto com sociedades científicas);
- f) pessoas com mais de 60 anos portadoras de doenças crônicas; e
- g) adultos com idade de 20 a 39 anos.

Na primeira etapa de vacinação foram vacinados os grupos de trabalhadores de saúde e de população indígenas aldeadas; na segunda etapa, as gestantes, os portadores de doenças crônicas e as crianças com idade entre seis meses a menores de dois anos; na terceira etapa, a população adulta entre 20 e 29 anos; na quarta etapa, a população com 60 anos e mais de idade portadora de comorbidade e na quinta etapa, a população adulta entre 30 e 39 anos.

O quantitativo estimado da população que seria vacinada era cerca de 92 milhões de pessoas e a campanha de vacinação ocorreria entre os dias 8 de março e 21 de maio de 2010, porém, a campanha terminou um pouco depois deste período devido à procura abaixo do esperado pelos serviços.

Segundo o Informe Técnico Operacional da Estratégia Nacional de Vacinação contra o Vírus Influenza (H1N1) 2009 (2010), as vacinas utilizadas na Estratégia de Vacinação foram compradas dos laboratórios Glaxo SmithKline (GSK), Sanofi Pasteur/ Butantan e Novartis, um total de 112,9 milhões de doses da vacina monovalente influenza pandêmica (H1N1) 2009, sendo 68 milhões de doses sem adjuvante e 44,9 milhões de doses com adjuvante. As vacinas contra influenza utilizadas no Brasil são inativadas, contendo partículas virais fracionadas ou em subunidades, não podendo, portanto, causar influenza (gripe). Processos agudos respiratórios após a administração da vacina significam processos coincidentes e não

estão relacionados com a vacina, portanto, sem relação causa-efeito.

A vacina monovalente contra a gripe A (H1N1) 2009, adquirida pelo Ministério da Saúde, é constituída de um vírus inativado e registra uma efetividade média maior que 95%. A resposta máxima na produção de anticorpos é observada entre o 14º e o 21º dia após a vacinação.

Segundo o Vacinômetro disponível no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), foram vacinadas 89.577.984 pessoas de todos os grupos estabelecidos pela estratégia Nacional de Vacinação contra Influenza (H1N1).

5.4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES:

Sobre os boletins e informes epidemiológicos emitidos pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) devemos comentar a ocorrência de várias alterações em parâmetros utilizados para organizar os dados relacionados à gripe suína. O informe “Ocorrências de casos humanos de infecção por Influenza A (H1N1): Informe do dia 13.06.09, às 14h” informava o número total de casos de Influenza, fossem suspeitos, confirmados laboratorialmente ou descartados. Não foi informada qualquer notificação de óbito devido à Influenza no Brasil, mostrando dados de óbitos referentes apenas à outros países. Já no informe “Ocorrências de casos humanos de infecção por Influenza A (H1N1): Informe do dia 30.06.09, às 13h”, foi acrescentada a informação sobre o número de óbitos devido a gripe suína que foram confirmados laboratorialmente, sendo que foi notificado apenas um caso de óbito. No informe “Ocorrências de casos humanos de infecção por Influenza A (H1N1): Informe do dia 01.07.09, às 13h” encontramos informações similares as do último informe citado, informando o número de casos de gripe suína confirmados laboratorialmente e o número de óbitos ocorridos dentro deste grupo amostral.

Já no “Informe epidemiológico Influenza A (H1N1), número 2, julho de 2009”, que corresponde ao período até o dia 31/07/09, encontramos um novo parâmetro de separação dos casos de Influenza, agora considerando a ocorrência de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave devido à Influenza A H1N1, definindo os sintomas de SRAG como: febre, tosse ou dispneia; quadro acompanhado ou não de outros sintomas. Assim sendo, o número de óbitos é contabilizado apenas considerando-se os óbitos de casos de SRAG devido à Gripe Suína. O informe continua contendo as mesmas informações que todos os outros: o número total de casos, o número de casos descartados, o número de casos confirmados e o número de casos

suspeitos.

O “Informe Epidemiológico Influenza A H1N1, edição número 3 de agosto de 2009”, que dá informações até o dia 04/08/09, também dá informações similares às contidas no informe citado no parágrafo anterior. O “Informe Epidemiológico Influenza A H1N1, edição número 7 de agosto de 2009”, referente ao período até 31/08/09, contabiliza apenas casos de SRAG devido a Influenza A H1N1, ignorando os casos de síndrome gripal, que eram usados anteriormente. Segundo o Protocolo de Vigilância Epidemiológica da Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 (2010), a partir do ano de 2010 passam a ser objeto de notificação no Sinan online Influenza (base de dados) apenas os casos de SRAG hospitalizados, pois eles consideram que este parâmetro serve para monitorar o padrão de gravidade da doença, detectando eventuais mudanças na virulência do vírus influenza pandêmico, sendo assim, o mais indicado para a formulação de respostas imediatas às variações na gravidade da doença.

Assim sendo, essas alterações nos referenciais de casos de gripe que devem ser considerados relevantes e ser notificados dificulta o andamento desse estudo, pois temos dados de naturezas diferentes para comparar. Com isso, ressaltando a mudança no universo dos casos estudados em cada período, em nosso estudo foi possível, apenas, apontar tendências e, não, comparar números.

No gráfico 4, vemos a comparação entre o percentual de casos de H1N1 confirmados entre casos suspeitos nos períodos de Junho a agosto de 2009 e junho a agosto de 2010, e podemos notar que, não só o número de casos absolutos confirmados no ano de 2009 é muito maior do que no ano de 2010, como também, sua importância relativa dentre os casos suspeitos (que incluem síndromes provocadas por Influenza sazonal e outros vírus), portanto, notamos uma diminuição considerável no número de casos confirmados no ano de 2010.

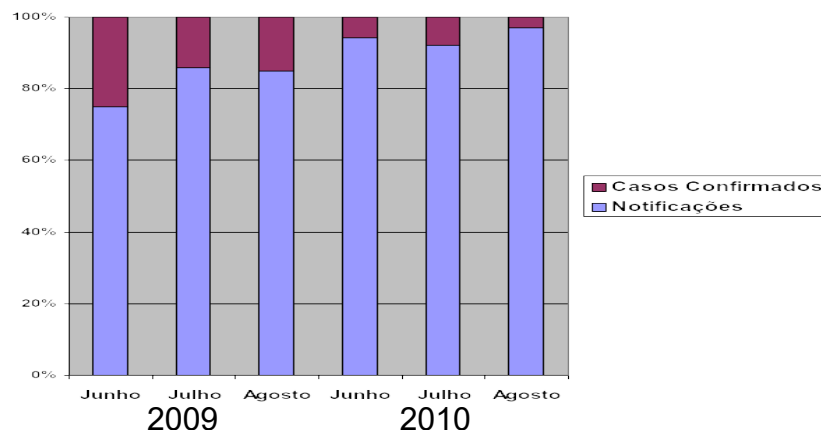


Gráfico 4 - Percentual de casos de H1N1 confirmados entre casos suspeitos Jun/Ago 2009 e Jun/Ago 2010
Fonte: O Autor

Analisando o gráfico 5, podemos observar que o pico de número de casos confirmados e de óbitos no período de junho a agosto de 2009 ocorreu no mês de agosto.

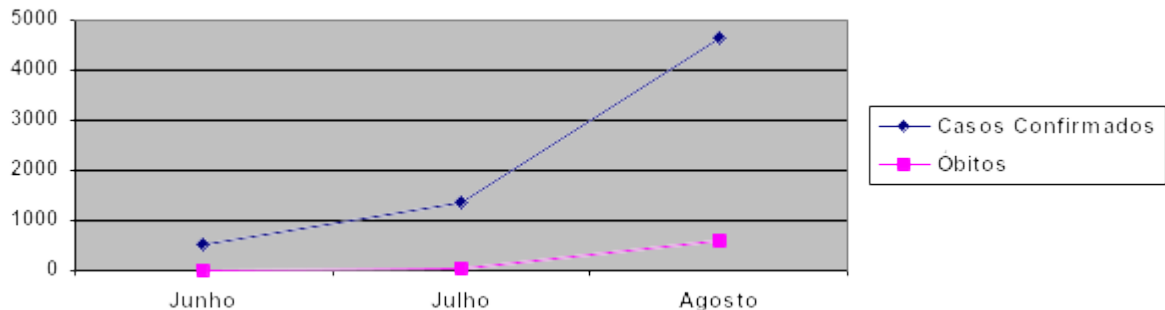


Gráfico 5 – Número de casos confirmados e de óbitos no período de junho até agosto do ano de 2009.
Fonte: O Autor

No ano de 2010, o pico do número de casos confirmados e de óbitos ocorreu no mês de julho, com uma drástica diminuição no mês de agosto de 2010. A diferença absoluta entre os dados nos dois anos é imensa; enquanto que no ano de 2009 os valores estão na casa dos milhares, no ano de 2010 eles não chegam a cem.

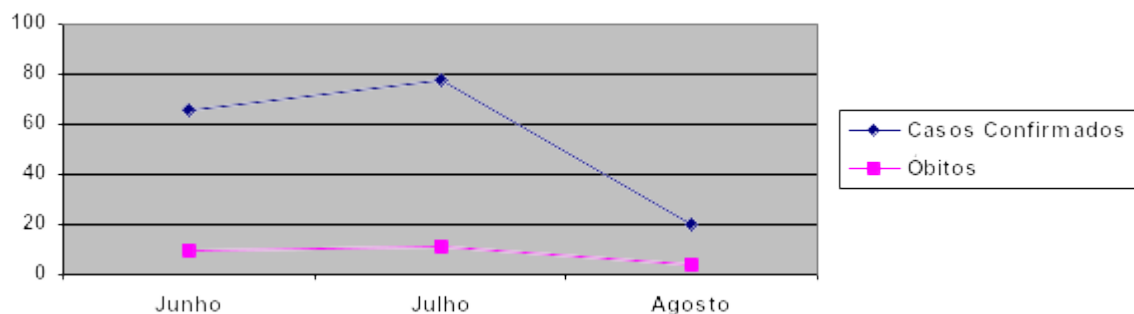


Gráfico 6 – Número de casos confirmados e de óbitos no período de junho até agosto do ano de 2010.
Fonte: O Autor

Um fato interessante notado ao longo da análise dos dados dos boletins epidemiológicos é que, especialmente nos dados divulgados no dia 05/07/10, dos 84 óbitos confirmados laboratorialmente até a 27ª semana epidemiológica, 22 (26,2% do total) deles eram gestantes. Este dado é relevante pois indica que a gestação é um fator de risco relevante nos casos de infecção pelo vírus Influenza A H1N1. Este índice é maior do que, por exemplo, o número de mulheres grávidas dentre os óbitos de pacientes com AIDS. A cobertura vacinal das gestantes foi de 77,15% segundo o SI-PNI, o que é um dado positivo para esse grupo de risco para Influenza pandêmica, já que o número acumulado de óbitos de gestantes se

permaneceu constante no boletim do final mês de agosto, indicando a ocorrência de, apenas, mais um óbito além dos 22 já ocorridos durante o ano de 2010.

Nos boletins do ano de 2010, podemos notar que a região Sudeste figura como a que tem o maior número de casos notificados, mostrando uma boa estruturação da vigilância epidemiológica neste local, ou uma estruturação melhor do que nas outras regiões brasileiras. A região Norte apresentou a maior número de óbitos confirmados durante o ano de 2010.

A OMS produz mapas que informam o impacto da pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 sobre os serviços de saúde, o caso do Brasil, sobre o impacto no SUS. Eles utilizam como parâmetro de medição desse impacto os casos de pessoas com gripe suína que evoluem para um quadro de SRAG e precisam de internação. Na figura 4 correspondente à semana epidemiológica 31 (2 até 8 de agosto) do ano de 2010, vemos que no Brasil, esse impacto é considerado baixo. No período de junho ate agosto de 2010, o impacto sobre os serviços de saúde foi considerado baixo.

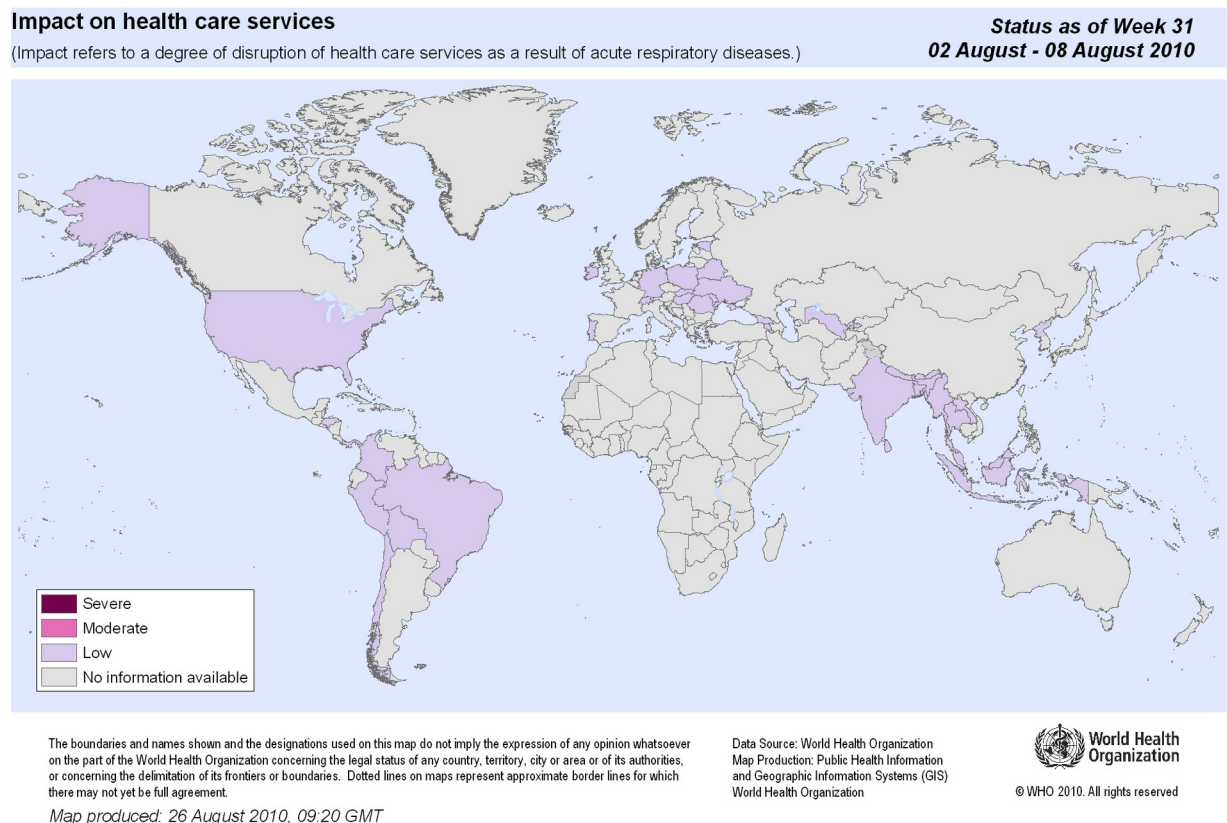


Figura 4 - Impacto sobre os serviços de saúde, semana epidemiológica 31 de 2010.
Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

O gráfico 7 mostra a distribuição de casos de síndrome gripal ao longo do ano de

2010, até a semana epidemiológica 49, o período deste ano que foi utilizado como parâmetro de avaliação por esta monografia é o compreendido entre as semanas 22 e 35 deste ano. Podemos reparar quão menor está o número de casos de pessoas com Gripe Suína se comparado com o período da 9^a até a 15^a semana, mostrando mais uma vez que no caso desta pandemia o maior número de casos não coincide com o período mais frio, o que ocorre com a Influenza sazonal.

A análise dos dados de 2010 e sua comparação, mesmo que considerando as contingências dos universos de análise diferenciados, com o cenário de 2009, permite concluir que a pandemia causada pelo vírus Influenza A H1N1 2009 não repetiu a onda de casos graves e óbitos nesse segundo ano. Entretanto, não podemos afirmar que a vacina será capaz de impedir o ressurgimento dessa pandemia, ainda mais se considerarmos o panorama histórico de grandes epidemias causadas pelo vírus Influenza. Podemos notar que ocorreu uma diminuição do número de casos e do número de mortes ocorridas no ano de 2010, porém não podemos afirmar que isso ocorreu por causa da vacinação das pessoas, logo, dos resultados previamente esperados para essa monografia, apenas podemos concluir que esses números diminuíram conforme o previsto. Porém, não possuímos dados que nos permitam afirmar a correlação vacinação – diminuição do número de casos e óbitos por gripe suína.

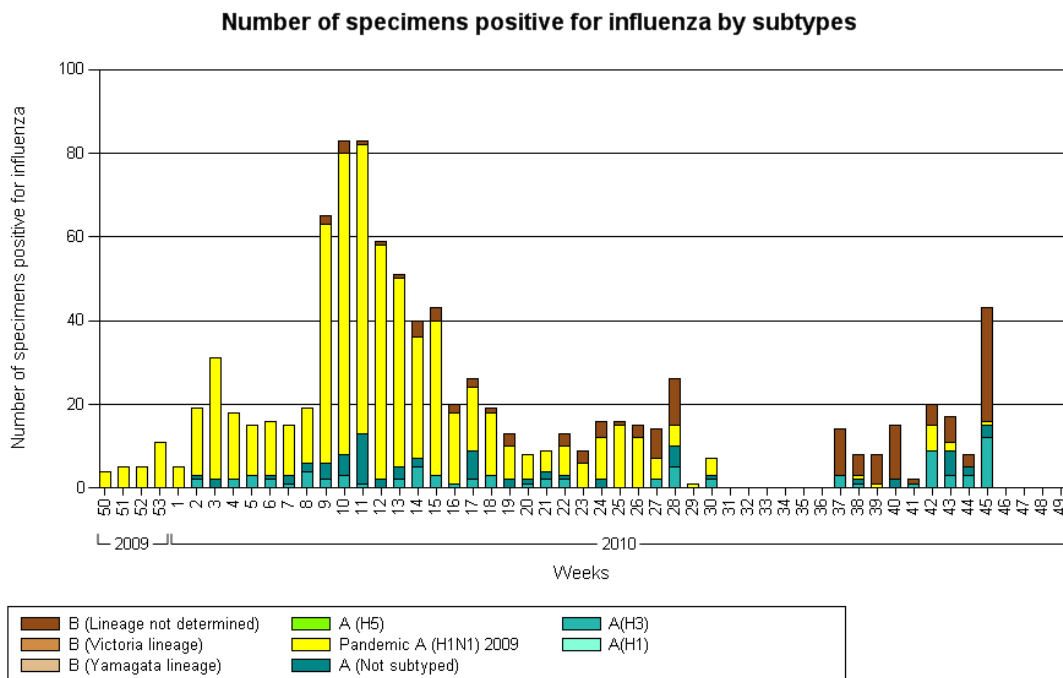


Gráfico 7 – Número de espécies positivas para Influenza segundo subtipos no Brasil.

Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

Ao observar o gráfico 7, vemos que durante a campanha de vacinação, que ocorreu de

22 de março até 02 de junho de 2010 (semanas 12 até 22), o número de casos de Influenza A (H1N1) 2009 confirmados laboratorialmente decresceu, indicando a influência da vacina na diminuição dos casos de gripe suína.

A revisão histórico-prospectiva das pandemias de Influenza, em especial as causadas pelo vírus Influenza A H1N1, são essenciais para uma melhor compreensão da dinâmica destes processos e, principalmente, para ver como o avanço científico está intrinsecamente ligado com a evolução da qualidade de vida. Em 1918, o contexto era de um quase total desconhecimento sobre a doença, seu agente causador, suas formas de transmissão exatas, a sintomatologia da gripe sazonal já era conhecida enquanto que a da gripe espanhola era um pouco diferente e isso dificultava seu diagnóstico clínico.

Enfim, toda a situação de 1918 serve para nos lembrar que o conhecimento científico é essencial, neste caso, essencial num âmbito prático, pois a falta de informações sobre a doença (não apenas esse fator) causou um quadro assustador de mortes. É inusitado ver que num contexto de Guerra Mundial a maior ceifadora de vidas era a gripe e não os conflitos, como espera o senso comum. Neste caso, o vilão era algo considerado benigno e banal. E então, podemos entender melhor as causas do grande número de óbitos causados pela Gripe Espanhola: foram causados pela falta de informações, o que não significa um erro ou algo negativo, apenas significa uma impossibilidade da ciência naquele período, pois ainda nem sequer se tinha visto um vírus ao microscópio ainda. As medidas profiláticas existiam na época e foram em certa parte eficazes para evitar a transmissão do agente viral, sendo que essas medidas não estavam baseadas em explicações consolidadas e não conseguiram deter a disseminação da gripe pelo mundo.

Assim, esse maior conhecimento sobre as pandemias anteriores podem nos levar à constatação da evolução da ciência e do tratamento médico, em pensar que aquele número absurdo de mortes não ocorreu no ano de 2009 porque, agora, sabemos como tratar e prevenir a ocorrência da gripe. Claro que a limitação intrínseca ao poder de previsão de surgimento de novas estipes virais e da possível falta de imunidade da população à esse vírus ainda existem, mas podemos lidar muito melhor com esses fatores do que nos séculos anteriores. Enfim, apenas podemos afirmar que os riscos trazidos por uma pandemia de gripe são grandes, mas que o poder de controle do homem sobre estes riscos está muito mais refinado do que já foi um dia.

Um dos meus objetivos ao redigir esta monografia foi o de, em certa medida, veicular um número maior e mais denso de informações do que é veiculado normalmente pela mídia

sobre a Gripe Suína. Esse processo foi muito interessante para mim e espero que também o seja para as pessoas que vierem a ler este trabalho, pois a minha curiosidade me levou a querer entender o que afinal foi aquele episódio que ocorreu no ano de 2009, entender as causas de todo aquele transtorno público que foi o período de pandemia e espero poder contribuir para que o leitor também consiga compreender melhor o que foi aquele episódio.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, Adriana et al . A gripe de longe e de perto: comparações entre as pandemias de 1918 e 2009. *História Ciência e Saúde - Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 4, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702009000400014&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 8 dez. 2010.

ALVAREZ, M. et. al. Specific recognition of influenza A/H1N1/2009 antibodies in human serum: a simple virus-free ELISA method. *Plos One, United States*, v. 5, n. 4, p. 1-14, apr.2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418957>>. Acesso em: 24 jul. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações. Estratégia nacional de vacinação contra o vírus influenza pandêmico (H1N1) 2009 : 8 de março a 21 de maio de 2009, informe técnico operacional. Brasília, DF: SVS/MS, 2010a. Disponível em: < http://www.conass.org.br/arquivos/file/informetecnico_05_03.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Eletrônico Epidemiológico, Brasília, DF, v. 10, n. 2, mar. 2010a. Disponível em:<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_eletronico_influenza_25_03.pdf>. Acesso em: 8 dez. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Protocolo de vigilância epidemiológica da influenza pandêmica (H1N1)2009: notificação, investigação e monitoramento. Brasília, DF: MS, 2010b. (Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, ESPII). Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_ve_influenza_2010.pdf>. Acesso em: 05 dez. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Coordenação de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratórias e Imunopreveníveis. Nota técnica nº 15/2010/COVER/CGDT/DEVEP/SVS/MS. A Organização Mundial da Saúde (OMS) decreta em 10/08/2010 o início da fase pós-pandêmica do vírus Influenza Pandêmica (H1N1) 2009. Brasília, ago. 2010c. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nt_15_fase_pos_pand_virus_influ_a_10082010.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2010.

CANDEIAS, José Alberto Neves. Laboratório de virologia: manual técnico. São Paulo: Edusp, 1996. (Coleção Acadêmica, 4)

CHAN, Margaret. World now at the start of 2009 influenza pandemic. [S.l.]: WHO, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html>. Acesso em: 26 set. 2010.

CROSBY, Alfred W. The America's forgotten pandemic: the influenza of 1918. 2. ed. Cambridge: University Press, 2003.

DAMACENA NETO, Leandro Carvalho. A “medicina popular” durante a epidemia de gripe espanhola de 1918 no município de São Paulo. *Histórica: revista online do arquivo público de São Paulo*, n. 22, jun. 2007. Disponível em: < <http://www.historica.arquivoestado.sp.gov.br/materias/anteriores/edicao22/materia03/>>. Acesso em: 25 nov. 2010.

DUMAR, A.M. (Ed.). *Swine flu: what you need to know*. [S.l.]: Google Books, [2009]. Disponível em:<http://books.google.com.br/books?id=TbIyvITNrw8C&printsec=frontcover&dq=dumar+swine+flu&hl=pt-br&ei=K1EOTaXQG4XGIQfK-5TRDA&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCkQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false>. Acesso em: 3 nov. 2010.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. 2009 influenza A (H1N1) pandemic. 2009a. Disponível em: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/091231_Influenza_AH1N1_Situation_Report_0900hrs.pdf>. Acesso em: 23 out. 2010.

_____. Pandemic (H1N1) 2009. 2009b. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/090817_Influenza_AH1N1_Situation_Report_1700hrs.pdf>. Acesso em: 5 nov. 2010.

_____. Mortality from influenza: comparing deaths from seasonal and pandemic influenza. 2009c. Disponível em:<http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/H1N1/basic_facts/Pages/mortality_from_influenza.aspx>. Acesso em: 27 out. 2010.

_____. Medidas de proteção individual para reduzir o risco de contrair ou transmitir a gripe humana. 2009d. (Informação de saúde do ECDC). Disponível em: < http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/09_07_personal_protective_measures_ECD C-2009-0001-00-00-ENPT_final.pdf >. Acesso em: 27 out. 2010.

FARHAT, Calil Kairallam (Ed.) et al. *Imunizações: fundamentos e prática*. 4.ed. São Paulo: Atheneu; 2000.

GRECO, Dirceu B.; TUPINAMBÁS, Unai; FONSECA, Marise. Influenza A (H1N1): histórico, estado atual no Brasil e no mundo, perspectivas. *Revista Médica de Minas Gerais, Minas Gerais*, v. 19, n. 2, p.132-139, abr./jun. 2009. Disponível em: <<http://rmmg.medicina.ufmg.br/index.php/rmmg/article/viewDownloadInterstitial/119/101>>. Acesso em: 4 abr. 2010.

MACHADO, Alcyone Artioli. Infecção pelo vírus influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir. *Jornal Brasileiro de Pneumologia, Brasília*, v. 35, n. 5, p. 464-469, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009000500013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 12 nov. 2010.

MACKELLAR, Landis. *Health and global change project: research plan 2006-2007*. [S.l.]: [s.n.], [200?]. Disponível em: < <http://www.iiasa.ac.at/Research/HGC/docs/research-plan.pdf> >. Acesso em: 3 out. 2010.

MELO, Enirtes Caetano Prates. Saúde e doença no Brasil: como analisar os dados epidemiológicos. [S.l.]: Google Books, [200?]. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?id=AXJAny18e1kC&pg=PA91&dq=Melo+epidemiologia&hl=pt-br&ei=0VkOTYiOLMGqlAeYhKzVDA&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=5&ved=0CDUQ6AEwBA#v=onepage&q=Melo%20epidemiologia&f=false>. Acesso em: 24 set. 2010.

MENEGHEL, S.N.; GIGANTE, L.P.; BÉRIA, J.U. Caderno de exercícios de epidemiologia. 2. ed. Canoas: Ulbra, 2006.

MORENS, David M.; TAUBENBERGER, Jeffery K.; FAUCI, Anthony S. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *New England Journal of Medicine*, v. 361, n. 3, p. 225-229, July 2009. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp0904819>>. Acesso em: 13 ago.2010.

MURRAY, Patrick R.; PFALLER, Michael A.; ROSENTHAL, K.S. *Microbiologia Médica*. 5. ed. [S.l.]: Elsevier, 2006.

NEUMANN, Gabriele; NODA, Takeshi; KAWAOKA, Yoshihiro. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*, [S.l.], v. 459, n. 7249, p. 931-939, Jun. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873852/pdf/nihms-181435.pdf>>. Acesso em: 25 out. 2010.

OLIVEIRA, Barbara Cristina E. P. Dias de. Funcionalidade dos componentes estruturais da quimera viral: flavivírus-mixovírus. 2004. 96f. Tese (Doutorado em Ciências – Virologia)- Instituto de Microbiologia Prof. Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2004.

OLIVEIRA, L. S. *Virologia humana*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1994.

POTTER, C. A history of influenza. *Journal of Applied Microbiology*, [S.l.], v. 91, p. 572-579, Oct. 2001. Disponível em: <<http://ddata.over-blog.com/xxxyyy/0/12/23/21/potter-2001.pdf>>. Acesso em: 23 nov. 2010.

RAMBAUT, Andrew et al. The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus. *Nature*, [S.l.], v. 453, n. 7195, p. 615-619, May 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441973/>>. Acesso em: 23 out. 2010.

RIOS-NETO, Eduardo L. G. Pobreza, migrações e pandemias. Belo Horizonte, MG: UFMG/Cedeplar, 2007. 26 p. (Texto para discussão, 301). Disponível em: <<http://www.cedeplar.ufmg.br/pesquisas/td/TD%20301.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2010.

ROMERO CABELLO, Luis. *Microbiología y parasitología humana: bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias*. 3. ed. México: Panamericana, 2007.

SANTOS, Norma Suely de Oliveira; ROMANOS, Maria Teresa Vilella; WIGG, Marcia Dutra. *Introdução à virologia humana*. Rio de Janeiro: Guanabara Koongan, 2002.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE SÃO PAULO. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Coordenadoria de Controle de Doenças. Características dos casos notificados de Influenza A/H1N1. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 43, n.5, p. 900-904, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v43n5/IT-SS.pdf>>. Acesso em: 26 nov. 2010.

SILVA, Vanina Heidy Matos. A saúde do viajante no contexto do turismo: análise e reflexões. 2006. 153 f. Dissertação (Mestrado em Hospitalidade)-Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, 2006. Disponível em:< http://www.anhembi.br/publique/media/dissertacoes_mestrado/vanina.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2010.

SILVEIRA, Anny Jackeline Torres. A medicina e a Influenza espanhola de 1918. Revista Tempo, Rio de Janeiro, n. 19, p. 91-105, 2005. Disponível em: < http://www.historia.uff.br/tempo/artigos_dossie/artg19-7.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2010.

STRAUSS, James H.; STRAUSS, Ellen G. Viruses and human disease. 2.ed. [S.l.]: Elsevier, 2008.

TAUBENBERGER, Jeffery K.; MORENS, David M. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. Emerging infectious diseases, [S.l.], v.12, n. 1, p. 15-22, jan. 2006. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol12no01/pdfs/05-0979.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2010.

TAUBENBERGER, Jeffery K. et al. Initial genetic characterization of the 1918 “Spanish” influenza virus. Science, v. 275, p. 1793-1796, mar. 1997. Disponível em: < <http://www.sciencemag.org/content/275/5307/1793.full.pdf>>. Acesso em: 13 ago. 2010.

WHITE, David O.; FENNER, Frank J. Medical virology. [S.l.]: Elsevier, 1994.

ZIMMER, Shanta M.; BURKE, Donald S. Historical perspective: emergence of influenza A (H1N1) viruses. New England Journal of Medicine, [S.l.], v. 361, n. 3, p. 279-285, july 2009. Disponível em:< <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra0904322>>. Acesso em: 25 mar. 2010.