

Thamires Romano Ribeiro

*Centro Universitário Lusiada
Acadêmica do Curso de Biomedicina*

Luiz Henrique Gagliani

*Centro Universitário Lusiada
Professor Doutor responsável pelo Núcleo
Acadêmico de Estudos e Pesquisas em Saúde
de Pública
biogagliani@globoblog.com*

EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO VÍRUS INFLUENZA A - SUBTIPO H1N1

RESUMO

A gripe influenza é doença infecciosa aguda que tem origem viral e acomete o trato respiratório. A cada inverno atinge mais de 100 milhões de pessoas em quase todo o mundo, causando anualmente a morte de cerca de 20 a 40 mil pessoas. O agente etiológico é o Myxovirus influenzae, ou vírus da gripe. Este subdivide-se nos tipos A, B e C, sendo que apenas os do tipo A e B apresentam relevância clínica em humanos. O vírus influenza apresenta altas taxas de mutação, o que resulta freqüentemente na inserção de novas variantes virais na comunidade, para as quais a população não apresenta imunidade. São poucas as opções disponíveis para o controle da influenza. Dentre essas, a vacinação constitui a forma mais eficaz para o controle da doença e de suas complicações. Em função das mutações que ocorrem naturalmente no vírus influenza, recomenda-se que a vacinação seja realizada anualmente. O diagnóstico laboratorial da infecção do vírus influenza A é fundamental para tratamento e medidas de controle da população, por isso exames inespecíficos não ajudam no desfecho. Atualmente a técnica mais utilizada é o RT-PCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real) utilizada para detectar os tipos de influenza. Portanto, o presente estudo teve como objetivo comparar a situação epidemiológica do mundo e do Brasil desde fase de pandemia no ano de 2009 até os dias de hoje e apresentar os mais recentes diagnósticos laboratoriais para a detecção deste.

Palavras-Chave: Influenza. Epidemiologia. Diagnóstico. Imunização.

ABSTRACT

Avian influenza is an infectious disease that has acute viral origin and the respiratory tract. Every winter reaches over 100 million people in nearly all the world, annually causing the death of about 20 to 40,000 people. The etiological agent is Myxovirus influenzae, or flu virus. This is subdivided into the types A, B and C, and only types A and B have clinical relevance in humans. The influenza virus has high mutation rates, which often results in the insertion of new viral variants in the community, to which the population has no immunity. There are few options available for the control of influenza. Among these, vaccination is the most effective way to control the disease and its complications. Depending on naturally occurring mutations in the influenza virus, it is recommended that vaccination is performed annually. The laboratory diagnosis of influenza A virus infection is critical for treatment and control measures of the population, so nonspecific tests do not help in desfecho. Currently the most used technique is the RT-PCR (polymerase chain reaction in real time) used to detect influenza types. Therefore, this study aimed to compare the epidemiological situation in the world and Brazil since pandemic phase in 2009 until the present day and present the latest laboratory diagnostics to detect this.

Keywords: Influenza. Epidemiology. Diagnosis. immunization.

INTRODUÇÃO

O vírus Influenza A é uma doença respiratória causada por vírus influenza tipo A H1N1, um novo subtipo viral. Este é transmitido de pessoa por pessoa, através da tosse, espirro ou ainda contato com pessoas já infectadas. Os principais sintomas apresentados são calafrios, tosse seca, febre (38-40°C, nas crianças pode chegar aos 41°C), vômitos, dores abdominais, secreção nasal, espirros, fraqueza e os principais grupos de risco são os indivíduos com idades superiores a 65 anos e indivíduos com problemas respiratórios, cardíacos e renais, diabetes e anemia (MINISTÉRIO DA SAÚDE).

O agente etiológico da gripe, também chamado vírus influenza, é o Myxovírus influenza. "São partículas que possuem um invólucro lipoprotéico com três tipos antigênicos conhecidos - A, B e C" (CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA).

Com a chegada do inverno no hemisfério Sul, aumenta-se o número de casos de infecção por este novo vírus. A partir deste fenômeno, as chances de recombinação genética deste novo vírus aumentam, levando ao surgimento de novas ondas epidêmicas e eventual alteração de sua virulência (MINISTÉRIO DA SAÚDE).

O vírus influenza do tipo A, é subclassificado por duas proteínas de superfície, a Hemaglutinina (H) e Neuraminidase (N), que podem sofrer mutações, resultando em epidemias entre populações com pouca ou nenhuma resistência ao vírus modificado e está presente em diversas espécies animais (aves, suínos, cavalos, focas e baleias), além do ser humano. O tipo B é responsável por epidemias regionais, sendo exclusivamente humano. E o tipo C apresenta circulação endêmica pouco aparente, associa-se a casos isolados ou pequenos surtos (NETO et al., 2003).

A situação epidemiológica atual, no Brasil e no mundo, caracteriza-se por uma pandemia com predominância de casos de baixa letalidade e clinicamente leves. O Brasil foi classificado como, "em transição", ou seja, ainda sem evidências de transmissão comunitária (OMS). Inicialmente este vírus foi detectado nos Estados Unidos da América (EUA), a seguir no México e Canadá em abril de 2009.

HISTÓRICO

Segundo o Ministério da Saúde, as primeiras suspeitas de infecção pelo vírus Influenza ocorreram por volta do século V a.C. por Hipócrates, que ficou conhecido como pai da medicina, este relatou casos de uma doença respiratória que matava muitas pessoas em somente uma semana e depois desaparecia.

A primeira epidemia de gripe ocorreu em 1889 e morreram por volta de 300 mil pessoas, principalmente idosos, em decorrência de complicações, como pneumonia bacteriana secundária (Figura 1).

Figura 1 - Enfermaria com gripados em Luxemburgo NMHM/US.



Fonte: MUNDO VESTIBULAR, 2010.

A gripe espanhola, como ficou conhecida devido ao grande número de mortos na Espanha, apareceu em dois períodos diferentes durante o ano de 1918. O primeiro ocorreu em fevereiro, esta era bastante contagiosa, porém uma doença mais branda, não ultrapassando mais que três dias de febre e mal-estar. Já a segunda ocorreu em agosto, e tornou-se mortal. Enquanto o primeiro período de gripe atingiu principalmente os Estados Unidos e a Europa, o segundo devastou grande parte do mundo, atingindo também nas populações da Índia, Sudeste Asiático, Japão, China e Américas Central e do Sul (Figura 2) (PINHO et al., 2009).

Figura 2 - Fotografia tirada em 1918, mostrando vítimas da Gripe Espanhola.



Fonte: MUNDO VESTIBULAR, 2010.

Logo chegou ao Brasil, mais exatamente no final de setembro de 1918. Os marinheiros que prestavam serviço militar em Dakar, na costa atlântica da África, desembarcaram doentes no porto de Recife. Após quase duas semanas, surgiram casos de gripe em outras cidades do Nordeste, em São Paulo e no Rio de Janeiro, que era então a capital do país (Figura 3). Cerca de 35.240 pessoas morreram, ou seja, mais de 65% das pessoas foram infectadas. (MUNDO VESTIBULAR, 2010.).

Figura 3 - Morto pela gripe. Rio de Janeiro. Clube de Engenharia.



Fonte: MUNDO VESTIBULAR, 2010.

Dentre o período de 1957-1958, as primeiras vítimas foram infectadas pelo vírus H2N2 na China, onde teve seu primeiro isolamento, ficando conhecido assim como Gripe Asiática. Em menos de dois meses, a doença se espalhou por Hong Kong, Singapura, Índia e todo o Oriente. Seguido por África, Europa e, por último, Estados Unidos, onde causou aproximadamente 70 mil mortes (MINISTÉRIO DE SAÚDE).

Segundo a OMS, em dez meses, o vírus se espalhou por todas as partes do mundo devido à facilidade das viagens aéreas e à sua variação antigênica. Cerca de dois milhões de pessoas morreram e esta gripe pode ter contaminado até 80% da população mundial. Nos anos de 1977-1978, ocorreu a chamada "Gripe Russa", que afetou principalmente crianças e adolescentes.

Já no de 2003, um surto da gripe aviária na Ásia levou o sacrifício de milhões de aves. De lá pra cá a doença atingiu 121 pessoas e matou 62 apenas neste continente. Esta pandemia atingiu mais de 50 % de crianças com idade escolar em todo o mundo, porém não foi responsável pelas altas taxas de mortalidade. E por fim no ano de 2009 houve a mais recente pandemia através da recombinação genética do vírus, iniciada no México. (LAVER; GARMAN, 2002)

GRIPE AVIÁRIA

A gripe aviária é uma doença causada por uma variedade do vírus (H5N1), um tipo de vírus influenza que também é responsável pela gripe comum, porém o H5N1 é encontrado principalmente em aves, mas também podem afetar outros tipos de mamíferos (ANVISA, 2009).

A gripe das aves foi identificada pela primeira vez nos últimos anos do século XIX, na região da Lombardia (Itália). Mas, somente em 1955 que foi analisada e descrita como uma enfermidade provocada pelo vírus da família Influenza A. Nas cidades da Turquia, Romênia e Inglaterra, também foram detectados casos da gripe aviária, porém somente foi encontrado em aves (SUA PESQUISA, 2009).

Em 1961, o subtipo H5N1 foi isolado pela primeira vez em estorninhos, na África do Sul. Só se sabia da ocorrência do vírus Influenza A H5N1 em diferentes espécies de aves (por isso o nome de "gripe das aves"), incluindo galinhas, patos e gansos, sabendo-se ainda que a maior parte das galinhas infectadas morriam em pouco tempo, e que patos e gansos eram os principais reservatórios do vírus. Já em Maio de 1997, o vírus Influenza AH5N1 foi isolado pela primeira vez em humanos, numa criança que morava em Hong Kong. E em 2006 foram comprovados na Alemanha a morte de gatos infectados pelo vírus (SUA PESQUISA, 2009).

Aves aquáticas são hospedeiras naturais deste tipo de vírus, porém não apresentam sintomas. As principais formas de contágio em seres humanos são através do contato direto com secreções de aves infectadas pelo H5N1, ar, água, comidas e roupas contaminadas. E os principais sintomas apresentados pela gripe aviária são febre alta, dores musculares, problemas respiratórios e ressecamento da garganta. As pesquisas ainda não resultaram em um medicamento capaz de curar esta enfermidade, porém alguns remédios podem diminuir a intensidade da doença e evitar contágios (KALLÁS, 2009).

GRIPE SUÍNA

O vírus da gripe suína clássica, uma gripe de tipo A do vírus H1N1, causa uma doença respiratória altamente contagiosa entre os suínos, sem provocar, contudo grande mortalidade. Normalmente não afeta humanos, no entanto, existem casos isolados de contágio, confirmados laboratorialmente em determinados grupos de risco (GRIPE SUÍNA, 2009).

Este foi isolado primeiramente de um porco em 1930. O foco deste vírus foi detectado na primeira parte do México, incluindo a Cidade do México, em março de 2009. Do México, a gripe suína entrou em muitas partes do mundo. A transmissão pode ocorrer em pessoas com contato direto e constante com estes animais, como agricultores e outros profissionais da área. Já a transmissão entre pessoas e suínos pode ocorrer de forma direta ou indireta, através das secreções respiratórias ou ao inalar partículas infectadas (GRIPE SUÍNA, 2009).

O vírus nem sempre causa gripe em humanos, e muitas vezes o único sinal de infecção é a presença de anticorpos no sangue, detectáveis apenas por testes laboratoriais. Quando a transmissão resulta em gripe num ser humano, é designada gripe suína zoonótica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Os sintomas mais comuns da gripe suína são: falta de apetite, tosse, febre, podendo aparecer também, náuseas, diarreia e vômitos. Em crianças alguns dos sintomas podem incluir a gripe comum como irritabilidade, alteração na cor da pele, a falta de vontade de beber líquidos, problemas respiratórios, respiração acelerada ou respirações curtas e dificuldade despertar durante cochilos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

GRIPE HUMANA

A gripe sazonal é causada por estirpes de vírus Influenza que são se ligam às mucosas do aparelho respiratório humano. É uma infecção comum que normalmente ocorre durante o outono e inverno. A infecção pelo vírus Influenza não confere imunidade permanente, ao contrario de outras doenças infecciosas, como o sarampo. A imunidade conferida pela infecção tem uma curta duração, devido às alterações antigênicas frequentes que este vírus sofre (SHIFTS; DRIFTS, 2003). Por serem altamente transmissíveis e mutáveis, e ter facilidade de grande disseminação entre os continentes o vírus da influenza A, pode causar surtos, epidemias e mesmo pandemias com elevada morbidade e mortalidade (EITAN, 2009).

A gripe pode causar febre alta, fraqueza, dores pelo corpo, tosse, mal estar, comprometimento maior do estado geral e pode ter um curso de até duas semanas, além de apresentar complicações mais frequentes e mais im-

portantes que as observadas com o resfriado, sendo a pneumonia a mais comum delas. Por isso, o número de hospitalizações em crianças e idosos é bem mais elevado do que em adultos (SBP, 2010).

VIRUS INFLUENZA A – H1N1

CLASSIFICAÇÃO

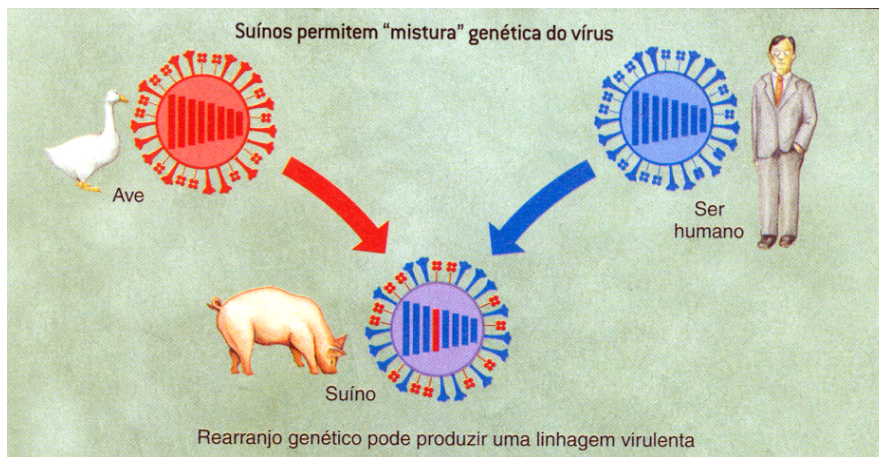
O agente etiológico da gripe é o Myxovirus influenzae, também conhecido como vírus influenza. Existem dois tipos de projeções: espículas de hemaglutinina (H) e espículas de neuraminidase (N) (TORTORA, 2003). São através de variações nessas espículas que o vírus faz combinações em variadas espécies de hospedeiros (Figura 4).

A Hemaglutinina (HA) pode fazer com que as partículas virais se liguem a células suscetíveis, constituindo então o principal antígeno contra o qual são dirigidos os anticorpos neutralizantes. A variabilidade é o principal fator responsável pela contínua evolução de novas cepas e subsequentes epidemias de influenza. (Brooks, 1998). A antigenicidade da Neuraminidase (NA) é importante para determinar o subtipo do vírus da influenza (BROOKS, 1998), esta que por sua vez ajuda o vírus a se separar das demais células infectadas à medida que o vírus sai após a reprodução intracelular (TORTORA, 2003).

Os antígenos H e N de um vírus tem grande importância prática, pois através dos anticorpos, esses antígenos podem prevenir a aderência do vírus as células do hospedeiro e após a recuperação da Influenza, conferirão um grau de imunidade natural à população. Entretanto, os anticorpos que são formados através de uma população hospedeira contra um subtipo antigênico do vírus da Influenza A, por exemplo, A (H2N2), cepa que causou a gripe asiática humana e A Influenza (H3N2) cepa da gripe Hong Kong não protege contra outros subtipos como o vírus de Influenza A, como o (H1N1), ou qualquer outra mutação deste vírus tipo A (ANA C. BARBOSA, 2009).

Foi descoberto recentemente por pesquisadores japoneses que dos oito tipos de ácido ribonucleico (RNA) que compõem o material genético do vírus, seis realmente vieram de vírus que infectavam porcos na América do Norte. Os outros dois vieram de vírus que infectavam porcos na Europa e na Ásia (ESTADÃO ONLINE, 2009).

Figura 4 - RECOMBINAÇÃO GENÉTICA. Vírus humanos X Vírus animais.

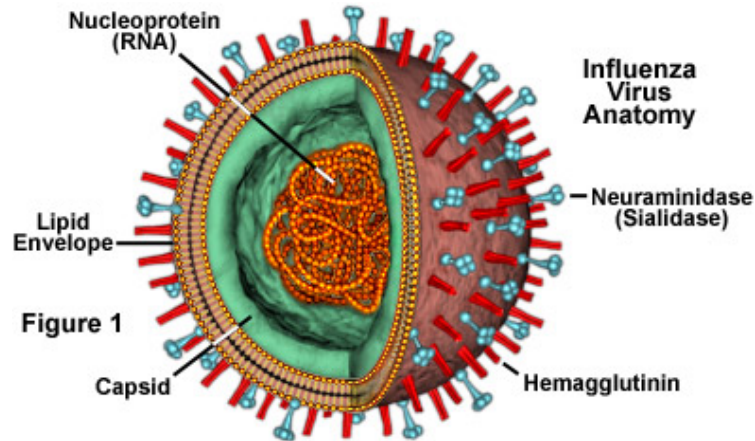


Fonte: VRANJAC, A, 2011.

ESTRUTURA VIRAL

O vírus Influenza é um RNA vírus e está subdividido nos tipos A, B e C, de acordo com suas antigenicidades. A sua classificação baseia-se no antígeno interno nucleoproteico. Externamente, apresenta um envoltório lipídico, chamados de Hemaglutinina (HA) e Neuraminidase (NA) (Figura 5) (NETO et al., 2003).

Figura 5 - Esquema representativo da estrutura do vírus Influenza. Adaptado do Goldsby et al.; Kubby Immunology, 2000.



Fonte: VÍRUS GRIPE, 2009.

Entretanto, existem quinze tipos de hemaglutininas e nove tipos de neuraminidase, mas as pandemias em humanos só ocorreram com H1, H2 e H3 e com N1 e N2. Porém, há outros tipos virais que não causam pandemias, como o H5N1. Atualmente, os principais tipos circulantes de influenza A são H3N1 e H1N1 (PASSOS, 2009).

O vírus circulante associado com o risco de pandemia global é uma variante do vírus A/H1N1, mais conhecido como vírus da gripe suína. A maioria dos genes do H1N1, incluindo o gene hemaglutinina (HA), é similar à seqüência dos vírus suínos previamente circulantes. Entretanto, os genes que codificam neuraminidase e Matriz (MA) são similares aos de influenza suína circulantes na Europa e na Ásia (TORTORA, 2003).

Já o vírus influenza A H1N1 com combinações triplas com genes de vírus influenza humano, de suínos e de aves norte-americanas, circulam nos EUA desde 1999, causando alguns casos de doença em humanos (VASCONCELOS, 2003).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFLUENZA HUMANA

As manifestações da influenza humana se dão por meio de surtos, epidemias e pandemias periódicas, atingindo de forma diferenciada os grupos populacionais. Todavia, o conhecimento epidemiológico e as tecnologias disponíveis para a vigilância, prevenção e controle desta doença têm permitido, nos últimos anos, a organização de respostas para limitar sua disseminação na população, particularmente em alguns grupos de risco para as complicações e óbitos pela doença (CENTRO VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2011).

Hoje em dia com os modernos meios de transporte, a propagação do vírus da influenza tornou-se muito mais rápida. O mesmo vírus pode circular ao mesmo tempo em várias partes do mundo, causando epidemias quase que simultâneas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2011).

Tanto a morbidade quanto a mortalidade, devido à influenza e suas complicações, podem variar ano a ano, dependendo de fatores, como as cepas circulantes, o grau de imunidade da população geral e da população mais suscetível (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

SITUAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS DA INFLUENZA A/H1N1 NO MUNDO

Segundo dados da OMS, até o dia 28 de julho de 2009, 114 países tiveram casos confirmados de influenza A/H1N1, sendo 71.320 confirmados, 320 óbitos e letalidade de 0,46%. Atualmente, os países que tiveram mais casos confirmados são: Estados Unidos, México, Canadá, Chile, Reino Unido, Austrália, Argentina e China. Óbitos puderam ser registrados no México, EUA, Canadá, Costa Rica, Chile, República Dominicana, Colômbia, Guatemala, Argentina, Austrália, Reino Unido, Filipinas, Honduras e Brasil (Figura 6).

As maiorias dos casos que foram confirmados tiveram um quadro clínico leve ou moderado e com favoráveis respostas ao tratamento. Porém houve evidências de casos mais graves em pessoas com história prévia de doenças crônicas. Entretanto, houve uma maior frequência de óbitos entre os adultos jovens previamente hígidos (CVE).

Conforme as atualizações do centro de vigilância epidemiológica realizadas em junho de 2011, a atividade do vírus influenza encontra-se baixa em nível global. Em alguns países da zona temperada do hemisfério norte, por exemplo, os EUA e Canadá, a sazonalidade da influenza terminou e a transmissão viral é muito baixa, sem nenhum registro de transmissão ativa. Nos países da zona tropical, a atividade viral da influenza ainda é muito pequena, porém foram notificadas algumas transmissões localizadas. Já nas áreas tropicais da América do Sul, houve um incremento nos registros de doenças respiratórias relacionadas ao vírus respiratório sincial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

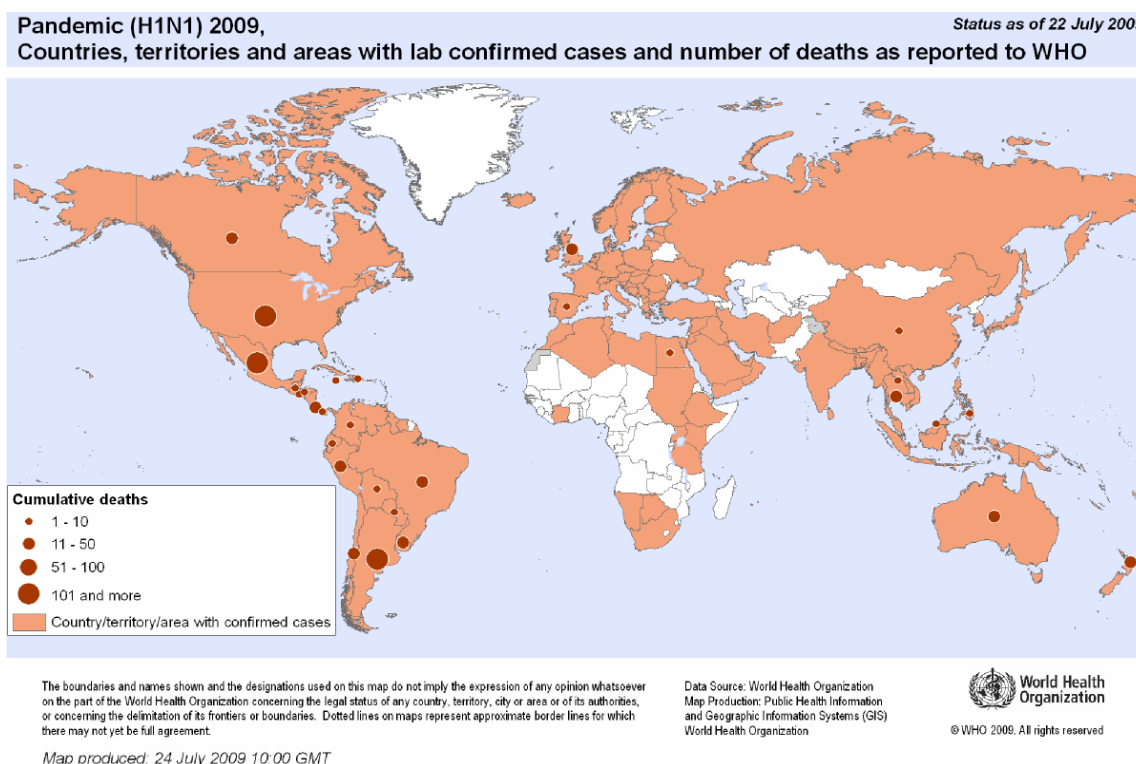
Nos países da zona temperada do hemisfério sul, a atividade do vírus Influenza permanece baixa. Entretanto, na África do Sul, houve aumento na identificação dos vírus influenza entre as semanas epidemiológicas (SE) 17 e 22 (final de abril e começo de junho de 2011), coincidindo com a sazonalidade da região, identificando-se principalmente influenza A (H1N1) 2009 e, em menor número, influenza A (H3N2) (Tabela 1) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2011).

Tabela 1 - Distribuição de casos e óbitos de Influenza A (H1N1) 2009 Pandêmica, por região no mundo. Até 11 de outubro de 2009 (atualização nº 70) 9.232 casos.

REGIÕES - MUNDO	CASOS	ÓBITOS
América	153.697	13.406
Pacífico Ocidental	118.702	432
Europa	61.000	207
Sudeste Asiático	39.522	530
Mediterrâneo Oriental	13.855	90
África	12.456	70
Total	399.232	4.735

Fonte: WHO, 2009.

Figura 6 - Casos Humanos confirmados desde 2003 ate 24 de setembro de 2009 (ano da ultima atualização da OMS).

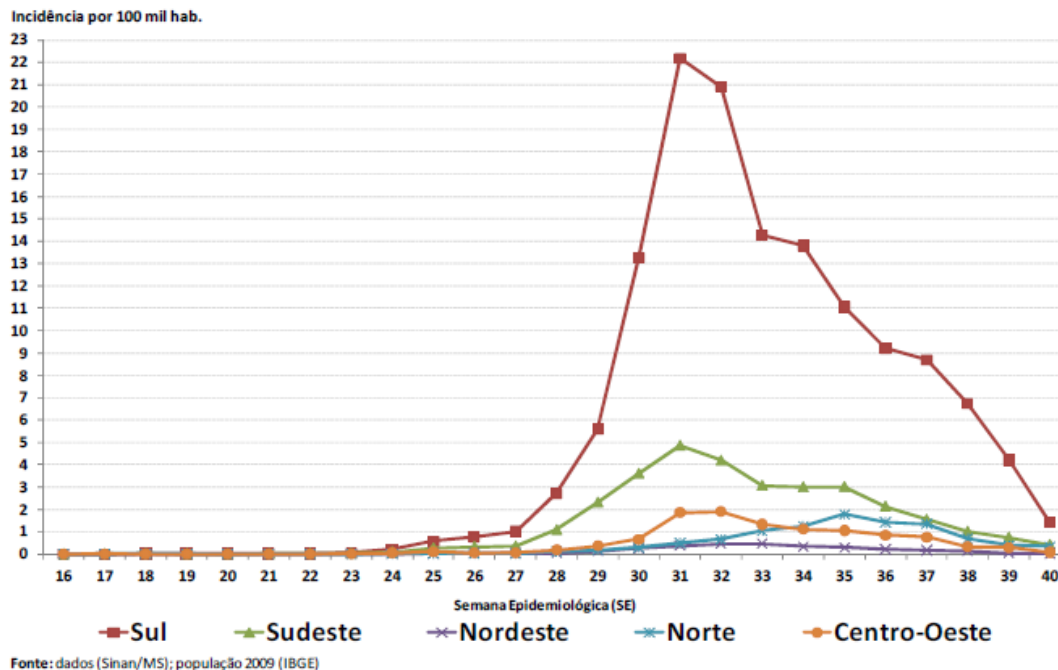


Fonte: WHO, 2009.

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA INFLUENZA A/H1N1 NO BRASIL

Até a 40a semana foram registrados 68.806 casos de SRAG em todas as regiões do Brasil. O período de maior incidência no Brasil foi a 31a semana, refletindo o padrão observado nas regiões Sul e Sudeste, as mais afetadas, seguido das regiões Centro-Oeste, Nordeste (SE 32) e Norte (SE 35) (Gráfico 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Gráfico 1 - Incidência de SRAG por região geográfica e semana epidemiológica de início dos sintomas ate SE 40. Brasil, 2009.



Fonte: dados (Sinan/MS); população 2009 (IBGE)

Fonte: SINAN WEB, 2009.

No Brasil, em comparação com a semana epidemiológica com o maior número de notificações, a 40a semana apresentou redução de 92% (822/10.618). Este padrão também foi observado na análise por região geográfica, com redução de 96% (11/265) no Centro-Oeste; 94% (390/6.146) na Sul; 92% (21/253) na Nordeste; 91% (346/3.936) na Sudeste e 80% (54/273) na Norte (VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2011).

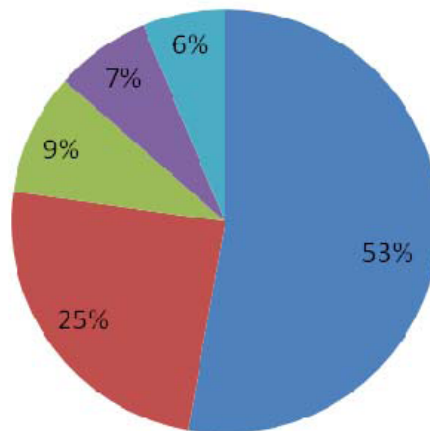
Até a 40a semana foram confirmados 18.973 casos de influenza laboratorialmente, sendo 91% (17.219/18.973) pela influenza pandêmica (H1N1) 2009 e 9% (1.754/18.973) pela influenza sazonal. No Brasil, a taxa de incidência foi de 36 casos para cada 100 mil habitantes. No entanto, observou-se que a pandemia afetou com maior intensidade as regiões Sul e Sudeste, 137/100.000 habitantes e 32/100.000 habitantes, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Em 2011, entre as 01 e 14 semanas, foram notificados 310 casos suspeitos de SRAG (síndrome respiratória aguda generalizada), sem nenhuma confirmação para influenza pandêmica H1N1, segundo o Grupo Técnico de Influenza da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (GT-Influenza/SVS/MS).

Porém neste ano, segundo os dados disponíveis no Sistema de Notificação da Vigilância Sentinela de Influenza Nacional (Sivep- Gripe/SVS/MS), dentre as 3.128 amostras clínicas coletadas até a 22a semana de 2011, foram identificados 703 (22%) vírus respiratórios. Destes, 371 (54%) resultaram positivos para o Vírus Respiratório Sincicial (VRS); 172 (24%) para o vírus Influenza A; 65 (9%) Influenza B; 51 (7%) Adenovírus e 44 (6%) Parainfluenza 1+2+3 (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Distribuição do percentual de vírus respiratórios identificados em amostras clínicas das Unidades Sentinelas de Influenza, Brasil, 2011.

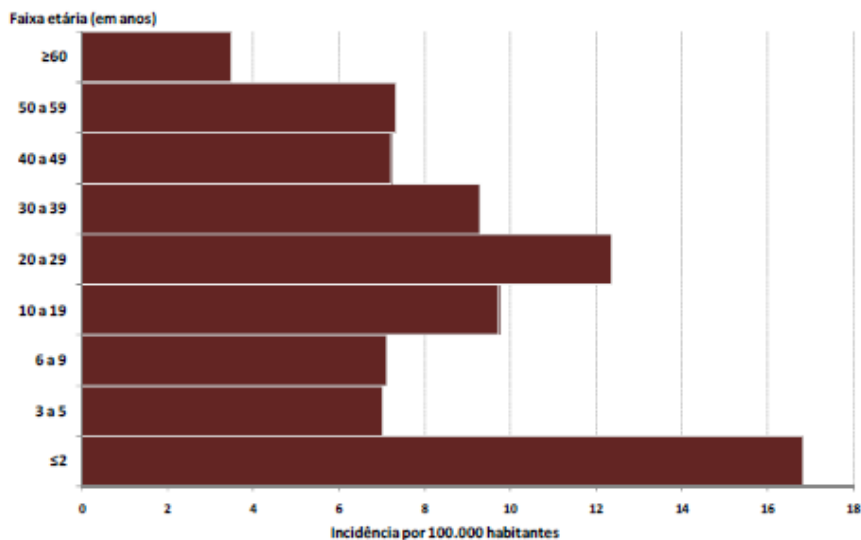
■ VRS ■ Influenza A ■ Influenza B ■ Adenovírus ■ Parainfluenza 1+2+3



Fonte: SIVEP-GRIPE/SVSMS, ATÉ 22/09/11.

A incidência de casos confirmados de influenza pandêmica no Brasil é de 9/100.000 habitantes e as faixas etárias com maiores incidências são os menores de dois anos e os de 20 a 29 anos - taxas de 17 e 12 por 100 mil habitantes, respectivamente (Gráfico 3) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Gráfico 3 - Incidência de Influenza Pandêmica (H1N1) em 2009, por faixa etária. Brasil, SE 40/2009.

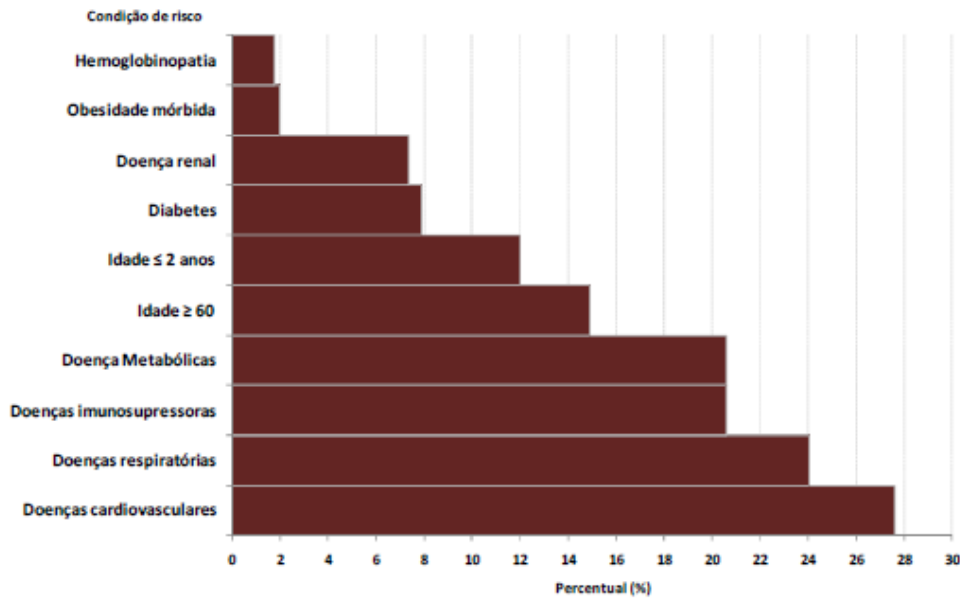


Fonte: SINAN WEB, 2009.

Perfil dos casos que evoluíram para óbito

Entre os 17.219 casos confirmados de influenza pandêmica, 1.368 (8%) evoluíram para óbito. Do total de óbitos confirmados por influenza pandêmica, 41% (558/1.368) apresentaram pelo menos uma comorbidade. Entre elas, as doenças crônicas respiratórias foram as mais frequentes em 27,6% (154/558) (Gráfico 8). No entanto, deve-se considerar que estas enfermidades podem coexistir e em algumas situações estão associadas (Gráfico 4) (VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2011).

Gráfico 4 - Proporção de condições de risco para complicação entre óbitos por influenza pandêmica. Brasil, SE 40/2009.



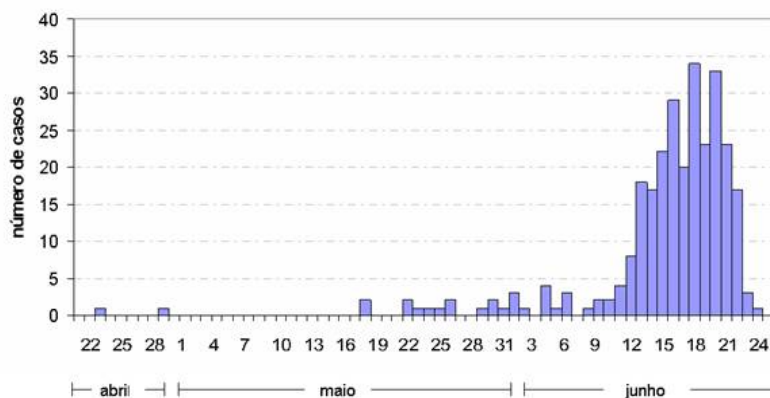
Fonte: Sinan/MS

Fonte: SINAN WEB, 2009.

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA INFLUENZA A/H1N1 NO ESTADO DE SÃO PAULO

Segundo dados do Sinan Web, do total de 764 notificações, 291 (38,1%) foram casos descartados, 284 (37,2%) confirmados, 145 (19%) suspeitos e 44 (5,8%) com influenza sazonal (Gráfico 5) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Gráfico 5 - Distribuição dos casos confirmados de influenza A/H1N1. Estado de São Paulo, abril a junho de 2009.



Fonte: SINAN WEB, 2010.

A distribuição dos casos confirmados ocorreu, predominantemente, em São Paulo, com 198 (69,71%) dos casos, seguido por Campinas (9, 3,16%), Bauru, Guarulhos e Taubaté (6,2, 11%) Os demais municípios apresentaram entre 5 (1,76%) e 1 (0,35%) casos confirmados: São Bernardo do Campo, Vinhedo, Franco da Rocha, Ribeirão Preto, São José dos Campos, Jundiaí, Sorocaba, Taboão da Serra, Bragança Paulista, Jacareí, Mococa, Mogi das Cruzes, Osasco, São Caetano do Sul e Valinhos (SINAN WEB, 2009).

Entre os 284 casos confirmados, 149 (52,5%) referem-se ao gênero masculino e 135 (47,5%) ao feminino (Tabela 4), com mediana de idade de 26,16 anos, variando entre 0 e 65 anos. A faixa etária de predominância dos casos concentrou-se na de 20 a 29 anos (Tabela 5) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Tabela 4 - Distribuição dos óbitos, confirmados para Influenza A (H1N1), segundo gênero, notificados no Sinan Web, Estado de São Paulo, até 26/01/2011.

GÊNERO	NÚMERO	PORCENTAGEM
Feminino	09	60,0
Masculino	06	40,0
Total	15	100,0

Fonte: SINAN WEB, 2009.

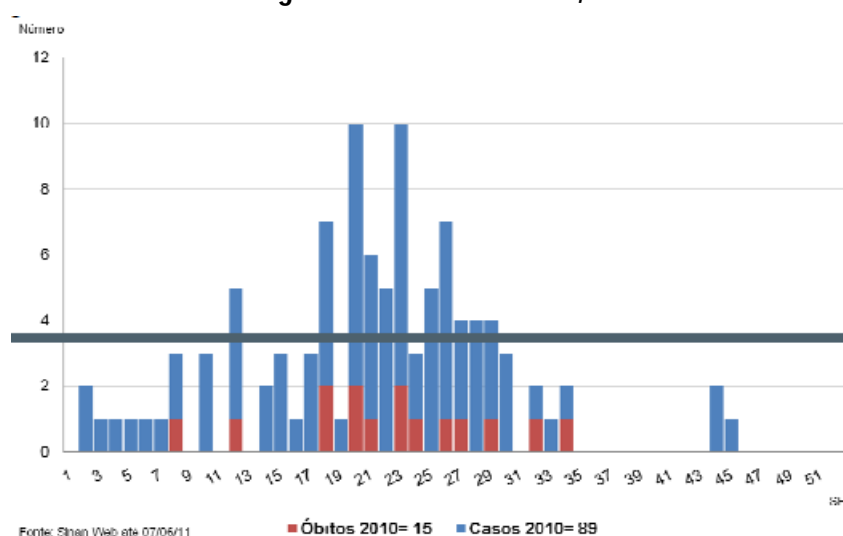
Tabela 5 - Distribuição da faixa etária dos 284 casos confirmados de influenza A/H1N1. Estado de São Paulo, abril a junho de 2009.

FAIXA ETÁRIA	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAGEM
Menores de 1 ano	09	3,16
01 a 04 anos	05	1,76
05 a 09 anos	16	5,60
10 a 14 anos	41	14,50
15 a 19 anos	13	4,57
20 a 29 anos	97	34,15
30 a 39 anos	50	17,59
40 a 49 anos	32	11,26
Maiores de 50 anos	21	7,39
Total	284	100,0

Fonte: SINAN WEB, 2009.

Em 2010, foram confirmados para a influenza pandêmica A (H1N1) 2009 cerca de 90 casos e 15 óbitos de pacientes com diagnóstico de SRAG, sendo um óbito em gestante no segundo trimestre gestacional (Gráfico 6) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Gráfico 6 - Distribuição dos casos confirmados e óbitos de influenza pandêmica H1N1 2009, por semana epidemiológica. Estado de São Paulo, 2010.



Fonte: SINAN WEB, 2011.

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA INFLUENZA A/H1N1 NA CIDADE DE SANTOS, SÃO PAULO.

No período de pandemia, até o mês de Setembro de 2009 foram registrados 36 casos da gripe A na cidade de Santos-SP. Dos casos notificados, 10 foram analisados pelo Serviço de autópsia no HGA, Santos-SP (CARVALHO, 2010).

Segundo a pesquisa realizada no Hospital Guilherme Álvaro de Julho a Setembro de 2009, houve distribuição igualitária de casos no que se refere ao gênero. Em relação à idade, houve uma variação, podendo ser observado casos em crianças de três meses de idade até adultos por volta de 41 anos (Tabela 6). Também foram notificados dois casos em gestantes. (CARVALHO, 2010).

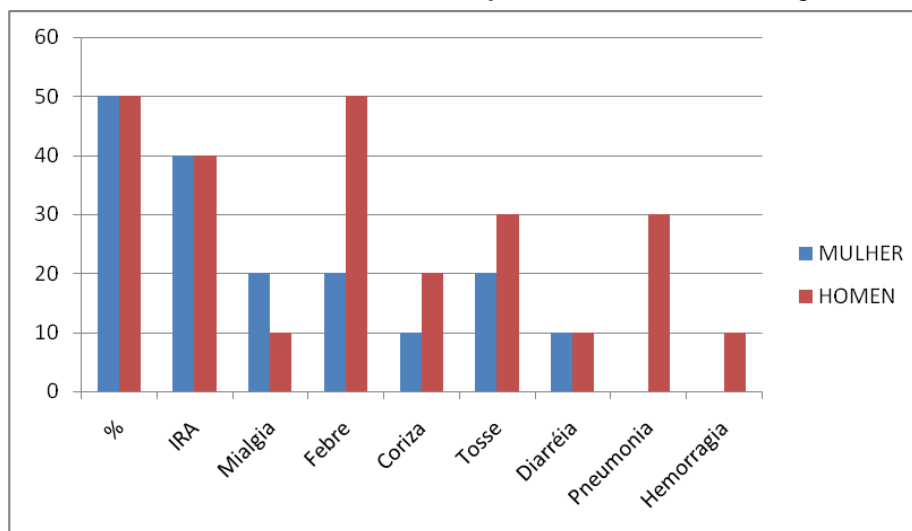
Tabela 6 - Distribuição dos casos confirmados para Influenza A (H1N1), segundo faixa etária.

FAIXA ETÁRIA	NÚMERO DE CASOS
Menores de 1 ano	01
1 a 4 anos	00
5 a 10 anos	02
11 a 15 anos	00
16 a 20 anos	01
21 a 29 anos	02
Acima de 30 anos	03

Fonte: CARVALHO, L. V. modificado.

Algumas co-morbidades, como doenças respiratórias e imunossupressão adquirida, estavam presentes em seis dos casos confirmados, além das características clínicas como febre, tosse e desconforto respiratório grave (Gráfico 7) (CARVALHO, 2010).

Gráfico 7 - Distribuição dos casos confirmados para Influenza A (H1N1), segundo sintomas.



Fonte: CARVALHO, L. V. MODIFICADO, 2010.

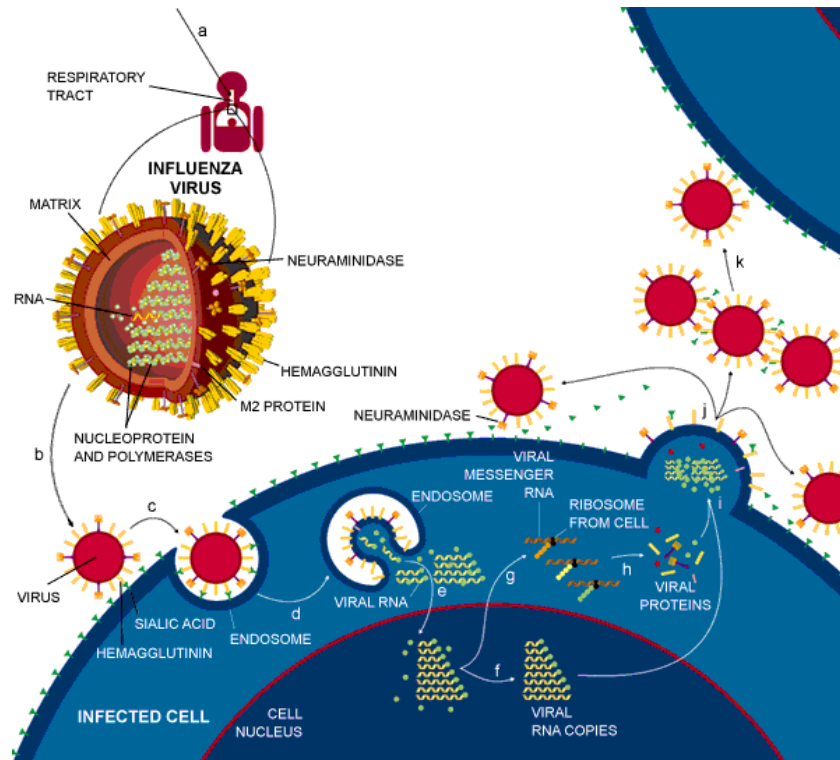
CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DA INFLUENZA HUMANA

Algumas glicoproteínas do vírus influenza são essenciais para seu potencial patogênico, como a Hemaglutinina e Neuraminidase. Quando o vírus se fixa aos receptores mucoproteicos que contem resíduos terminais de ácido siálico do epitélio respiratório, dá-se início a infecção (NEUMANN et al, 2009).

O vírus consegue entrar nas células hospedeiras através da Hemaglutinina, que interage com estes resíduos de ácido siálico, entrando nas células e causando um processo denominado endocitose, que é mediada por receptores. Após entrar dentro destas células, o vírus inicia seu processo de replicação, onde o RNA viral é copiado através da enzima RNA polimerase viral, em RNAm. Os RNAm são transportados para o citoplasma e os ribossomos do retículo endoplasmático da célula hospedeira, produzem as proteínas codificadas (HA e NA). E é através da Neuraminidase que as partículas de vírus produzidas das células do hospedeiro saem (NETO et al, 2003).

A difusão dos vírus nas células provoca uma resposta inflamatória, levando a produção de citocinas, podendo ocasionar necrose do epitélio ciliado do trato respiratório. Isto leva ao surgimento dos sintomas usuais da síndrome respiratória aguda (Figura 7) (PEQUITTO, D, 2009)

Figura 7 - Esquema da transmissão e infecção do vírus da gripe.



Fonte: INFO GRIPE, 2010.

SINAIS E SINTOMAS

Enquanto o vírus se movimenta pelo trato respiratório e vai para a corrente sanguínea, os primeiros sintomas começam a surgir. O processo de replicação continua por alguns dias, até que o sistema imunológico do corpo começa a atacar o vírus. Ao detectar o vírus, o nosso sistema imunitário inicia um processo de defesa que vai sendo apurado enquanto atua. Este processo de defesa está associado aos sintomas da doença e, de um modo geral, resulta na eliminação do vírus em cerca de uma semana (NETO et al, 2003).

O período de incubação da doença é de 1 a 4 dias e os sintomas mais comuns são febre (38°C), dor de cabeça, calafrios, cansaço, tosse, mas principalmente a insuficiência respiratória. Alguns sintomas da gripe suína podem ser confundidos com o da gripe sazonal, porém alguns com mais ou menos intensidade (Tabela 7) (MINISTÉRIO DA SAÚDE).

Tabela 7 - Comparação dos sintomas da gripe comum e gripe suína.

SINTOMAS	GRIFE COMUM	GRIFE SUINA
Febre	Não chega a 39 °C	Início súbito com 39°C
Dor de cabeça	De menos intensidade	Intensa
Calafrios	Esporádico	Frequente
Cansaço	Moderado	Extremo
Dor de garganta	Acentuada	Leve
Tosse	Menos intensa	Seca e contínua
Catarro	Forte com congestão nasal	Pouco comum
Dores musculares	Moderado	Intenso
Ardor nos olhos	Leve	Intenso

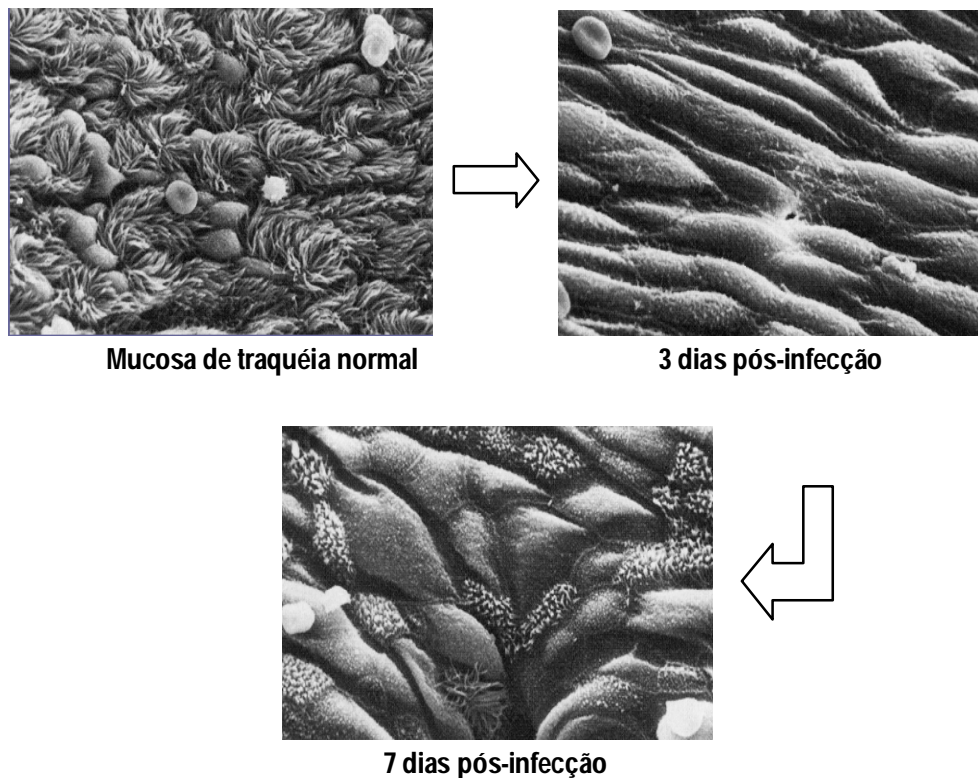
Fonte: SINAN WEB, 2009.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Durante a gripe influenza A, algumas lesões primárias ao nível do epitélio ciliado das vias respiratórias podem aparecer porem não atingem a camada basal. O dano epitelial é mais grave quando acomete a porção media e superior do trato respiratório, principalmente a traqueia (VERONESI, 1991).

No início da infecção as células ciliadas necróticas descamam deixando a camada celular basal intacta. Por volta do 4º ou 5º dia de doença, inicia-se a regeneração do epitélio que se completa em cerca de 20 dias, sem lesão residual (Figura 8) (VERONESI, 1991).

Figura 8 - Microscopia da lesão e regeneração no trato respiratório, traquéia.



Fonte: LYCKE, ERIK AND NORBY, ERLING, 1983.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus influenza A é fundamental para tratamento e medidas de controle da população, por isso exames inespecíficos não ajudam no desfecho do diagnóstico. As amostras para realização do exame devem ser coletadas preferencialmente no início do quadro, já que a fase de maior transmissibilidade desta doença acontece entre um dia antes do início dos sintomas até o sétimo dia de evolução. As amostras que devem ser coletadas são: sangue, aspirado nasofaríngeo, aspirado nasal e/ou aspirado traqueal (pacientes incubados) e os testes a serem realizados podem ser a imunofluorescência indireta, PCR-RT e cultura viral, dentre outros. (MINISTÉRIO DA SAÚDE).

RT-PCR (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE EM TEMPO REAL)

Segundo a OMS para uma detecção qualitativa do vírus influenza A (H1N1) é utilizado a RT-PCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real), esta técnica diagnóstica as influências A, B, H1, H3 e os sorotipos aviários, H5, porém o vírus influenza A deve ser positivo para influenza A e negativo para H1 e H3 e sua sensibilidade chega a 99,3% para a detecção do vírus influenza A (H1N1) em secreção nasofaríngea. Atualmente é a principal técnica que confirma o diagnóstico de influenza A (H1N1) (VERONESI, 2009)

Para a investigação da epidemiologia molecular do vírus, é essencial o sequenciamento genômico, que é feito através de três pares de primers recomendados pelo CDC para identificar influenza A (H1N1), um dos primers é universal para influenza A (qualquer influenza A), outro para influenza suína A e um terceiro para suína H1 (REBELLO, 2009). Este sequenciamento tem impacto tanto no conhecimento do padrão genético viral durante a evolução da pandemia quanto nas variações ao longo do tempo, o que também pode ajudar na produção de vacinas e na avaliação de resposta aos antivirais.

OUTROS MÉTODOS

Existem outros métodos para a detecção do vírus, porém estes não vem sendo muito utilizados, como a imunofluorescência indireta, que é realizada no nível estadual, através de um painel de anticorpos monoclonais que permite a detecção de vírus influenza tipos A e B, para influenza tipos 1, 2 e 3. É um teste considerado relativamente rápido, podendo obter o resultado poucas horas após a coleta do material clínico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

A sorologia não é adequada para o diagnóstico dos quadros agudos, pois a presença de anticorpos no sangue ocorre somente no período de convalescença, porém pode ser empregado na avaliação da resposta imune pós-vacinal e em estudos soro-epidemiológicos retrospectivos (FERNANDES, 2009).

Na realização do diagnóstico diferencial, deve-se considerar um elevado número de infecções respiratórias agudas virais, como o Vírus Respiratório Sincicial (VRS) e o Adenovírus. (FERNANDES, 2009).

No entanto, não se conhece o desempenho desses métodos para este vírus específico, por isso assume-se a possibilidade da existência de resultados falso-positivos.

IMUNIZAÇÃO

Desde 1999 o Ministério da Saúde implantou no Brasil a vacinação contra a gripe, com o intuito de proteger os grupos de maior risco, como idosos e portadores de doenças crônicas contra as complicações da influenza (Figura 9) (MINISTÉRIO DA SAÚDE).

Atualmente podemos encontrar dois tipos de vacinas inativadas contra influenza, as vacinas do tipo Split, que são fragmentadas através da exposição a detergentes e purificadas, a fim de conter os antígenos de superfície do vírus e algumas nucleoproteínas virais e as vacinas do tipo subunitárias que apresentam resposta sorológica semelhante. Porém há algumas contradições nas literaturas, uns dizem que vacinas fragmentadas são mais imunogênicas por conterem antígenos internos do vírus influenza e outros dizem que as vacinas subunitárias apresentam um menor índice de eventos adversos por conterem apenas antígenos de superfície. Entretanto, não existem na literatura estudos duplo-cegos randomizados e controlados que comparem tanto a eficácia clínica como a segurança dos dois tipos de vacinas (NETO et al, 2003).

A eficácia é tipo e subtipo específica tendo uma variação de 90% em indivíduos sadios e 40% em idosos. Apesar da baixa eficácia para proteger da doença o grupo alvo da vacinação anual, esta vacina induz uma redução da frequência e gravidade das complicações da gripe, sendo utilizada, portanto, como uma medida de redução de dano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A vacinação ocorre na forma de campanhas e o período para a realização dessas campanhas deve ser anterior ao período de maior circulação do vírus no país. Esta deve ser administrada a cada ano, já que sua composição também varia anualmente em função das cepas circulantes. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011)

A imunização é a principal medida para a prevenção e controle da influenza, apesar de já existirem drogas eficazes para o tratamento desta.

Figura 9 - Grupos considerados para vacinação contra o vírus influenza.

Pessoas em risco de complicações em caso de infecção pelo vírus influenza

- pessoas com mais de 50 anos de idade
- moradores de asilos
- adultos e crianças com doenças pulmonares ou cardiovasculares crônicas (incluem os asmáticos)
- adultos e crianças com doenças metabólicas crônicas, disfunção renal, hemoglobinopatia ou imunossuprimidas (incluindo infecção pelo HIV)
- crianças (6 meses a 18 anos de idade) em tratamento prolongado com aspirina (fator de risco para síndrome de Reye)
- mulheres que estarão no segundo ou terceiro trimestre da gravidez durante o período de elevada incidência de gripe

Pessoas que podem transmitir influenza para outros de alto risco

- profissionais de saúde
- funcionários de asilos
- empregados de residências de pessoas com doenças crônicas
- familiares (incluem as crianças) em casas de pessoas com doenças crônicas

Outros grupos a serem considerados

- pessoas com doenças crônicas que viajam para locais onde há surtos de gripe
 - pessoas que trabalham em locais que fornecem serviços comunitários essenciais
 - estudantes ou outras instituições fechadas
 - qualquer pessoa que deseja reduzir o risco de infecção com o vírus influenza
-

Fonte: NETO. F.E, 2003.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No ano de 2009 uma nova pandemia causou muitas mortes por todo o mundo. Portanto conclui-se que é de suma importância a compreensão de que as mutações que ocorrem nos vírus assim como nos demais organismos, podem influenciar a vida humana.

Sendo a gripe suína uma doença nova, originária da evolução da linhagem viral Influenza A, os sintomas ainda eram desconhecidos, o que impossibilitava o correto diagnóstico e tratamento. Uma vez identificado o vírus através da técnica de RT-PCR, pôde-se fazer o monitoramento das possíveis alterações do perfil viral em circulação e posteriormente, a aplicação da medicação correta para evitar o agravamento do quadro clínico dos casos de Influenza A (H1N1).

Não se pode prever o grau de severidade da gripe toda vez que houver uma nova pandemia, pois não poderá se presumir o quão negativas à raça humana as mutações do vírus Influenza A podem se tornar. A sociedade deve ter consciência da necessidade de continuar a tomar medidas como a prevenção diária contra a contaminação viral através da higienização, atualização constante da vacina através do monitoramento da variação antigênica e por fim, fazer uso adequado de medicamentos somente depois de um diagnóstico seguro.

REFERÊNCIAS

- ANVISA. Influenza A (H1N1). Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/influenza/orientacao.htm>>. Acesso em: 17 de julho de 2011.
- BROOKS, Geo. F./ BUTEL. Janet S./ Ornston, L. Nicholas. Microbiologia medica. 20 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan S.A., 1995.
- CARVALHO, L. V. Clinicopathological findings in fatal cases of influenza A (H1N1) infection in Santos city-Brazil. Santos, 2010.
- CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Influenza A /H1N1 novo subtipo viral. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa66_influenza.htm>. Acesso em: 10 de março de 2011.
- CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Situação Epidemiológica da influenza pandêmica (H1N1) 2009 no mundo e Brasil até a se 40/2009. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_influenza_se_47.pdf>. Acesso em 20 de maio de 2011.
- CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/influa_obgestante.htm>. Acesso em 15 de agosto de 2011.
- CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/influa_obsexo.htm>. Acesso em 15 de agosto de 2011.
- DRAUZIO VARELLA. Gripe Aviária. Disponível em: <<http://drauzio.mediaibox.com.br/ExibirConteudo/2087/gripe-aviaria/pagina2/transmissao-do-h5n1>>. Acesso em: 17 de julho de 2011.
- EASO. Influenza suína – Influenza A (H1N1). Disponível em: <http://www.easo.com.br/Downloads/INFLUENZA%20A%20%20_GRIPE%20SUINA_.pdf>. Acesso em: 28 de março de 2011.
- ESTADÃO ONLINE. Cientistas decifram origem genética do vírus A (H1N1). Disponível em: <<http://noticias.ambientebrasil.com.br/clipping/2009/05/05/45358-cientistas-decifram-origem-genetica-do-virus-ah1n1.html>>. Acesso em 08 de junho 2011.
- FORLEO, N. et al. Influenza. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, n. 36, v. 2, p. 267-274, 2003
- GRIPE SUÍNA. História Transmissão e Sintomas. Disponível em: <<http://www.gripesuina.com/>>. Acesso em 02 de maio de 2011.
- GRIPE SUÍNA. Compreender o vírus da gripe suína. Disponível em: <<http://www.gripesuina.com/>>. Acesso em: 11 de abril de 2010.
- LYCKE, ERIK AND NORBY, ERLING. Textbook of medical virology. 369 p., Butterworths, London, 1983.
- MEDICINA NET. Diagnóstico laboratorial da Influenza A (H1N1). Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1874/diagnostico_laboratorial_de_influenza_a_h1n1_livre.htm>. Acesso em: 25 de janeiro de 2011.

MEDICINA NET. Influenza Pandêmica A (H1N1) 2009. Disponível em:

<http://www.medicinanet.com.br/conteudos/biblioteca/3957/influenza_pandemica_ah1n12009.htm>. Acesso em 10 de abril de 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Gravidade dos casos da gripe A (H1N1) e da comum é semelhante. Disponível em:

<http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=10421>. Acesso em 20 de março de 2011.

MINISTERIO DA SAÚDE. Gripe Suína, Histórico. Disponível em:

<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31244>. Acesso em 10 de março de 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Histórico da Influenza. Disponível

em:<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31255&janela=1>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2011.

NEUMANN, G.; NODA, T.; KAWAOKA, Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*, v. 459, p. 931-939, 2009.

PEQUITOO, D, 2009. Influenza A H1N1. Disponível em: http://www.cescage.edu.br/new/ah1n1/Influenza_A_H1N1.pdf. Acesso em: 16 de junho de 2010.

PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA INFLUENZA. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Gabinete Permanente de Emergências de Saúde Pública, versão 3, agosto, 2009

REBELLO, J.R, 2009 Detecção laboratorial da Influenza A (H1N1). Disponível em:

<<http://www.sbp.org.br/comunicacao/noticia.setor.php?id=630>>. Acesso em: 17 de outubro de 2010.

ROCHA,F.L et al.Mutações do vírus Influenza A (H1N1). Osório, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Gripe Humana, Sintomas. Disponível em:

<http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=89&id_detalhe=2253&tipo_detalhe=s>. Acesso em 8 de junho de 2011.

TODA BIOLOGIA. Gripe Aviária. Disponível em: <http://www.todabiologia.com/doencas/gripe_aviaria_frango.htm>>>>. Acesso em : 02 de maio de 2011.

TORTORA. Microbiologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2003

VERONESI ; FOCACCIA. Tratado de Infectologia. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2009

VEROSENI, R. Doenças infecciosas e parasitárias. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1991

WEB ARTIGOS. Estudo do vírus da Gripe Suína Influenza H1N1. Disponível em:

<<http://www.webartigos.com/articles/21764/1/Estudo-do-Virus-da-Gripe-Suina-Influenza-H1N1/pagina1.html>>. Acesso em 20 de outubro de 2010.