

Relato de encontro

XII Simpósio Estadual de Influenza, Vírus Emergentes e Campanha de Vacinação 2017

XII State Symposium on Influenza, Emerging Viruses and Vaccination Campaign 2017

Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. Centro de Vigilância Epidemiológica. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, Brasil.

A Vigilância Sentinela da Influenza teve início no estado de São Paulo (ESP) em 2002. Desde então tem pautado suas atividades no propósito de monitorar os atendimentos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), a atividade da Síndrome Gripal (SG) e a circulação viral.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda aos seus países-membros o fortalecimento da vigilância da influenza (humana e aviária), haja vista a possibilidade de introdução de novos subtipos do vírus influenza A com potencial epidêmico, rápida disseminação global e altos índices de complicações e morbimortalidade.

Dessa forma, a temática do XII Simpósio Estadual teve como objetivo atualizar e alertar os profissionais de saúde de diferentes áreas sobre o risco potencial da introdução e disseminação de vírus respiratórios emergentes, como também preparar para a sazonalidade de 2017, com destaque para as principais medidas de prevenção e controle, notadamente a Campanha Anual de Vacinação.

Esse evento ocorre num momento especial, em que se comemoram 15 anos de Vigilância Sentinela da Influenza no estado de São Paulo e a sua consolidação em âmbito nacional.

Conferência temática – “Vírus emergentes – um desafio global”

Prof. Dr. Celso Granato – Livre-docente da disciplina Infectologia da Unifesp/SP

Nessa conferência resgatou-se o histórico sobre a mobilidade mundial, desde 1519, quando Fernão de Magalhães faleceu em uma viagem de navio. No presente, um jato potente consegue dar a volta ao mundo em 24 horas, o que facilita a disseminação global de doenças. Se hoje houvesse uma pandemia com as mesmas características de 1918, esperar-se-ia de 74 a 370 milhões de mortes globais. O contato próximo dos humanos com aves, sobretudo relacionado ao comércio desses animais nos países asiáticos, somado à superpopulação que vigora nessas localidades, facilitam a disseminação das doenças respiratórias. Na China, a população aumentou de 790 milhões de habitantes em 1968, para 1,4 bilhão em 2016. O aumento de suínos, no mesmo período, foi de 5,2 milhões para 508 milhões, e as aves de criação passaram de 12,3 milhões para 13 bilhões. As rotas migratórias das aves não apresentam barreiras para sua entrada nos diferentes continentes.

Destacam-se quatro grandes epidemias de vírus respiratórios nos últimos 100

anos: a Gripe Espanhola (H1N1, 1918) com estimativa de 40 a 50 milhões de óbitos; a Influenza Asiática (H2N2, 1957) com 1 a 2 milhões de mortes; a Influenza de Hong Kong (H3N2, 1968) com 500 mil a 2 milhões de óbitos; e a pandemia de Influenza A (H1N1, 2009) com cerca de 575 mil óbitos.

Uma grande diversidade de vírus influenza circula pelo mundo, cada qual aparecendo e ressurgindo em épocas distintas e conferindo letalidade variável. Podemos citar, no grupo da influenza A, diversos vírus com caráter epidêmico, recentemente detectados: H5N1, A(H1N1)pdm09, H7N9, H7N7, H9N2, H7N3, H10N7, H5N2, H10N8, H6N1, além de outros vírus (coronavírus) relacionados à MERS – Middle East Respiratory Syndrome e à SARS – Severe Acute Respiratory Syndrome.

Foi destacada a pandemia da SARS (2002-2003) originada na China, causada por um β -coronavírus que infecta morcegos e, destes, é transmitido aos civetas, acarretando surtos limitados, em sua maioria, ao ambiente intra-hospitalar. Já a MERS, originária da Arábia Saudita, também causada por β -coronavírus, infecta morcegos e dromedários, provocando letalidade de 30 a 40% em humanos, maior em pessoas com comorbidades. Contudo, sua transmissão inter-humana é pouco eficiente, dada sua preferência pela via respiratória baixa; o que, por outro lado, se traduz em quadros clínicos mais graves.

Em geral, os vírus influenza A acometem com maior gravidade idosos, crianças muito jovens, gestantes e pessoas com comorbidades; contudo, vírus como o H5N1 podem causar quadros graves em adultos jovens.

As perspectivas terapêuticas, sobretudo para MERS e SARS, envolvem fármacos como

ribavirina, interferon e lopinavir, isolados ou em associação; contudo, os estudos são ainda experimentais e com resultados questionáveis. Para MERS e SARS não se prevê a disponibilidade de uma vacina em curto prazo.

Não há indícios de queda da população mundial, cada vez mais longeva e urbanizada, com concentrações populacionais expressivas. O aumento do consumo de proteínas animais demanda sua produção crescente, e a fabricação de vacinas é insuficiente para conter os surtos que podem advir, dada a variabilidade crescente de vírus respiratórios, com possibilidade de rearranjos genéticos entre vírus suínos, aviários e humanos. Diante desse cenário, recomenda-se o aumento da vigilância em humanos, suínos e aves; o incremento significativo da rede laboratorial capacitada e robusta em infraestrutura e recursos humanos; o aprimoramento da comunicação entre as agências governamentais e demais setores envolvidos, bem como entre os países, com transparência de informações e o uso de variados recursos para uma comunicação rápida e abrangente. Ainda, ampliar o conceito e as ações relativas ao *One Health* (integração entre a saúde humana, saúde animal, ambiente e políticas públicas) e fomentar pesquisas com vacinas e novas drogas.

Mesa-redonda I – Influenza aviária: preparação e resposta

Influenza em aves migratórias no Brasil

Prof. Dr. Edison Luiz Durigon – Virologia Clínica e Molecular do ICB/USP

O trabalho com aves migratórias é realizado no Brasil desde que o H5N1 se tornou uma

ameaça mundial, tanto na área de saúde humana (perspectiva de mortalidade de 10% da população), como também na área econômica. Esta experiência foi inovadora para todos os setores envolvidos: Ministério da Saúde, Ministério da Agricultura, Defesas Agropecuárias etc. Alguns questionamentos foram levantados, como, por exemplo, quem deveria receber a vacina mediante o cenário de uma doença emergente e letal. Na época, o Brasil elaborou o Plano de Contingência para a Influenza, tendo em vista o risco da expansão do vírus H5N1.

Anualmente, de 3 a 5 bilhões de aves migram do hemisfério Norte para o Sul, e depois retornam para o Norte. O Brasil é um dos grandes receptores dessas aves, que são acometidas por 15 tipos diferentes de hemaglutininas e 9 de neuroaminidases; assim, a migração das aves favorece também a disseminação dos vírus. Muitas rotas asiáticas, africanas e européias de migração se misturam, sustentando a disseminação dos vírus entre continentes. Dado que as pessoas convivem com as aves comerciais, a influenza aviária pode se configurar em um importante e sério problema econômico.

A partir de 2001, com vistas ao enfrentamento do H5N1, o ICB/USP elaborou, com um fomento da FAPESP, um projeto para percorrer todo o Brasil, no sentido de realizar o monitoramento das aves migratórias e detectar o tipo de influenza que circula nessas aves. Com o projeto foi possível a captura de cerca de 5.000 aves, número bem inferior ao de países como os EUA, que conseguem monitorar de 40 a 70 mil aves por ano, com ações envolvendo o governo e universidades. Mesmo com este monitoramento, em 2016 os EUA se depararam com o H5N8, acarretando

cerca de um milhão de mortes de aves, o que levou à constatação de que o sistema de monitoramento ainda era deficitário.

Diversas ações de campo foram relatadas envolvendo a captura, o estudo da biometria e a investigação de vírus influenza nas aves em diversas localidades do Brasil: Montenegro/RO, Baía de São Marcos em São Luiz/MA, Ilha de Itamaracá/PE, Pantanal/MT, Ilha Comprida/SP, Lagoa do Peixe Nacional/RS e Ilha de Canelas/PA. Os trabalhos de campo foram realizados em parcerias com o Ministério da Agricultura, Coordenadorias de Defesa Estaduais e Universidades. Diversas amostras foram enviadas para sequenciamento no St. Jude Children's Research Hospital (Memphis/EUA). A maior preocupação hoje está relacionada a aves silvestres saudáveis (ou doentes), que podem ser carreadoras de vírus de alta patogenicidade, introduzindo-os nas granjas.

Plano Estadual de Prevenção

Prof. Dr. Fernando Gomes Buchala – Coordenadoria de Defesa Agropecuária/ SAA-SP

Comentou-se sobre a importância de programas de boas práticas e sistemas de certificação, que passam pelos setores de produção até o consumo dos produtos. A influenza aviária pode trazer prejuízos ao agronegócio; assim, se os vírus forem introduzidos nos plantéis, é preciso haver mecanismos para sua detecção e contenção, dado o risco representado à saúde humana e animal. Há a necessidade de um plano bem estruturado, com medidas devidamente estabelecidas e exercitadas.

Em passado recente (jan/2014 a dez/2016), 77 países notificaram a ocorrência de influenza, envolvendo a circulação de 13 cepas virais. Atualmente, 35 países contabilizam 51 focos ativos de influenza aviária no mundo. Apenas na Europa, 20 países contam com casos de influenza aviária de alta patogenicidade, provenientes da África e Ásia. Na Europa há localidades importantes para as rotas de aviação, com relações comerciais muito próximas com o Brasil. Assim, há grande fluxo de pessoas que podem carrear os vírus e introduzi-los na avicultura industrial ou doméstica.

Dessa forma, a troca de material genético de vírus influenza entre as diferentes espécies é uma realidade; contudo, ainda não ocorreu uma recombinação genética que pudesse conferir maior potencial de transmissão inter-humana. No entanto, com o aumento da oferta dos vírus no ecossistema, incrementam-se as possibilidades dessa ocorrência.

Em particular, o H5N1, que confere alta patogenicidade para as aves, surgiu na China, em 1996, e hoje acomete frangos e aves selvagens em mais de 50 países, com alta letalidade e mortalidade (250 milhões) nesses animais. Também foi responsável pela infecção de 850 pessoas e 449 óbitos em 16 países. Caso o vírus adquira o potencial de transmissão inter-humana, com as características de patogenicidade que já possui, apresentará um potencial pandêmico de grandes proporções.

O Brasil é o maior exportador de produtos de origem agrícola do mundo, pois possui clima, mão-de-obra e alimentos favoráveis para essa criação de Norte a Sul, o que leva à obtenção de produtos de excelente

qualidade e quantidade. O estado de São Paulo (ESP) desempenha importante papel para a avicultura, pois oferece excelente logística para a chegada de material genético, importação e distribuição, de modo que outros estados são dependentes do ESP nessa atividade.

Hoje, os programas de controle e mitigação são baseados em biossegurança: granjas blindadas, cercadas, com exigência de banhos, desinfecção e trocas de roupas, para mitigar o risco de introdução de doenças (influenza, micoplasmoses etc.) que podem se apresentar de maneira subclínica nas aves. No plano nacional, estabelecem-se estados de alerta sanitário; atualmente estamos no Nível II (detecção de vírus da influenza aviária de alta patogenicidade no continente americano), tendo em vista o episódio recente de influenza aviária na região (ex: Chile, 2016), relacionado a rotas migratórias. Com este nível de alerta sanitário, o ESP está sensibilizado para a execução de ações integradas entre as várias agências estaduais. O Decreto nº 61.285 (27 de maio de 2015) instituiu o Comitê de Elaboração do Plano Estadual de Prevenção da Influenza Aviária no plantel avícola do Estado de São Paulo, e a adequada abordagem dos problemas relacionados à influenza aviária na saúde humana.

Há também um Plano de Contingência que prevê ações coordenadas entre os entes governamentais no momento de um enfrentamento, que se encontra em vias de publicação. Este plano foi bem exercitado e articulado entre as diversas agências. Uma preocupação atual dos produtores é com profissionais em situação de maior risco, diretamente expostos às aves.

Mesa-redonda II – Influenza humana: epidemiologia, diagnóstico, manejo clínico e prevenção

Influenza: cenário global, vigilância epidemiológica e controle no Brasil

Dr. João Paulo Toledo – Diretor do Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde (DEVIT/SVS/MS)

Inicialmente, foram descritas as zonas de transmissão nas diferentes regiões do mundo e o padrão viral de circulação global da influenza, sendo que a sazonalidade do hemisfério Sul é oposta à do hemisfério Norte. O monitoramento das cepas circulantes contribui para a elaboração da vacina a ser utilizada na próxima sazonalidade.

A vigilância da influenza no Brasil tem como objetivos: adequar a vacina da influenza sazonal para o Hemisfério Sul; garantir a representatividade mínima da circulação viral no país, com o monitoramento de casos; identificar situações inusitadas e novos subtipos virais; realizar análises complementares de espécimes virais e envio ao Centro Colaborador da Influenza (CCI) e, assim, conhecer a virulência/patogenicidade dos vírus influenza circulantes no país em cada período sazonal, para a adequação da terapêutica.

A vigilância da influenza está organizada em quatro sistemas de informação: (1) Vigilância Sentinela da Influenza, que possui recurso financeiro (Portarias nº 2693/2011 e nº 183/2014, e anexo da Portaria de Notificação Compulsória nº 205/2016), em que são monitorados casos de Síndrome

Gripal (SG) com coleta de cinco amostras semanais e casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em UTI. A Vigilância Sentinela da Influenza possui um Sistema de Informação – Sivep-Gripe para o registro dos casos, além de metas e indicadores a serem cumpridos. (2) Vigilância Universal de Síndrome Respiratória Aguda Grave, iniciada em 2009, com a pandemia de influenza, sendo os casos registrados no Sinan Influenza-Web. (3) Vigilância de casos hospitalizados (Sistema de Informação Hospitalar – SIH) e (4) dos óbitos (Sistema de Informação de Mortalidade – SIM), além da investigação de surtos de SG.

O laboratório de referência nacional para a influenza é a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), sendo o Instituto Adolfo Lutz (IAL) e o Instituto Evandro Chagas (IEC) referências regionais. Além deles, o Brasil conta com 27 laboratórios estaduais (Lacens), que realizam RT-PCR e IFI para Influenza, e três “*WHO National Influenza Centers* (NIC)”: Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) no Rio de Janeiro/RJ, que contempla as regiões Nordeste, Sul e Sudeste do país; o IAL/SP, responsável por São Paulo e estados do Centro-Oeste; e o IEC em Belém/PA, que cobre a região Norte. Os NIC enviam amostras virais ao CCI e relatórios anuais à OMS.

O país possui 137 Unidades Sentinela de SG, e 115 de SRAG-UTI, a maior parte localizada no Sul e Sudeste, com maior incidência da doença. A circulação viral identificada pelas Unidades Sentinela na série histórica de 2013 a 2016 denotou a predominância do vírus A(H1N1)pdm09 em 2013 e 2016, e do A(H3N2) em 2014 e 2015, e cocirculação do vírus influenza B. Vale assinalar que o estado de São Paulo esboça

a mesma atividade viral identificada no país. Todas as unidades federadas estão abastecidas com o medicamento Fosfato de Oseltamivir.

Informações sobre o vírus influenza A (H7N9) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio – Coronavírus (MERS-CoV) estão disponíveis na página eletrônica da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS), estando na agenda da SVS a formação de um grupo de trabalho para a construção do Plano de Contingência do MERS-CoV.

A SVS/MS elaborou três tipos de planos de contingência, contemplando a situação pandêmica, sazonal e geral. Em 2015/2016, foram atualizados o Guia de Vigilância em Saúde, o protocolo para tratamento, além do Guia de Vigilância Laboratorial. Em 2017, será realizada capacitação de influenza para profissionais da vigilância no formato de ensino à distância.

A Campanha 2017 de Vacinação contra Influenza terá como público-alvo: crianças de seis meses até 4 anos e 11 meses de idade, gestantes e puérperas, trabalhadores da saúde, indígenas, idosos, portadores de comorbidades, privados de liberdade, funcionários do sistema prisional, com o acréscimo dos professores.

Caracterização antigênica e genômica, sazonalidade 2015-2016

Dra. Terezinha Maria Paiva – Pesquisadora científica do Laboratório de Vírus Respiratórios, Núcleo de Doenças Respiratórias do Centro de Virologia do Instituto Adolfo Lutz/CCD/SES-SP

Foram descritos os fluxos entre unidades de saúde, vigilância e laboratório para

encaminhamento, processamento, liberação e registros de resultados das amostras coletadas. Depois, apresentou-se o algoritmo de diagnóstico laboratorial para a influenza e outros vírus respiratórios. Toda amostra inconclusiva é enviada ao *Centers of Disease Control (CDC)/EUA*. A caracterização antigênica e genômica é realizada pelo IAL (RT-PCR para influenza A e B e subtipagem). A imunohemaglutinação é feita para a caracterização viral.

A investigação laboratorial da caracterização antigênica dos vírus isolados na temporada de influenza 2015/ESP identificou as cepas Influenza A/California/07/2009-LIKE(H1N1)pdm09, A/Switzerland/9715293/2013-LIKE-(H3N2) e B/Phuket/3073/2013-LIKE(Y), que foi a linhagem predominante. Essa caracterização, confirmada pelo CDC, estava contemplada na composição da vacina do Hemisfério Sul em 2015.

A análise filogenética do vírus Influenza A(H1N1)pdm09 mostrou a evolução do vírus, que determinou a utilização da linhagem A/Michigan/45/2015(H1N1)pdm09 na composição da vacina de 2017, que também contém os vírus A/HongKong/4801/2014(H3N2) e B/Brisbane/60/2008.

Manejo clínico e tratamento

Dra. Nancy Junqueira Bellei, médica infectologista e professora afiliada da Unifesp/SP

Comentou-se sobre os desafios no manejo dos casos de influenza associados aos riscos para o óbito, o reconhecimento da sazonalidade e a descrição de casos atendidos. Regularmente ocorre a antecipação do início da sazonalidade da influenza,

como visto em 2016 e também neste ano, em que 30% das amostras de SG coletadas resultaram positivas, com a circulação do vírus influenza A(H3N2). Destacou-se a importância da identificação precoce dos casos e a oportunidade de tratamento para evitar complicações, enfatizando-se os grupos de risco.

Reforçou-se a utilização da definição de SG na triagem, com ênfase nos pacientes de risco, e a necessidade de uma avaliação cuidadosa da doença em progressão, com evolução, a cada 4 horas, dos pacientes em observação, mesmo na vigência do Oseltamivir. O monitoramento clínico nas primeiras 72 horas permite a detecção precoce de SRAG. O monitoramento da oximetria é importante na avaliação do agravamento, assim como a valorização da dispneia.

Novas drogas e suas respostas terapêuticas estão sendo testadas, no sentido de diminuir a morbimortalidade. Considerar também a circulação dos vírus sincicial, parainfluenza e adenovírus que não respondem ao Oseltamivir. Atentar para os casos com comorbidades, não vacinados, maiores de 60 anos e gestantes. Lembrar que o vírus influenza A(H3N2) possui maior carga viral que o A(H1N1)pdm09, devendo o tratamento ser instituído rapidamente.

Estudos na Nova Zelândia e na África indicaram que o principal grupo de risco são os cardiopatas, com o aumento de complicações e do número de internações. A avaliação das crianças é difícil. Os idosos podem apresentar a doença, mas sem febre (50% com temperatura > 38°C), sendo que este grupo responde menos, ainda que vacinados.

A utilização do Oseltamivir em 72 horas é ideal, mas o medicamento deve ser prescrito mesmo após esse período nas formas graves da doença e em pacientes de UTI. Lembrar que a associação de corticoides piora o quadro de influenza. O tratamento prolongado deve ser realizado nos pacientes imunodeprimidos. A febre não é um bom sinal de monitoramento da resposta ao tratamento, deve-se usar a oximetria. Um sinal de agravamento é a presença persistente da febre após 72 horas em pacientes com SG.

Campanha de vacinação de influenza 2017

Dra. Helena Sato, Diretora da Divisão de Imunização/CVE/CCD/SES-SP

A 19ª Campanha de Vacinação para a Influenza foi programada para o período de 17 de abril a 26 de maio de 2017, sendo 13 de maio o dia “D” de mobilização. A primeira campanha ocorreu em 1999 e, em 2017, ocorrerá em etapas, de acordo com a grade de distribuição nacional de vacinas. Foram apresentados a composição da vacina e o esquema vacinal por faixa etária.

A vacina é produzida a partir de vírus inativados, sendo contraindicada apenas para indivíduos com intolerância grave a ovo, ou que apresentaram intolerância a doses anteriores. A proteção ocorre 15 dias após a vacinação, sendo de 70 a 90% em indivíduos jovens e relativamente mais baixa nos idosos. A importância de vacinar este grupo reside na diminuição das complicações e internações hospitalares. A duração da proteção conferida pela vacina é de 6-7 meses, podendo chegar a 12 meses. As coberturas vacinais totais nos últimos quatro anos estiveram acima de 80%.

Enfatizou-se a importância da vacinação das gestantes e de pessoas com comorbidades, assegurando que a vacina da influenza não

resulta na doença. Por fim, foram apresentadas as etapas previstas da vacinação a serem conduzidas no estado de São Paulo.