

Influenza – Trajetória no Século XX
Influenza – Trajectory in the XX Century

Ana Freitas Ribeiro

Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – CCD/SES-SP

Resumo

As três pandemias de influenza no século XX acarretaram impacto importante na morbimortalidade por influenza e pneumonia em todo mundo. A pandemia de 1918 causou mortalidade mais importante do que a da Primeira Guerra Mundial e de outras epidemias, com estimativa de 20-40 milhões de óbitos em todo o mundo. As pandemias ocorrem quando surge um novo subtipo viral pouco conhecido ou desconhecido do sistema imune humano. Atualmente, há o surgimento de casos humanos de influenza aviária (H5N1), com 307 casos e 186 óbitos, principalmente no continente asiático, além de epizootias em aves domésticas e silvestres em vários países do mundo. Os casos humanos registrados decorrem de contato próximo com aves doentes e a transmissão entre humanos é nula ou muito esporádica. Os países desenvolveram planos de contingência para uma nova pandemia de influenza, sob a orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS), no intuito de minimizar o impacto da disseminação global de um novo subtipo vira.

Palavras-chaves: influenza; pandemias.

Abstract

The three influenza pandemics of the XX Century resulted in important impact in the morbimortality due to influenza and pneumonia in the world. The pandemic of 1918 caused greater mortality than the First World War and other epidemics, with an estimate of 20-40 million deaths in all the world. Pandemics occur when there is a new viral subtype that is not fully known or is entirely unknown in the human immune system. Currently, there is the occurrence of human cases of avian influenza (H5N1) with 307 cases and 186 deaths, especially in Asia, and epizooties in poultry and wild birds in many countries in the world. Registered human cases derive from close contact with sick birds, and transmission among humans is nonexistent or quite sporadic. Countries have developed contingency plans in order to address a new influenza pandemic, which could be caused by the possibility of genetic recombination of the H5N1 virus, with potential dissemination and major health grievances in the population.

Key words: influenza; pandemics.

Introdução

A palavra influenza é de origem italiana, utilizada primeiramente, em 1733, por Gagliardi, significando “influência”, desastres do céu. Hipócrates descreveu a primeira epidemia conhecida de influenza em 412 a.C., e numerosas epidemias ocorreram na Idade Média. Epidemias de influenza foram tabuladas por Hirsch desde 1173¹.

A influenza é uma doença viral caracterizada por febre, mialgia, cefaléia, dor de garganta e tosse, sintomas que, geralmente, desaparecem em uma semana. Entretanto, em indivíduos idosos, crianças e pessoas portadoras de co-

morbidades pode apresentar complicações, como pneumonia, insuficiência respiratória, cardíaca e até morte. O vírus é transmitido pela inalação de gotículas expelidas durante a tosse e o espirro e pelo contato direto com superfícies contaminadas. Existem evidências de que o vírus se espalha também pelas partículas de aerossóis.

Existem três tipos de vírus, A, B e C. O da influenza A tem vários subtipos, nomeados de acordo com as glicoproteínas de sua superfície, hemaglutininas (H) e neuraminidases (N). As aves são os reservatórios de todos os subtipos antigênicos conhecidos, com 16 hemaglutininas (H1-H16) e 9 neuraminidases (N1-N9). As cepas do vírus circulam em suínos, equinos e outros mamíferos. O vírus da influenza A tende a ser específico para cada espécie por ser a hemaglutinina e outras proteínas específicas para as células receptoras do hospedeiro. Entretanto, em raras ocasiões, vírus de uma espécie infecta outra. Os vírus da influenza B e C são específicos para seres humanos.

O vírus da influenza é conhecido por sua capacidade de variações genéticas, daí a necessidade de atualizar anualmente a composição da vacina sazonal. Estas mudanças ocorrem de duas maneiras: “drifts” e “shifts”. As variações menores (“drifts”) ocorrem durante a replicação do vírus, e o acúmulo destas variações pode desencadear as epidemias sazonais. As variações maiores (“shifts”), recombinações genéticas de dois diferentes vírus de origem humana e animal, levam ao aparecimento de um novo subtipo viral, com grande potencial de causar pandemia devido à enorme suscetibilidade da população².

Pandemia de influenza é um evento não esperado, que ocorre quando um novo subtipo viral emerge e se dissemina rapidamente por todos os continentes. As altas taxas de ataques são causadas pela importante susceptibilidade da população a este subtipo viral³. As pandemias resultam de três fatores: a emergência de um novo subtipo de vírus influenza A, alta proporção da população suscetível e alta transmissibilidade de pessoa a pessoa. A primeira pandemia de influenza documentada ocorreu em 1580. Desde este período já foram registradas 31 possíveis pandemias⁴.

No século XX, foram registradas três pandemias de influenza: 1918, 1957-58 e 1967-68. A de 1918 teve grande impacto de morbimortalidade em todo o mundo, com estimativa de 20 milhões a 40 milhões de óbitos. A pandemia ficou conhecida como “Gripe Espanhola”, termo atribuído mais à sua ampla divulgação na imprensa daquele país do que pelo impacto de mortalidade – 30 mil óbitos estimados, número inferior a vários outros países do mundo.

A primeira onda da pandemia iniciou-se em março de 1918 (primavera), no Kansas (EUA), no campo de recrutas do exército. A epidemia atingiu, inicialmente, a França, em abril, proveniente de tropas norte-americanas, e em seguida se espalhou por outros países do mundo, até agosto. Esta primeira fase constituiu-se de casos com baixa letalidade.

A segunda onda da pandemia de influenza, apesar de desconhecida sua origem, acredita-se que tenha surgido no oeste da França. Os primeiros casos foram identificados no porto de Brest, local de desembarque de tropas norte-americanas, disseminando-se, posteriormente, para a América do Norte e a África. O retorno dos soldados na Primeira Guerra Mundial contribuiu significativamente para a expansão da epidemia em todo o mundo. Esta onda ocasionou impacto importante na morbimortalidade da população, espalhando-se por todo o mundo em menos de seis meses, com uma estimativa de óbitos entre 24,7 milhões e 39,3 milhões, dos quais aproximadamente 50% residentes na Índia, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Número de óbitos estimados segundo continente. Pandemia de Influenza, 1918.

Continente	Óbitos	Coef./1000
África	1,9 - 2,3 milhões	14,2 - 17,7
Ásia	19 - 33 milhões	19,7- 34,2
Europa	2,3 milhões	4,8
América Latina	766.000-966.000	8,4-10,6
América do Norte	603.000	5,3
Pacífico	85.000	-

Total	24,7-39,3 milhões	13,6 - 21,7
-------	-------------------	-------------

Fonte: Patterson KD, Pyle GF. The Geography and mortality of the 1918 Influenza Pandemic⁵.

A letalidade estimada na pandemia de 1918 foi maior do que 2,5%, superior à letalidade das epidemias sazonais (0,001%) ou das de 1957-58 (0,01-0,05%) e 1967-68 (0,01-0,05%). É importante ressaltar que nesta pandemia houve excesso de mortalidade ocasionada por pneumonia e gripe nas faixas etárias de menores de 1 ano e de 25 a 34 anos, quando comparado com o período de 1913-1917, diferentemente das epidemias de 1957-58 e 1967-68. O predomínio de mortes nestas faixas pode ser explicado, provavelmente, pela maior suscetibilidade destes grupos ao vírus pandêmico, alta virulência do vírus associada às condições precárias em que vivia grande parte da população na época, bem como dificuldades para o diagnóstico e tratamento dos pacientes. Vale ressaltar também a influência da Primeira Guerra Mundial, causando disseminação da infecção com o retorno das tropas^{5,6,2}.

A etiologia da doença, em 1918, foi amplamente estudada. Entretanto, na época não havia possibilidade de isolamento viral devido às dificuldades técnicas para cultivo celular. Estudos experimentais foram desenvolvidos pelo Instituto Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro e Belo Horizonte, durante a epidemia, com metodologia e resultados semelhantes aos estudos europeus.

Inicialmente, havia hipótese de que a etiologia da doença fosse o bacilo de Pfeiffer ou de outra bactéria. Porém, as provas de inoculação dos bacilos e as de imunidades em animais de laboratório e seres humanos resultaram negativas. Estes experimentos constituíram-se de hemoculturas, inoculações de sangue e de filtrado de escarros em animais de laboratório e em seres humanos, imunoterapia por filtrados de escarro e auto-hemoterapia. Algumas das conclusões deste experimento foram: a gripe é uma infecção produzida por vírus filtrável; o vírus está presente no sangue em certas fases da doença e no escarro dos doentes; o sangue e o escarro continuam virulentos após filtragem em vela; o vírus no escarro, antes ou após filtragem, é passível de provocar em várias espécies animais reação traduzida por hipertermia intensa e duradoura. Os filtrados virulentos, aquecidos ou expostos ao fenol, parecem dotados de poder curativo para os casos da moléstia⁷.

O isolamento do vírus foi possível apenas nos anos 1930, inicialmente proveniente de porcos e, depois, de tecidos humanos. Recentemente, todos os oito genes virais do H1N1 foram seqüenciados de amostras autopsiadas. Entretanto, ainda há muitas dúvidas acerca da sua virulência. Até 1950, o H1N1 continuou ocasionando epidemias anuais, de baixa gravidade, a partir de pequenas alterações antigênicas ("drifts"), sendo então substituído pelo vírus H2N2, responsável pela pandemia de 1957. Desde então, a circulação direta do vírus H1N1 (cepa pandêmica) foi interrompida em seres humanos, apesar de persistir enzooticamente em porcos.

Em 1977, o vírus H1N1 reapareceu na China, na então União Soviética (URSS) e em Hong Kong, continuando, assim, a circular epidêmica e endemicamente. Entretanto, nenhum dos descendentes do vírus de 1918 se aproxima do vírus pandêmico em relação à sua patogenicidade e virulência^{8,9}.

As epidemias de 1957 (H2N2) e de 1968 (H3N2) foram causadas pela recombinação genética do vírus humano com o aviário. Na pandemia de 1918, hipótese recente descreve que o vírus H1N1 aviário pode ter sofrido um processo de adaptação para humanos sem passar por recombinação genética¹⁰. O impacto da pandemia não se limita apenas aos períodos de 1918-1919. Todas as pandemias e os casos de influenza A, exceto as infecções causadas pelo vírus aviário (H5N1 e H7N7), são derivadas do vírus H1N1, incluindo "drifts" e recombinações.

Nos Estados Unidos, a pandemia causou uma estimativa de 550.000 óbitos, conforme Tabela 1, reduzindo, assim, a expectativa de vida neste país. A segunda onda da epidemia, mais letal, chegou a Boston (EUA), entre marinheiros que aportaram na ponte Commonwealth, em agosto de 1918. A epidemia chegou ao forte Devens, Massachusetts (EUA), com aproximadamente 50.000 homens. A doença se espalhou rapidamente, registrando até 100 óbitos por dia. O hospital que contava com 2.000 leitos teve de ser ampliado para atendimento de 8.000 pacientes. Segundo registro do médico que atuava no forte, os soldados inicialmente apresentavam uma gripe comum e rapidamente desenvolviam uma pneumonia, com aparecimento de mancha castanho-avermelhada na face, cianose e insuficiência respiratória, com óbito em poucas horas. A doença se disseminou para outros campos, fortes e cidades norte-americanas, conforme apresentado na Figura 1. A Filadélfia foi outra cidade atingida precocemente pela influenza, a partir do depósito naval da cidade, com registro de 11.000 óbitos no primeiro mês de epidemia¹¹.



Fonte: National Museum of Health & Medicine – Galleries – NCP 1310.

Figura 1. Médicos e enfermeiras, X Seção, Hospital de Base, Campo Jackson, SC. Hospital de Emergência durante epidemia de influenza, setembro e outubro de 1918.

No Brasil, a epidemia iniciou-se em setembro de 1918, após desembarque de marinheiros doentes em Recife, provenientes de Dakar. A partir da Capital pernambucana disseminou-se para outros Estados, seguindo a região litorânea do País, atingindo aproximadamente 65% da população, com 35.240 óbitos estimados¹².

No Rio de Janeiro, acredita-se que a doença foi trazida pelo navio Demerara, proveniente de Dakar, ancorado na então Capital Federal em 23 de setembro. Os casos foram registrados inicialmente em Niterói (RJ), entre trabalhadores residentes em casa de cômodo e em 88 soldados da Vila Militar. A epidemia instalou-se na cidade causando extensos prejuízos para a saúde da população.

Em um primeiro momento, a imprensa noticiou que os casos apresentavam manifestações benignas, aspecto enfatizado também pela Academia Nacional de Medicina. As recomendações definiam precauções gerais como a utilização de sais de quinina, noticiada no jornal *Correio da Manhã*, em 11/10/1918. Com o agravamento da epidemia, o número de internados subiu rapidamente, passando de 440 casos no Hospital do Exército, em 10 de outubro, para 20.000 em poucos dias. Com o avanço da epidemia vários órgãos governamentais paralisaram suas atividades por falta de funcionários, culminando em 19 de outubro com o decreto de feriado por três dias.

Neste momento, registrava-se já o adoecimento da metade da população (500.000 pessoas). O serviço de remoção do Cemitério São Francisco Xavier era realizado em caminhões, nos quais se amontoavam cadáveres expostos à visão do público, conforme demonstrado na Figura 2. A desorganização das atividades comerciais provocou também crise no abastecimento de alimentos. O governo, para tentar amenizar a situação, iniciou a distribuição de caldo de galinha e pão, ação insuficiente para suprir as dificuldades que a população enfrentava. Em 15 de novembro, os jornais divulgaram saldo de 14.349 óbitos e o declínio da epidemia na cidade¹³.



Fonte: www.invivo.fiocruz.br/cgi.

Figura 2. Morto pela gripe. Clube de Engenharia. Rio de Janeiro.

No município de São Paulo o primeiro caso foi registrado em 13 de outubro, no Hospital de Isolamento. A epidemia se disseminou para os bairros periféricos, tendo sido registrados os maiores coeficientes na Moóca e Brás, conforme Tabela 2. O número de óbitos foi de 5.100, atingindo coeficiente de 1.016 por 100.000 habitantes, dos quais 40% concentrados em crianças de até 4 anos.

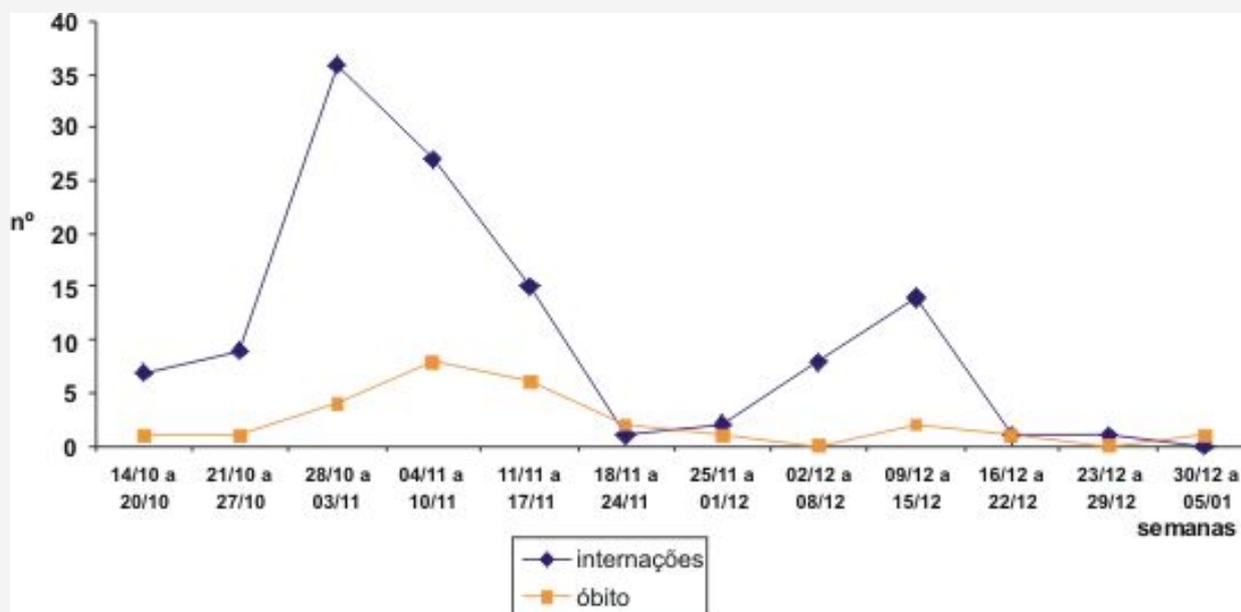
Tabela 2. Mortalidade por influenza no município de São Paulo, segundo distrito – 15/10 a 19/12/1918.

Grupos distritais		População	Óbitos	Coef./1.000	Coef. médio/1.000
Central	Consolação	41.960	398(254)	9,49 (6,05)	8,89 (6,12)
	Sé	9.993	64	6,4	
Intermediário	Bela Vista	40.652	312	7,67	7,73
	Liberdade	35.368	217	6,14	
	Sta. Cecília	49.285	374	7,59	
	Sta. Efigênia	37.670	357	9,48	
Periférico	Belenzinho	41.698	557	13,36	12,35
	Bom Retiro	27.101	291	10,74	
	Brás	61.057	674	11,04	
	Mooca	62.993	860	13,65	
Suburbano	Butantã	4.866	37	7,6	7,00 (7,82)
	Cambuci	26.683	189	7,08	
	Lapa	20.038	144	7,19	
	N. Sra.do Ó	5.023	20	3,98	
	Penha	5.549	74	13,34	
	Santana	28.409	240	8,49	
	São Miguel	4.290	2	0,47	
	Vila Mariana	20.561	103	5	
	Ignorado		187		
Total		523.196	5.100	9,75	

Fonte: Bertolli Filho C. A gripe espanhola em São Paulo, 1918¹⁴.

O número de funcionários que trabalhavam na área assistencial era insuficiente e havia alta incidência de influenza entre os profissionais de saúde. O número de leitos disponível foi acrescido de locais que improvisaram espaços para atendimento dos doentes, como escolas e outras instituições. A situação na cidade ficou caótica, com grande quantidade de corpos a serem enterrados sem condições adequadas para os funerais¹⁴.

A epidemia foi amplamente noticiada nos jornais da cidade, inicialmente também ressaltando seu caráter benigno. Posteriormente, com o seu agravamento, foi decretado estado epidêmico em 15 de outubro. O governo teve de se mobilizar para manter as atividades básicas da população. Enfrentava falta de funcionários em setores importantes, como cozeiro, profissional fundamental durante a epidemia. O número de casos estimados foi de 100.000, com uma grande concentração de atendimentos na Santa Casa de Misericórdia, com 545 internações no dia 7 de novembro. O Hospital de Isolamento não teve participação expressiva no número de internações por “Gripe Espanhola”. Entretanto, analisando o número de internações da unidade verificamos aumento importante de casos na semana de 28/10 a 3/11, conforme Gráfico 1.



Fonte: Museu de Saúde Pública Emílio Ribas, registros do Hospital de Isolamento, 1918.

Gráfico 1. Número de internações e óbitos por influenza. Hospital de Isolamento, São Paulo, segundo semanas (14/10/1918 a 05/01/1919).

Vários tratamentos foram estabelecidos, alguns indicados pelos órgãos de saúde da época, como os concentrados de mentolanos. Orientava-se, também, sobre a necessidade dos indivíduos se manterem em casa, evitando assim contato com os doentes. Muitas famílias fugiram da cidade em busca de locais livres da epidemia¹⁴.

A pandemia de influenza de 1957-58, também conhecida como “Influenza Asiática” (H2N2), foi responsável por aproximadamente um milhão de óbitos em todo o mundo. Foi causada pelo vírus A/Singapura/1/57 (H2N2), com a emergência de HA e NA diferente de todos os tipos que circularam previamente¹⁵. Em abril, a doença foi registrada em Hong Kong e Singapura e, posteriormente, no Japão, Indonésia, Filipinas e Indochina. Em maio e junho, a epidemia atingiu Madras, Bombaim e Nova Deli. Em algumas áreas, 10% a 20% da população foram atingidos. A doença se caracterizava por quadro moderado e número reduzido de óbitos, com maior repercussão em idosos. A partir de navios, se disseminou para os Estados Unidos, Holanda e Austrália¹⁶.

A Seção de Propaganda e Educação Sanitária do Estado de São Paulo divulgou, em julho de 1957, informativo sobre a doença. O boletim referia ser a gripe ou influenza doença aguda, febril, muito transmissível, de gravidade variável. Ela atacava pessoas de todas as idades, parecendo ter predileção pelos indivíduos robustos e jovens. Entre as ações profiláticas, recomendavam-se medidas de proteção individual, tais como evitar aglomerações e o uso de copos, talheres, toalhas e outros objetos capazes de terem sido recentemente contaminados por uma pessoa gripada; abolir o abraço e o aperto de mão, não escarrar no chão, não tossir ou espirrar diante de outras pessoas; dormir no mínimo oito horas, em quarto arejado; alimentar-se bem, procurando incluir no cardápio carne, leite, ovos, manteiga, legumes e frutas¹⁷.

A pandemia de 1968, "Influenza de Hong-Kong" (H3N2), também foi responsável por cerca de um milhão de óbitos. Esta epidemia, semelhante à 1957, acometeu a população de faixas etárias mais elevadas.

As pandemias e os casos de influenza humana por novo subtipo com potencial disseminação estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Infuenza humana. Marcos históricos no século XX.

Ano	Nome	Origem	Impacto
-----	------	--------	---------

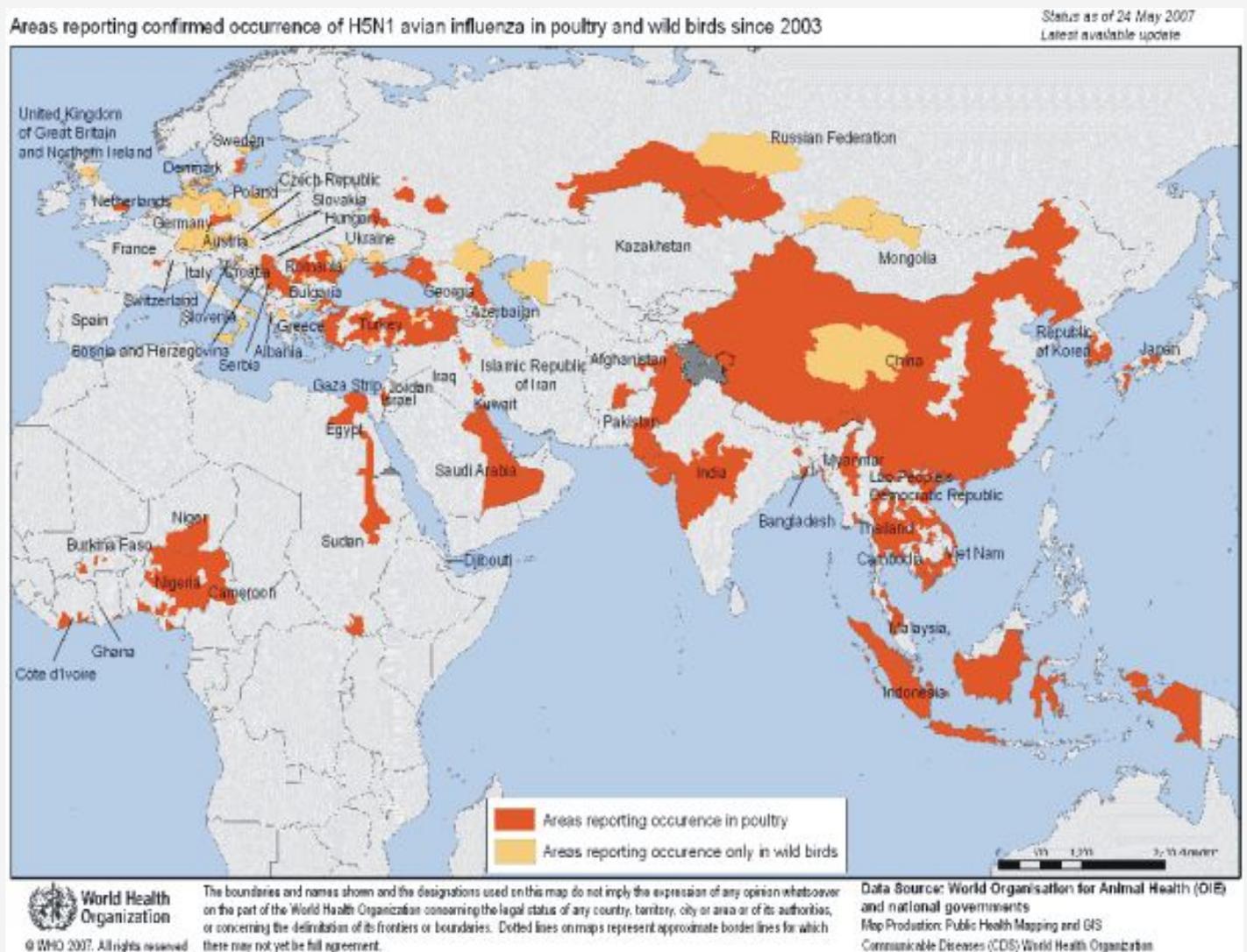
1918	“Gripe Espanhola” (H1N1)	Recombinação vírus suíno ou aviário ou adaptação direta do vírus aviário em humanos.	Pandemia. 20 milhões a 40 milhões de óbitos.
1957	“Gripe Asiática” (H2N2)	Possível recombinação genética de vírus humano (H1N1) e aviário (H2N2).	Pandemia. Vírus H1N1 desapareceu.
1968	“Gripe de Hong-Kong” (H3N2)	Alta probabilidade de recombinação genética do vírus humano (H2N2) e do vírus aviário (H3Nx).	Pandemia. Vírus H2N2 desapareceu.
1977	“Gripe Russa” (H1N1)	Origem desconhecida, mas o vírus H1N1 é idêntico ao de 1950.	Potencial pandêmico. Envolveu inicialmente pessoas nascidas após 1950. O vírus H1N1 co-circulou com o H3N2.
1976	“Gripe Suína” (H1N1)	EUA/Nova Jersey. Vírus que circula em porcos desde 1930.	Surto localizado em campo de treinamento militar, um caso fatal.
1986	H1N1	Noruega. Vírus suíno derivado de vírus aviário.	Um adulto com severa pneumonia.
1988	“Gripe Suína” (H1N1)	Wisconsin (EUA), vírus suíno.	Óbito de mulher grávida após contato com porco doente.
1993	H3N2	Noruega. Recombinação de vírus suíno com o humano (H3N2) e vírus aviário (H1N1).	Duas crianças com doença moderada, pai infectado após contato com porcos.
1995	H7N7	Reino Unido. Vírus aviário.	1 adulto com conjuntivite.
1997	“Gripe Aviária” (H5N1)	Hong Kong. Aves domésticas.	18 casos confirmados; 6 óbitos.
1999	H9N2	China, Hong Kong, vírus aviário (codorna).	Dois casos humanos de moderada gravidade.
2003	“Gripe Aviária” (H5N1)	Hong Kong.	Dois casos.
2007 (acumulado)	“Gripe aviária”	Indonésia, Vietnã, Egito, China, Tailândia, Turquia, Azerbaijão, Djouti, Camboja, Iraque, Laos e Nigéria.	(2003 a 2007) 307 casos e 186 óbitos.

Fonte: World Health Organization – Influenza Pandemic Plan⁴.

Influenza aviária

A influenza aviária é uma doença causada pelo vírus A que ocorre em aves silvestres, geralmente aquáticas. As aves são suscetíveis aos vírus da influenza, porém o grau de adoecimento depende da espécie do animal e da patogenicidade do vírus. A maioria das cepas de influenza é de baixa patogenicidade, com pouco ou nenhum sintoma clínico. O vírus de alta patogenicidade foi descrito em aves domésticas há mais de cem anos, entretanto a doença foi atribuída ao vírus da influenza A apenas em 1955³.

O primeiro registro do vírus H5N1 foi em 1996, em Guangdong, ocasionando a morte de alguns gansos. Somente em 1997, em Hong-Kong, quando foram registrados 18 casos e oito óbitos em humanos, a partir de mercado de aves domésticas vivas, houve maior repercussão. Nesta ocasião, a destruição de aves interrompeu a primeira onda de H5N1. Aparentemente, houve manutenção da transmissão do vírus em patos na costa das províncias da China. Portanto, a emergência do vírus aviário H5N1 de alta patogenicidade nestas regiões do mundo é de significativa importância¹⁸. Desde 2003, há registro de casos de influenza H5N1 em aves domésticas e silvestres em 60 países, conforme apresentado na Figura 3.



Fonte: World Health Organization¹⁹.

Figura 3. Áreas com ocorrências de casos confirmados de influenza aviária H5N1 em aves domésticas e silvestres.

Em fevereiro de 2003, houve o registro de dois casos humanos de influenza aviária em Hong-Kong, provenientes da província de Fujian (China). Atualmente, há o registro de 307 casos acumulados de influenza humana por H5N1 e 186 óbitos (letalidade de 60,1%), no período de 2003 a 2007. Os países com maior número de casos são: Indonésia (31,6%), Vietnã (30,3%), Egito (11,1%), Tailândia (8,1%) e China (7,8%). Além destes, há casos humanos na Turquia (12), Azerbaijão (8), Camboja (7), Iraque (3), Laos (2) e Nigéria (1). Em 2007, desde janeiro, o país com maior número de casos registrados é a Indonésia, com 50%, seguido do Egito, com 36,4% do total,

conforme Tabela 4. Desde 2006, não há registro de transmissão humana de influenza aviária no Vietnã, entretanto a transmissão entre aves persiste²⁰.

Tabela 4. Número de casos humanos confirmados de influenza aviária (A/H5N1) — Até 24/05/2007.

Países	2003		2004		2005		2006		2007		TOTAL	
	Casos	Óbitos										
Azerbaijão	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	8	5
Camboja	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	7	7
China	1	1	0	0	8	5	13	8	2	1	24	15
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Egito	0	0	0	0	0	0	18	10	16	4	34	14
Indonésia	0	0	0	0	20	13	55	45	22	19	97	77
Iraque	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	3	2
Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Nigéria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Tailândia	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	25	17
Turquia	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	12	4
Vietnã	3	3	29	20	61	19	0	0	0	0	93	42
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	44	28	307	186
Letalidade	100,0		69,6		43,9		68,7		63,6		60,6	

Fonte: World Health Organization. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1)²⁰.

Em 1999, a Organização Mundial da Saúde (OMS) elaborou o Plano da Pandemia de Influenza, revisado em 2005, com a definição de fases da progressão da doença, após a identificação de casos humanos causados por novo subtipo viral, e as medidas de controle que deverão ser adotadas em cada uma delas. Atualmente, segundo a OMS, estamos na fase 3, alerta pandêmico, na qual há ocorrência de casos humanos provocados por novo subtipo viral (H5N1). Entretanto, não há transmissão humana a partir dos casos humanos, podendo ocorrer casos isolados após contato próximo com doente⁴.

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) elaborou plano brasileiro de preparação para uma pandemia de influenza, terceira versão, em maio de 2006. O plano engloba oito capítulos, desde aspectos epidemiológicos, risco da pandemia, vigilância da influenza humana, diagnóstico laboratorial, assistência à saúde, vigilância de portos aeroportos, imunização e aspectos jurídicos²¹.

A Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (DDTR/CVE/CCD/SES-SP) em parceria com outras instituições, elaborou em 2005 as diretrizes gerais do plano estadual de preparação para uma pandemia de influenza. O plano aborda aspectos epidemiológicos, diagnóstico e manejo clínico, uso de antivirais, medidas de precaução e isolamento e imunização, entre outros²².

A Portaria n. 5, de 21 de fevereiro de 2006, do Ministério da Saúde, inclui a influenza humana por novo subtipo viral como doença de notificação compulsória imediata em todo País, além de agregados de casos e óbitos de influenza humana²³.

Em agosto de 2006, a OMS elaborou definições de caso suspeito, provável e confirmado de influenza humana A (H5N1). A padronização das definições permite comparações no tempo em diferentes regiões do mundo²⁴, descritas a seguir.

Caso suspeito – Indivíduo com doença respiratória aguda, de causa desconhecida, que apresente febre

(> 38°C), tosse, taquipnéia ou dispnéia e uma ou mais das seguintes exposições sete dias antes dos sintomas:

- a. Contato próximo (menos de um metro) com caso suspeito, provável ou confirmado de influenza H5N1.
- b. Exposição a aves domésticas ou selvagens, restos de aves e fezes no ambiente, em área onde estejam ocorrendo infecções suspeitas ou confirmadas de influenza humana ou animal, nos últimos 30 dias.
- c. Consumo de aves domésticas ou seus produtos crus ou mal-cozidos em área onde estejam ocorrendo infecções suspeitas ou confirmadas de influenza humana ou animal, nos últimos 30 dias.
- d. Contato próximo com caso confirmado de H5N1 em outros animais (porcos e gatos).
- e. Manuseio de amostras (humanas ou animais) de casos suspeitos ou confirmados de vírus H5N1, em laboratórios ou outros locais.

Caso provável 1 – Indivíduo que cumpre definição de caso suspeito e um dos seguintes achados abaixo:

- a. Radiografia de tórax com infiltrado ou imagem compatível com pneumonia aguda e evidência de falência respiratória (hipoxemia, taquipnéia severa) ou
- b. Confirmação laboratorial de infecção por influenza A, sem evidência laboratorial consistente com H5N1.

Caso provável 2 – Óbito de indivíduo com insuficiência respiratória aguda, de causa desconhecida, e contato com caso provável ou confirmado de influenza H5N1, relacionados no tempo e espaço (epidemiológico).

Caso confirmado – Indivíduo que se enquadre na definição de caso suspeito ou provável com um ou mais resultados positivos para H5N1 realizados em laboratórios de referência regional, nacional ou internacional, referendados pela OMS:

- a. Isolamento de um vírus (H5N1).
- b. Resultados positivos da reação da polimerase em cadeia (PCR) utilizando – duas seqüências alvos diferentes, ou seja *primer* específico para a estirpe do vírus da influenza do tipo A e *primer* específico para o subtipo H5.
- c. Aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos neutralizantes, contra o subtipo H5N1 em soros coletados na fase aguda da doença (até sete dias após o início dos sintomas) e na fase de convalescença. Os anticorpos neutralizantes na fase de convalescença deverão ter níveis de 1:80 ou mais.
- d. Títulos de anticorpos, microneutralização, para H5N1 de 1:80 ou mais, em única amostra coletada 14 ou mais dias após o início dos sintomas, e resultado positivo utilizando dois diferentes ensaios sorológicos, por exemplo título de anticorpos inibidores da hemaglutinação, utilizando-se eritrócitos de cavalo igual ou superior a 1:160, ou resultado positivo pelo teste de western blot específico para o H5N1.

Referências bibliográficas

1. Cheng KF, Leung PV. What happened in China during the 1918 influenza pandemic? **International Journal of Infectious Diseases** 2007; 371(article in press).
2. Black M, Armstrong P. An Introduction to avian and pandemic influenza. **NSW Public Health Bull** 2006;17(7-8)99-103.
3. USA. United States. Department of Health & Human Services, HHS Pandemic Influenza Plan. [on-line]. Disponível em: <http://www.hhs.gov/pandemicflu/plan/appendixb.html>
4. WHO. World Health Organization. Influenza Pandemic Plan. The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning. Geneva, Switzerland. April 1999.[On-line]. Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/WHO_CDS_EPR_GIP_2006_6.pdf.
5. Patterson KD, Pyle GF. The Geography and mortality of the 1918 Influenza Pandemic. **Bull Hist Med** 1991; 65:4-21.
6. Luk J; Gross P; Thompson WW. Observations on Mortality during the 1918 Influenza Pandemic. **Clinical Infectious Diseases** 2001, 33:1375-78.
7. Cunha AM, Magalhães O, Fonseca O. Estudos experimentais sobre a influenza pandêmica. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz** 1918, tomo X, fascículo I: 101-110.
8. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. **Emerging Infectious Diseases** 2006; 12:15-22.
9. Kendal AP, Noble GR, Skehel JJ, Dowdle WR. Antigenic similarity of influenza (H1N1) viruses from epidemics in 1977-1978 to "Scandinavian" Strains isolated in Epidemics of 1950-1951. **Virology** 1978; 89: 632-636.
10. Garcia-Sastre A, Whitley RJ. Lessons Learned from Reconstructing the 1918 Influenza Pandemic. **The**

Journal of Infectious Diseases 2006; 194:S127-32.

11. Kolata, G. Gripe: a história da pandemia de 1918, 1ª edição. Rio de Janeiro São Paulo; Editora Record, 2002
12. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Influenza, histórico da doença [on line]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21725
13. Brito NA de. La dansarina: a gripe espanhola e o cotidiano na cidade do Rio de Janeiro. História, Ciência, Saúde. Manguinhos; IV (1):11-30 (mar-jun 1997).
14. Bertolli Filho C. A gripe espanhola em São Paulo, 1918, 1ª edição. São Paulo; Editora Paz e Terra,
15. Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG. Avian-to-Human Transmission of the PB1 Gene of Influenza A Viruses in the 1957 and 1968 Pandemics. **Journal of Virology** 1989; p 4604-4608.
16. Departamento de Imprensa Nacional, Informe sobre a gripe asiática, Rio de Janeiro, 1957. *in*: Museu de Saúde Pública Emílio Ribas
17. Seção de Propaganda e Educação Sanitária. O que se deve saber sobre a gripe, Estado de São Paulo 1957. *In*: Museu de Saúde Pública Emílio Ribas
18. Webster RG, Govorkoka EA. H5N1 Influenza – Continuing Evolution and Spread. **N Engl J Méd** 2006; 355:2174-77.
19. WHO. World Health Organization- [Mapa on-line]. Disponível em: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_SubNat_H5N1inAnimalConfirmed_CUMULATIVE_20070524.png [2007 25 maio]
20. WHO. World Health Organization- Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/ (H5N1). [Tabela on-line]. Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_05_24/en/index.html [2007 25 maio]
21. MS. Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde, Plano Brasileiro de Preparação para uma Pandemia de Influenza, 3ª versão, maio de 2006. [On-line]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/p_influenza_consulta_final.pdf
22. SES. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doença e Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Plano Estadual de Preparação para uma Pandemia de Influenza [on-line]. Disponível em: http://cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/outros/bepa23_suple4.pdf.
23. Brasil. Portaria n. 5, de 21 de fevereiro de 2006. Brasília (DF): **Diário Oficial da União** 2006 fevereiro 22. Seção 1; p.34
24. WHO. World Health Organization. Case definitions for human infections with influenza A(H5N1) vírus [on line]. Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/case_definition2006_08_29/en/index.html

Correspondência/Correspondence to:

Ana Freitas Ribeiro
Coordenadoria de Controle de Doenças
Av. Dr. Arnaldo, 351 – 1º andar – sala 140 – Pacaembu
CEP: 01246-000 – São Paulo/SP – Brasil
E-mail: afribeiro@saude.sp.gov.br



Bepa
Av. Dr. Arnaldo, 351 - 1º andar, s. 135 – CEP: 01246-000
São Paulo - SP - tels.: (11) 3066-8823 / 3066-8825
e-mail: bepa@saude.sp.gov.br

Fale conosco

