

**Publicação**

Editorial
Expediente
Bibliografia
Gráficos
Tabelas

Julho, 2004 Ano 1 Número 7

retorna

Influenza: Desafio em Saúde Pública

Terezinha Maria de Paiva e Maria Akiko Ishida¹;
Telma Regina Marques Pinto Carvalhanas e
Helena Aparecida Barbosa²

¹Laboratório de Vírus Respiratórios/Instituto Adolfo Lutz-SES/SP

²Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória - CVE-SES/SP

A influenza (gripe) é uma doença viral aguda do trato respiratório, de alta contagiosidade, transmitida por meio das secreções nasofaríngeas. Caracteriza-se pelo início súbito de febre, associado a calafrios, dor de garganta, cefaléia, mal-estar, dores musculares e tosse não produtiva.

O vírus da influenza é responsável por epidemias de doença respiratória aguda, podendo causar também epidemias globais denominadas de pandemias. Acomete indivíduos de todas as faixas etárias, sendo a maior incidência de infecção pelo vírus observada entre as crianças em idade escolar^(1, 2, 3). No entanto, complicações sérias e óbitos são observados em menores de 1 ano e pessoas acima de 65 anos de idade^(4, 5). Por outro lado, em indivíduos portadores de doenças crônicas a infecção por esse vírus pode aumentar o risco de complicações, acarretando aumento da mortalidade em todas as faixas etárias⁽⁶⁾.

O vírus da influenza pertence à família *Orthomyxoviridae* e possui RNA de cadeia simples segmentado. Sua classificação em tipos A, B e C baseou-se no antígeno interno nucleoproteico. Externamente, apresenta um envoltório de natureza lipídica, no qual se inserem antígenos de superfície de natureza glicoproteica denominados: Hemaglutinina (HA) e Neuraminidase (NA). As características antigênicas da HA e da NA constituem a base para a divisão do vírus da influenza do tipo A em subtipos e variantes (WHO 1979)⁽⁷⁾. Até o momento, foram detectados 15 tipos diferentes de HA e 9 tipos diferentes de NA⁽⁸⁾. A natureza segmentada do genoma do vírus e sua replicação são responsáveis pela variabilidade antigênica dessas duas proteínas.

As contínuas mutações pontuais que ocorrem nos segmentos dos genes que codificam a Hemaglutinina e a Neuraminidase acarretam o aparecimento progressivo de novas variantes. Desta forma, um indivíduo é suscetível a reinfecções pelas novas variantes, apesar de exposição prévia a outros vírus da influenza antigenicamente relacionados. Esse tipo de variação antigênica é denominado de *antigenic drift*, descrito pela primeira vez por Bunet⁽⁹⁾, em 1955, e é responsável pelas epidemias anuais de influenza. O monitoramento dessa variação, principalmente na Hemaglutinina, é de fundamental importância para a atualização anual da composição da vacina contra o vírus.

A variação antigênica nas glicoproteínas de superfície, resultante de recombinação do segmento do gene que codifica a Hemaglutinina ou quando ambos os genes que codificam a HA e a NA

Download

Edição nº 7
Edição nº 6
Edição nº 5
Edição nº 4
Edição nº 3
Edição nº 2
Edição nº 1

estão envolvidos em mecanismos de recombinação (entre vírus humanos e outras espécies animais), acarreta a emergência de um novo vírus com características antigênicas distintas das estirpes até então circulantes. Esse mecanismo, denominado *antigenic shift*, é o responsável pelo aparecimento de estirpes pandêmicas.

O vírus da influenza do tipo A causa infecção tanto na espécie humana como em outras espécies animais. Já os vírus do tipo B e do tipo C causam, predominantemente, infecção na espécie humana.

É considerada uma das mais antigas doenças da humanidade. Livy, 212 aC, descreveu uma doença infecciosa que assolou o exército romano; Hipócrates, 412 aC, descreveu uma epidemia de tosse seguida por pneumonia e outros sintomas em Perinthus, região Norte da Grécia, podendo ser a influenza um dos prováveis agentes etiológicos⁽¹⁰⁾. Epidemias de doença respiratória foram registradas no decorrer da história da humanidade, porém, somente a partir do século XVIII a contabilização do número de pessoas infectadas e países envolvidos contribuíram para a melhoria da qualidade e quantidade das informações.

Estudos e análises retrospectivas consensuais indicam que a primeira pandemia documentada ocorreu em 1580. A partir daí, há relatos da ocorrência de 31 possíveis pandemias de influenza⁽¹¹⁾. O vírus da influenza foi isolado em 1933 por Smith *et al.*⁽¹²⁾

Um importante marco de sua existência, porém, decorreu do extraordinário potencial de disseminação e número de mortes, durante a pandemia de 1918, que, em poucos meses, foi responsável por um número de mortes superior aos registrados durante os quatro anos da Primeira Guerra Mundial (1914-1918). De ponto de origem não definido, estima-se que a infecção atingiu 50% da população mundial. Apesar da falta de dados de muitos países, o total de óbitos foi calculado em torno de 40 a 50 milhões.

Na Capital paulista, o primeiro registro de internação devido à influenza data de 13 de outubro de 1918. O doente era um jovem estudante, membro de um time de futebol procedente do Rio de Janeiro⁽¹³⁾. Na ocasião, foram instalados 40 hospitais provisórios, que receberam 11.136 doentes, dos quais 1.222 foram a óbito. A letalidade na cidade foi estimada em 10,91%. Em todo o Estado, foram instalados 119 hospitais provisórios. Dentre as vítimas fatais, o presidente da República, Rodrigues Alves, em janeiro de 1919, e o diretor do Instituto Bacteriológico (atual Instituto Adolfo Lutz), Theodoro Bayma.

No século recém-passado, a humanidade vivenciou, além da pandemia de 1918, denominada de "Gripe Espanhola" (estirpe H1N1), a pandemia de 1957, chamada de "Gripe Asiática". No Brasil, os primeiros casos da doença foram registrados na segunda quinzena de julho, na região Sul do país. Em meados de agosto, pesquisadores do Instituto de Pesquisas Biológicas do Rio Grande do Sul isolaram e identificaram o vírus A/Ásia/57 em três pacientes, durante um surto na cidade fronteiriça de Uruguaiana (Silva, 1958)⁽¹⁴⁾. No final do mês de agosto, o vírus foi isolado no Instituto Adolfo Lutz pelos pesquisadores Roberto A. Moura e Oscar de Souza Lopez. A variante A/Ásia/57 (H2N2) circulou na população até 1968, sendo substituída pela estirpe H3N2, denominada "Gripe de Hong-Kong". A estirpe pandêmica A/Hong Kong/1/68 (H3N2) foi isolada, pela primeira vez no Brasil, em São Paulo, no IAL, em janeiro de 1969.

Durante as pandemias ocorridas em 1957 e 1968, observou-se uma diminuição de infecções secundárias por bactérias, devido ao advento dos antibióticos. No entanto, naquele período, houve registro de 1,5 milhões de óbitos no mundo. Altas taxas de morbidade, distúrbios sociais e elevadas perdas econômicas, ocorridas durante essas epidemias, estão descritas na literatura^(15, 16,17).

Em 1977, detectou-se o ressurgimento da estirpe viral A (H1N1), que, após seu impacto pandêmico em 1918, continuou a circular na população ocasionando epidemias de influenza. Seu reaparecimento resultou em epidemia global, denominada "Gripe Russa". A circulação dessa variante em São Paulo foi demonstrada por Takimoto *et al.*, em março de 1978⁽¹⁸⁾. O protótipo da nova variante, denominado de A/Brasil/11/78 (H1N1), foi preconizado pela OMS (Organização Mundial de Saúde) para a composição da vacina a ser utilizada nas estações de influenza, compreendidas no período de 1979 a 1984. A partir de 1977, as estirpes A (H1N1) e A (H3N2) circularam concomitantemente na população humana.

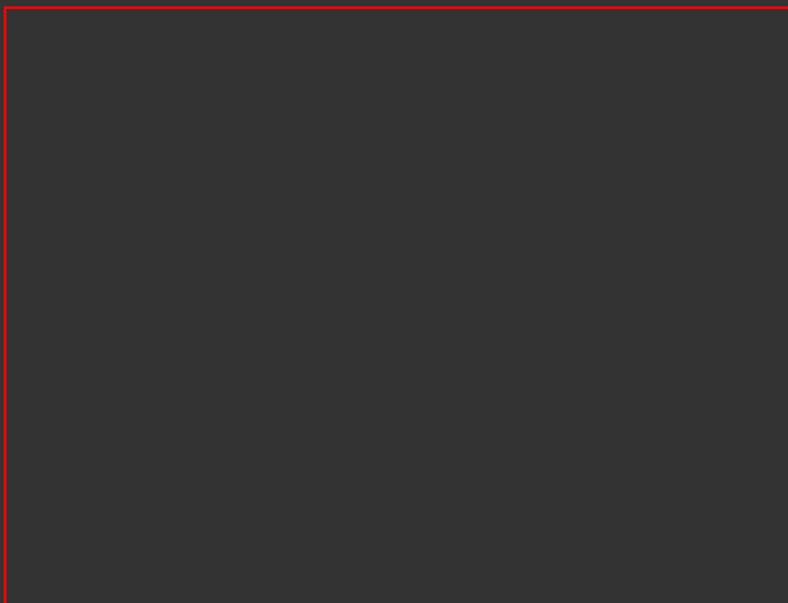
Desde então, a mortalidade e morbidade associadas à infecção pelo vírus da influenza, durante os períodos interpandêmicos, decorreram de mutação pontual (*antigenic drift*) no gene que codificara, principalmente, a hemaglutinina. As variantes resultantes foram responsáveis pelas sucessivas epidemias de influenza e essa variação antigênica do vírus qualificou-o como agente de difícil controle do ponto de vista epidemiológico. Portanto, constante ameaça à saúde pública.

As constantes epidemias do vírus da influenza resultaram da rápida evolução do genoma viral, que pode ser monitorada pela análise genética do gene que codifica a hemaglutinina. As conseqüências da infecção pelos vírus mutantes responsáveis pelas pandemias de 1918, 1957, 1968 e 1977 justificaram a necessidade do monitoramento permanente da circulação do vírus influenza. As estirpes pandêmicas – resultantes de *antigenic shift* –, responsáveis pelas pandemias de 1957 e de 1968, resultaram da recombinação genética de um vírus de reservatório aviário com um vírus que estava circulando na população humana.

Vigilância mundial

Face às altas taxas de morbidade e mortalidade, distúrbios sociais, assim como as perdas econômicas registradas mundialmente durante os períodos pandêmicos, a OMS estabeleceu, em 1947, uma rede mundial de vigilância do vírus da influenza⁽¹⁹⁾. Atualmente, essa rede é composta por 112 laboratórios nacionais, em 83 países e quatro Centros de Referência e Pesquisa, localizados em Londres (Inglaterra), Atlanta (EUA), Austrália e Japão. No Brasil, três laboratórios compõem esta rede de vigilância: a Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro), Instituto Evandro Chagas (Belém) e o Laboratório de Vírus Respiratórios do Instituto Adolfo Lutz (São Paulo), conforme demonstrado na figura 1.

Figura 1. Centros Nacionais de Referência em Vírus Respiratórios.



A participação do Laboratório de Vírus Respiratórios do IAL na Rede Mundial de Vigilância da Influenza possibilitou a execução de um projeto multidisciplinar, envolvendo a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e a Pasteur Meneios Soros e Vacinas, a qual contribuiu com a coleta sistemática de secreções respiratórias, seguindo o modelo utilizado pelo Grupo Regional de Observação da Gripe (Grog), do Centro Nacional de Influenza, localizado em Lyon (França). O projeto teve por objetivo implementar a vigilância da influenza com vistas à utilização de vacinas para o Hemisfério Sul, preconizada pela OMS.

Os 86 anos de investigações sobre o vírus da influenza, considerado o protótipo de microorganismo emergente⁽²⁰⁾, possibilitaram, entre outros aspectos, a constatação de infecção pelo vírus em aves, suínos, eqüinos e mamíferos marinhos. Webster *et al.*^(21, 22, 23) enfocaram a importância do reservatório aviário e a característica do genoma segmentado do vírus da influenza na geração das estirpes pandêmicas.

Os episódios de 1997 em Hong Kong⁽²⁴⁾ e 1999 em Kowloon, Hong Kong, e província de Guandong, China⁽²⁵⁾, decorrentes da infecção de seres humanos com vírus da influenza diretamente adquiridos do reservatório aviário, demonstraram que a vigilância epidemiológica constante é o método mais eficaz para a detecção de novas variantes virais e adoção de estratégias de controle frente à disseminação de novas variantes na população.

Em maio de 2001, um comunicado das autoridades responsáveis pela vigilância epidemiológica do vírus da influenza na China alertou a comunidade científica quanto à mortalidade de aves em Hong Kong, decorrente de infecção pelo H5N1. No entanto, esse vírus não era o mesmo vírus responsável pela infecção de aves e seres humanos em 1997.

Em 2003 e 2004, outras estirpes virais H7N7 e H7N3 do reservatório aviário infectaram seres humanos. Embora não se tenha notícia de sua disseminação entre a espécie humana, sem dúvida evidencia-se o risco de uma recombinação genética entre essas estirpes e os vírus que já circulam na espécie humana, podendo gerar um vírus com potencial pandêmico. O cenário atual da circulação do vírus da influenza exige dos profissionais envolvidos na questão agilidade na detecção precoce das estirpes circulantes.

O aumento da população mundial e a facilidade dos meios de transporte favorecem a rápida disseminação do vírus entre os diferentes continentes. Esses fatores evidenciaram a necessidade da utilização da estratégia de vacinação global.

A OMS conduz programas de vigilância para monitorar a atividade do vírus e recomenda a elaboração de planos nacionais efetivos de contingência, tendo em vista o risco potencial da ocorrência de novas pandemias.

As amostras clínicas procedentes dos diferentes continentes são submetidas às análises específicas, cujos resultados servirão de base para a avaliação da adequação e composição da vacina, que deverá conter os vírus com tendência à maior prevalência. Este sistema de vigilância laboratorial serve também como alerta global para a emergência de novas cepas pandêmicas

A partir de 2000, a vigilância da influenza no Brasil passou a ser realizada pela Rede Nacional de Influenza, coordenada pelo Ministério da Saúde, responsável pela elaboração de um plano de contingência do agravo, em colaboração com a OMS.

Serviços-sentinela

Em setembro de 2002, foram implantados serviços-sentinela de Vigilância Sindrômica e Laboratorial da Influenza, localizados no município de São Paulo, integrantes da rede Sivep-Gripe (Sistema de Vigilância da Gripe, da SVS, Ministério da Saúde), compondo a rede de vigilância mundial da gripe.

Nesse contexto, cabe ao Centro de Vigilância Epidemiológica “Professor Alexandre Vranjac”, da Secretaria de Estado da Saúde, a coordenação do sistema de monitoramento da influenza em São Paulo, em parceria com os diferentes níveis (regionais e municípios), promovendo um fluxo rápido de informações e capacidade de resposta às demandas do sistema.

No Estado, nos últimos seis anos houve o predomínio da circulação do vírus da influenza do tipo B/Beijing/184/93. No entanto, a sua circulação diminuiu em 2000, e em 2001 detectou-se o vírus tipo B/Sichuan/379/99.

Em 2002, observou-se o predomínio da circulação de um outro vírus B, o B/Hong Kong/330/2001, e, à semelhança do que ocorreu nos demais continentes, esta estirpe não constava na vacina preconizada para o Hemisfério Sul naquele ano. Detectou-se, também, a circulação do vírus B/Sichuan/379/99 e sua variante B/Shizuoka/5/2001 e do vírus tipo A/Panamá/2007/99 (H3N2), em menor proporção.

No período de janeiro a setembro de 2003, as estirpes identificadas foram:

- A/Panamá/2007/99 (H3N2)
- A/Korea/770/2002, antigenicamente relacionado à estirpe A/Panama
- A/New Caledonia/20/99 (H1N1)

Tendo em vista o incremento da vigilância epidemiológica da influenza no Estado, em maio de 2004 a Aventis Pasteur cedeu a marca Grog à Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. A iniciativa significa um reforço às atividades já implementadas de vigilância. Para tanto foi criado um Comitê Estadual de Influenza, com representantes de várias instituições estaduais, no sentido de promover discussões técnicas no que tange às decisões a serem tomadas para a otimização do sistema.

As parcerias efetivadas visam tão somente à conjugação de esforços para um correto e adequado direcionamento das ações de vigilância em relação a esse agravo. Além disso, constituem um importante expediente para sustentação do Programa de Vacinação do Idoso e ferramenta essencial para o reconhecimento precoce de surtos e/ou epidemias de influenza, bem como a detecção rápida de subtipos virais com potencial pandêmico.

Vale ressaltar a recomendação da intensificação da vigilância epidemiológica da influenza em todos os níveis. Com a identificação, notificação e investigação oportunas de surtos/epidemia de doença respiratória aguda, com detecção rápida do agente causal, é possível adotar as medidas de prevenção e controle.

BIBLIOGRAFIA

1. Chin, D. Y.; Mosley, W. M.; Poland, J. D.; Rush, D.; Johnson, O. Epidemiologic studies of type B influenza in 1961 – 1962. *Am. J. Publ. Hlth*, 53 : 1068 – 1074, 1963.
2. Philip, R. N.; Bell, J. A.; David, D. J. et al. Epidemiologic studies on influenza in familial and general population groups, 1951 – 1956. II characteristics of occurrence. *Am. J. Hyg.*, 73: 123

– 137, 1961.

3. Taber, L. H.; Paredes, A.; Glesen, W. P.; Couch, R. B. Infection with influenza A/Victoria in Houston families. *J. Hyg. (London)* 86: 303 –313, 1981.
4. Sprenger, M. J. W.; Van Naelten, M. A. M. G.; Mulder, P. G. H. & Measurel, N. – Influenza Mortality and excess deaths in the elderly, 1967 – 1982. *Epidem. Infect.*, 103: 633 – 641, 1989.
5. Szucs, T. D. – Influenza. The role of burden – of – illness research. *Pharmacoeconomics*, 16 (suppl. 1): 27 – 32, 1999.
6. Barker, W. H.; Mullooly, J. P. – Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch. Intern. Med.*, 142: 85 – 89, 1982.
7. W. H. O. Reconsideration of influenza A virus nomenclature: A W.H.O Memorandum – *Bull. Wld. Hlth Org.*, 57: 227 233, 1979.
8. Rhom, C.; Zhou, N.; Suss, J.; Webster, G. – Characterization of a novel influenza hemagglutinin, H 15: Criteria for determination of influenza A subtypes. *Virology* 217: 508 – 516, 1966.
9. Burnet, F. M. Principles of animal virology. New York : Academic Press. 1955 p. 396-402.
10. Potter, C.W. Chronicle of Influenza Pandemics. In: Nicholson, KG; Webster, RG; Hay, AJ (eds) *Textbook of Influenza*, Oxford: Blackwell, 1998, p.3-18.
11. Noble, G. R. – Epidemiological and clinical aspects of influenza. In: Bearre, AS (ed) *Basic and Applied Influenza Research*, Boca raton FL: CRC, 1982, p. 11 – 50.
12. Smith, W.; Andrews, CD. H.; Laidlaw, P.O. – A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 2: 66 – 68, 1933.
13. Meyer, C. L.; Teixeira, J. M. A gripe epidêmica no Brasil e especialmente em São Paulo (Dados e informações) *São Paulo Serviço Sanitário do Estado de São Paulo* 15: Abril, 1920.
14. Silva, N. Dados epidemiológicos e sorológicos sobre a incidência da gripe asiática em Porto Alegre. *O Hospital* 53: 849-853, 1958.
15. Williams, W. W.; Hickson, M. A.; Kane, M. A.; Kendal, A. P.; Spika, J. S.; Hinman, A. R. – Immunization policies and vaccine coverage among adults: the risk for missed opportunities. *Ann Intern Med* 108 : 615 – 625, 1988.
16. Glesen, W. P. – Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiol. Rev.* 18: 64 – 76, 1996.
17. Takimoto, S.; Pannuti, C. S.; Salles-Gomes, L. F., Barbosa, H. H. G.; Moraes, V. C.M.; Higuchi, A. E. C. Influenza em São Paulo durante os anos 1976 – 1978. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 24: 49 – 55, 1982.
18. W. H. O. WHO influenza surveillance. *Wkly. Epidem. Rec.*, 71: 353 – 360, 1996.
19. LEDERBERG, J.; SHOPE, R. E.; OAKS, S. C Jr (eds). *Emerging infections – microbial threats to health in the United States*. Washington, DC: Academic Press, 1992.
20. WEBSTER, R. G.; BEAN, W. J.; GORMAN, O T.; CHAMBERS, T. M.; KAWAOKA, Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56: 152 – 179, 1992.
21. WEBSTER, R. G.; WRIGHT, S. M.; CASTRUCCI, M. A ; BEAN, W. J.; KAWAOKA, Y. Influenza – A model of an emerging virus disease. *Intervirology* 35: 16 – 25, 1993.

22. WEBSTER, R. G.; CAMPBELL, G. H. & GRAANOFF, A. The “in vivo” production of “new” influenza viruses. III. Isolation of recombinant influenza viruses under simulated conditions of natural transmission. *Virology*, 51: 149-162, 1973.
23. SUBBARAO, K.; KLIMOV, A ; KATZ, J .; REGNERY, H.; LIM, W.; HALL, H.; PERDUE, M.; SWAYNE, D.; BENDER, C.; HUANG, J.; HEMPHILL, M.; ROWE, T.; SHAW, M.; XU, X.; FUKUDA, K. ; COX, N. Characterization of an avian influenza A(H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 279: 393 – 396, 1998.
24. W. H. O. Hong Kong special administrative region of China. *Wkly. Epidem. Rec.*, 74: 111, 1999.

Agência Paulista de Controle de Doenças

*Bepa - Av. Dr. Arnaldo, 351 - 12º andar, s. 1218
Tel.: (11) 3066-8823 / 3066-8824
e-mail: bepa-agencia@saude.sp.gov.br*