

BEPA

Boletim Epidemiológico Paulista

PUBLICAÇÃO MENSAL SOBRE AGRAVOS À SAÚDE PÚBLICA

ISSN 1806-4272

Volume 4 Número 41

maio de 2007

Nesta Edição

- Investigação do surto de toxoplasmose associado ao consumo de prato à base de carne crua (“steak tartar”), nos municípios de São Paulo e Guarujá, SP – Novembro de 2006** 2
Toxoplasmosis outbreak investigation associated with raw meat dish named “steak tartar”, in the cities of São Paulo and Guarujá, SP – November 2006
- Diagnóstico ante-mortem da raiva humana: anticorpos neutralizantes em soro e líquido cefaloraquidiano** 8
Ante-mortem diagnosis of human rabies: virus-neutralizing antibodies in serum and cerebrospinal fluid
- Influenza – Trajetória no Século XX** 13
Influenza – Trajectory in the XX Century
- Campanha Nacional de Vacinação Contra Poliomielite – 16 Junho e 25 de Agosto e 2007** 21
National Vaccination Campaign Against Polio June, 16 and August, 25, 2007
- Instruções aos Autores** 26
Author’s Instructions



O Boletim Epidemiológico Paulista é uma publicação mensal da Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD), da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.
Av. Dr. Arnaldo, 351 – 1º andar, sl. 135
CEP: 01246-900 – Brasil
Tel.: 55(11) 3066-8823 e 3066-8825
bepa@saude.sp.gov.br

Expediente

Coordenadora

Clélia Maria Sarmento de Souza Aranda

Editora Geral

Clélia Maria Sarmento de Souza Aranda

Editores Associados

Afonso Viviane Junior – SUCEN/SP
Cilmara Polido Garcia – CVE/CCD/SES-SP
Fernando Fiuza – Instituto Clemente Ferreira/CCD/SES-SP
José Carlos do Carmo – CEREST/CCD/SES-SP
Marcos da Cunha Lopes Virmond – ILSL/CCD/SES-SP
Maria Clara Gianna – CRT/DST/Aids/CCD/SES-SP
Maria Cristina Megid – CVS/CCD/SES-SP
Marta Lopes Salomão – IAL/CCD/SES-SP
Neide Yume Takaoka – Instituto Pasteur/CCD/SES-SP

Consultores Científicos

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza – FM/Unesp/Botucatu - SP
Cristiano Corrêa de Azevedo Marques – CCD/SES-SP
Eliseu Alves Waldman – FSP/USP/SP
José Cássio de Moraes – FCM-SC/SP
Luiz Eduardo Batista – CCD/SES-SP
Luiz Jacintho da Silva – FM/Unicamp
Maria Bernadete de Paula Eduardo – CCD/SES-SP
Vilma Pinheiro Gawyszewsk – CCD/SES-SP

Coordenação Editorial

Cecília Abdalla
Cláudia Malinverni
Letícia Maria de Campos
Sylia Rehder

Núcleo de Comunicação – GTI

Projeto gráfico/editoração eletrônica

Marcos Rosado – Nive/CVE
Zilda M Souza – Nive/CVE

Artigo Original

Investigação do surto de toxoplasmose associado ao consumo de prato à base de carne crua (“steak tartar”), nos municípios de São Paulo e Guarujá, SP – Novembro de 2006

Toxoplasmosis outbreak investigation associated with raw meat dish named “steak tartar”, in the cities of São Paulo and Guarujá, SP – November 2006

Maria Bernadete de Paula Eduardo¹, Elizabeth Marie Katsuya¹, Sônia Regina T. S. Ramos², Eliana Izabel Pavanello², Olga Ribas Paiva², Sheila do Nascimento Brito², Geraldine Madalosso²

¹Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar, do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vrajac”, da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – DDTHA/CVE/CCD/SES-SP

²Gerência do Centro de Controle e Prevenção de Doenças, da Coordenadoria de Vigilância em Saúde, da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo – COVISA/SMS

Resumo

A toxoplasmose é uma doença freqüentemente assintomática, que nos quadros agudos pode causar febre, linfadenopatia, linfocitose e dores musculares que persistem durante dias a semanas. Pode acometer pulmão, miocárdio, fígado, cérebro, e, freqüentemente, causar coriorretinite. Causada pelo *Toxoplasma gondii*, pode ser transmitida por água e alimentos contaminados pelo parasita, e ao feto, por via transplacentária, se a paciente grávida contrair a infecção em qualquer tempo de gestação. Dependendo da idade fetal em que ocorreu a infecção, os achados comuns podem ser aborto, prematuridade, baixo peso, coriorretinite pós-maturidade, estrabismo, icterícia e hepatomegalia. Em 8/12/2006, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP) notificou ao Centro de Vigilância Epidemiológica um caso de toxoplasmose aguda, ocorrido em novembro de 2006, no município de Guarujá, relacionado a mais cinco casos residentes no município de São Paulo, entre eles, uma gestante. Este informe resume os achados da investigação do surto relacionado ao consumo de um prato feito à base de carne bovina crua, conhecido como “steak tartar”. Medidas sanitárias e educacionais foram desencadeadas para prevenir novos casos.

Palavras-chave: toxoplasmose; doenças transmitidas por alimentos; segurança de alimentos; vigilância epidemiológica.

Abstract

Toxoplasmosis is a disease, frequently asymptomatic, that can cause acute infections with fever, lymphadenopathy, lymphocytosis and muscular pain during days and weeks. It may affect lung, heart, liver, brain and frequently cause chorioretinitis. It is caused by *Toxoplasma gondii* and transmitted by water and food contaminated by parasite. Transplacental infections can occur if the pregnant woman acquires the infection during the any period of gestation. Depending fetal age of infection, the common injuries can be abortion, prematurity, low weight, chorioretinitis, jaundice, hepatomegaly and others. On December 8, 2006, the Hospital das Clínicas, of FMUSP notified to the Center for Epidemiologic Surveillance one acute toxoplasmosis case,

occurred in the city of Guarujá, related to more five cases residents in the city of São Paulo, among them, a pregnant woman. This report summarizes the findings of the outbreak investigation which linked the illness to the ingestion of a raw meat dish named "steak tartar". Educational and sanitary measures were developed to prevent new cases.

Key words: toxoplasmosis; foodborne diseases; food safety; epidemiologic surveillance.

Introdução

A toxoplasmose é uma doença geralmente assintomática. Nos quadros agudos simula uma mononucleose, podendo o paciente apresentar febre, linfadenopatia, linfocitose e dores musculares que persistem durante dias a semanas. Pode acometer pulmão, miocárdio, fígado, cérebro e, frequentemente, causa coriorretinite. O agente causal é o *Toxoplasma gondii*, um protozoário coccídio intracelular, próprio dos gatos, que pertence à família *Sarcocystidae*, da classe *Sporozoa*¹.

O *T. gondii* é transmitido ao homem por três vias:

1) ingestão de carne crua ou mal-cozida contendo cistos de *Toxoplasma*; os cistos sobrevivem por semanas no frio, mas em geral são inativados pelo congelamento e pelo calor;

2) ingestão de oocistos do solo, areia, latas de lixo e em qualquer lugar onde os gatos defecam em torno das casas e jardins, podendo disseminar-se através de hospedeiros transportadores, como moscas, baratas, minhocas, por mãos, água e alimentos contaminados por fezes de gatos. Os oocistos podem sobreviver durante meses no ambiente e são resistentes a desinfetantes, congelamento e processo de secagem, mas destruídos pelo aquecimento a 70°C por dez minutos; submetidos ao congelamento, em geral, tornam-se menos infectantes e

3) transmissão transplacentária; transmite-se ao feto, por via transplacentária, se a paciente grávida contrair a infecção em qualquer tempo de gestação. Dependendo da idade fetal em que ocorreu a infecção, os achados comuns são prematuridade, baixo peso, coriorretinite pós-maturidade, estrabismo, icterícia e hepatomegalia. Se a infecção ocorre no último trimestre da gravidez, o bebê pode apresentar pneumonia, miocardite ou hepatite com icterícia e anemia, trombocitopenia, retinocoroidite, falta de ganho de peso, ou pode ser assintomático. No segundo trimestre, pode haver prematuridade, encefalite com convulsões, hidrocefalia e calcificações cerebrais. O feto apresentará lesão cerebral, deformidades físicas e convulsões. O aborto, em geral, pode estar associado à toxoplasmose, especialmente no primeiro tri-

mestre da gravidez. Pacientes imunodeficientes são mais acometidos pela infecção, neles ocorrendo com maior frequência a cerebrite^{2,3}.

Pode ocorrer, também, transmissão através da inalação de oocistos esporulados. As fezes de cabras e vacas infectadas podem conter taquizoítos. Na literatura há vários estudos sobre a infecção em animais para consumo alimentar. A infecção por transfusão de sangue e transplante de órgãos de um doador infectado é rara, mas pode ocorrer^{2,3,4}.

Existem três estágios principais de desenvolvimento do parasita: taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos. Os taquizoítos são organismos de rápida multiplicação da infecção aguda, também chamados de formas proliferativas e trofozoítos. Os bradizoítos são organismos de multiplicação lenta ou de repouso nos cistos do toxoplasma e se desenvolvem durante a infecção crônica no cérebro, na retina, no músculo esquelético e cardíaco e em outras partes. Os esporozoítos desenvolvem-se nos esporocistos dentro dos oocistos que são eliminados pelas fezes dos gatos e, por via oral, são altamente infectantes para os mamíferos, as aves e o homem. Após a ingestão pelo gato de tecidos contendo oocistos ou cistos, estes são liberados no organismo e penetram no epitélio intestinal, onde sofrem reprodução assexuada, seguida de reprodução sexuada, se transformando em oocistos que podem ser excretados junto com as fezes. Os oocistos não esporulados necessitam de 1 a 5 dias para se esporularem no ambiente, tornando-se infectivos. Os gatos são considerados hospedeiros completos, pois apresentam o ciclo extra-intestinal ou tecidual, composto por taquizoítos em grupos e bradizoítos em cistos. Os homens, os mamíferos não felinos e os pássaros são hospedeiros intermediários ou incompletos, nos quais ocorre apenas o ciclo tecidual extra-intestinal^{2,3,4}.

Os gatos eliminam centenas de milhares ou milhões de oocistos durante a primoinfecção. Os oocistos persistem no solo úmido até 12 ou 18 meses, o que significa que um oocisto, de um único gato, pode infectar milhões de pessoas. Oocistos espalha-

dos por gatos esporulam e tornam-se infectivos de 1 a 5 dias e podem permanecer na água ou solo úmido por cerca de um ano. Cistos no músculo de animal infectado permanecem infectantes se a carne for ingerida crua ou mal-cozida^{2,3,4}.

A distribuição da doença é mundial e afeta os mamíferos e as aves. A infecção no homem é comum, principalmente em regiões de clima quente e de baixa altitude. A alta prevalência de infecção em alguns países do Primeiro Mundo está relacionada ao consumo de carne crua ou mal-cozida, enquanto que nas Américas Central e Latina a alta prevalência é devida à presença de grandes quantidades de gatos abandonados, em climas que favorecem a sobrevivência de oocistos. Nestes países, freqüentemente, ocorrem surtos relacionados à contaminação da água por fezes de gatos^{1,2,3}.

O período de incubação varia de 10 a 23 dias, quando a infecção provém da ingestão de carne crua ou mal-cozida; de 5 a 20 dias, em uma infecção associada a gatos^{1,2,3,4}.

O diagnóstico baseia-se em sinais clínicos e na confirmação laboratorial por estudos sorológicos, na demonstração do agente em tecidos ou líquidos corporais, em biópsia ou necrópsia ou na identificação do agente em animais ou alimentos. Aumentos dos níveis de anticorpos apontam para infecção ativa. A presença de IgM específico e/ou aumento dos títulos de IgG em soro seqüencial de crianças é evidência conclusiva de infecção congênita. Altos níveis de anticorpos IgG podem persistir por anos, não significando atividade da doença^{1,2,3,4}.

O tratamento consiste de citotóxicos ou imunossuppressores. Não é necessário para pessoas saudáveis e não grávidas. Para mulheres grávidas e pessoas com imunodeficiência o tratamento deve ser feito com pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico, durante quatro semanas. Clindamicina em adição a esses agentes é utilizada para tratamento da toxoplasmose ocular. Espiramicina é usada em gestantes para prevenir a infecção placentária.

As medidas de controle são:

1) notificação de surtos – a ocorrência de surtos requer a notificação imediata às autoridades de vigilância epidemiológica municipal, regional ou central, para que se desencadeie a investigação das fontes comuns e o controle da transmissão através de medidas preventivas e

2) medidas preventivas – a infecção é prevenida através do cozimento adequado da carne e/ou congelamento da mesma para diminuir sua infectividade; as fezes devem ser eliminadas juntamente com a areia onde os gatos defecam para prevenir que os esporocistos se tornem infectantes. A mão

deve ser lavada depois da manipulação de carne crua e após o contato com terra contaminada por fezes de gato; manter as crianças distantes dos locais onde os gatos infectados defecam. Os pacientes com Aids devem receber tratamento profilático contínuo com pirimetamina, associada à sulfadiazina e ácido fólico. Gestantes devem ser informadas sobre os fatores de risco e perigos da toxoplasmose. A irradiação da carne ou cozimento a 66°C inativam os cistos^{3,4,5}.

A toxoplasmose não consta da lista de notificação obrigatória, não havendo, portanto, dados sistemáticos sobre ela no Brasil. Contudo, surtos de doenças transmitidas por água e alimentos são de notificação obrigatória, o que possibilita o registro da toxoplasmose quando identificada em surtos da doença aguda. Grande parte dos surtos descritos em literatura, no País, foi associada à transmissão pela água^{6,7,8}. No Estado de São Paulo, o sistema de vigilância registrou cinco surtos de toxoplasmose aguda, com mais de 100 casos no total, no período de 1999 a 2005, veiculados por água, carne e contato com gatos, a maioria deles no Interior⁸.

Em 8/12/2006, o Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP) notificou um caso de toxoplasmose aguda ao Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (CVE), órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP). Ele estava relacionado à ocorrência de mais cinco casos que compartilharam de uma refeição comum, em 3 e 4 de novembro de 2006. Este informe resume os achados da investigação do surto relacionado ao consumo de um prato feito à base de carne bovina crua, conhecido como “steak tartar”.

Métodos

A investigação epidemiológica constou de entrevistas de doentes e não doentes, com levantamento dos dados clínicos e laboratoriais dos casos, do histórico alimentar de todos os comensais que compartilharam as refeições comuns e do levantamento de outros possíveis fatores de exposição para a doença, entre os expostos. A investigação sanitária constou de inspeção ao edifício onde foi preparada a refeição suspeita e ao estabelecimento comercial onde a carne moída foi adquirida. Não havia sobras da carne consumida para análises laboratoriais. As entrevistas foram feitas pela equipe de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e a inspeção sanitária, pela Vigilância Sanitária da Secretaria Municipal de Guarujá.

Resultados e discussão

Investigação epidemiológica

Os casos identificados no surto foram:

- Caso 1 – R.R.D.M., sexo feminino, idade 40 anos, residente no município de Guarujá (SP). Início dos sintomas em 11/11/2006, com febre, cefaléia intensa, dor retro-orbitária, exantema discreto em abdome, artralgia, mialgia e gengivorragia. Primeira hipótese diagnóstica foi dengue, com sorologia negativa. Sorologia positiva para toxoplasmose.
- Caso 2 – W.L.P., sexo masculino, 44 anos. Início dos sintomas em 7/11/2006, com febre, cefaléia, mialgia e artralgia. Primeira hipótese diagnóstica foi de dengue, com sorologia negativa. Sorologia para toxoplasmose positiva.
- Caso 3 – V.C.C., sexo feminino, 24 anos, esposa do caso 2, gestante, 30 semanas. Início dos sintomas em 5/11, com febre, cefaléia e mialgia. Primeira hipótese diagnóstica foi de dengue, com sorologia negativa. Sorologia para toxoplasmose positiva. Tratou com espiramicina, sulfadiazina, pirimetamina a partir de 1 de dezembro. Em 1 de janeiro/2007 constatou óbito fetal.
- Caso 4 – E., sexo feminino, 63 anos. Início dos sintomas em 11/11, com mal-estar, náusea, sonolência e febre. Sorologia para dengue negativa. Sorologia para toxoplasmose positiva.
- Caso 5 – L.F.R., sexo masculino, 13 anos. Início dos sintomas em 10/11, com febre alta, mal-estar, mialgia, dor no corpo e tremores. Leucócitos e plaquetas diminuídas. Sorologias para toxoplasmose e para dengue positivas.
- Caso 6 – M.F.R., sexo feminino, 11 anos, irmã do caso 5. Início dos sintomas em 12/11, com febre alta, mal-estar, mialgia, dor no corpo. Sorologias positivas para dengue e toxoplasmose.

As características clínicas podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes do surto de toxoplasmose aguda. Guarujá e São Paulo, novembro de 2006.

Sinais/Sintomas	N.	%
Febre	6	100
Mialgia	5	83
Artralgia	4	67
Linfadenopatia	4	67
Cefaléia	3	50
Hepatomegalia	2	33
Exantema	1	17

Fonte: DDTHA/CVE e CCD/SMS-SP.

Não foram notificados ou identificados outros casos de moradores do edifício que não tenham compartilhado das refeições suspeitas.

Em relação à história alimentar, verificou-se que no dia 3 de novembro, entre 16 e 23 horas, 14 pessoas compartilharam de um almoço servido na área de lazer do prédio de um dos casos (R.R.D.M.); composto de churrasco de carne bovina e lingüiça e carne de porco assada, amendoim industrializado, salada com maionese, farofa, arroz e um prato de origem alemã, com carne moída crua, chamado "steak tartar", que é misturado a uma gema de ovo crua e diversos temperos. No dia 4, o churrasco continuou, com sobras de carne do dia anterior, sendo servido entre 15 e 22 horas.

A carne moída utilizada no "steak tartar" foi comprada em um supermercado localizado no município do Guarujá (SP), no dia 3, às 10h30, tendo permanecido na geladeira até 15 horas, quando foi misturada à gema crua, mostarda, aliche, conhaque, sal, salsinha, cebolinha, cebola e alcaparras e servida às 16 horas. O prato foi preparado na área de lazer do edifício.

A investigação epidemiológica indicou que os almoços de 3 e 4 de novembro de 2006, no Guarujá, são os eventos suspeitos comuns compartilhados pelos comensais doentes e não doentes. Não havia sobras das carnes servidas nas refeições suspeitas para análises laboratoriais. Seis pessoas entre dez que ingeriram a carne crua adoeceram (TA= 60%). Quatro pessoas não ingeriram a carne crua e não adoeceram (TA=0%).

O período de incubação variou de 1 a 8 dias após o consumo de carne crua (mediana = 6 dias); a faixa de variação de idade foi de 11 a 63 (mediana = 42); 67% do sexo feminino e 33% do sexo masculino.

Investigação sanitária

A Vigilância Sanitária da Secretaria Municipal do Guarujá, em inspeção ao edifício, constatou que a churrasqueira ficava na área aberta de lazer do prédio e que havia muitos gatos nas redondezas. Entre os moradores do prédio, um apenas possui animal de estimação, um cachorro. Segundo informações fornecidas pelo síndico, a caixa d'água possui tampa, permanecendo adequadamente fechada todo o tempo, e é lavada e higienizada a cada 12 meses.

A vistoria ao supermercado foi realizada em 14/12/2006, sendo coletadas amostras de carnes para análise de orientação. Verificou-se a procedência das carnes, mediante a apresentação de

notas fiscais pelo responsável legal do estabelecimento. A vigilância lavrou autos de apreensão e intimação, constatando-se algumas irregularidades no local, tais como fracionamento e embalagem das porções de modo incorreto, carnes vencidas armazenadas em local impróprio, nas câmaras frias e paletes, problemas na temperatura de conservação, higiene inadequada da mesa de corte, das máquinas e utensílios e necessidade de reformas da mesa de embalagem. Segundo a VISA não havia sinais de presença de animais.

O Instituto Adolfo Lutz (IAL) de Santos realizou os testes laboratoriais para caracterização organoléptica do produto, estado de conservação, exames macroscópico para sujidades, parasitas e larvas e exame microbiológico para *Salmonella sp.* Não foram feitos testes para a presença de *T. gondii* nas carnes apreendidas.

A amostra de carne crua apresentou reação de Éber para gás sulfídrico positiva, com pH: 5,96 e 5,81. As demais carnes – capa de contrafilé e picanha – estavam em conformidade com a legislação. A amostra testada era referente a duas embalagens de carne crua a granel congelada, com etiqueta com a data do processamento e embalagem (14/12/06), sendo que o teste revelou estado de conservação da carne putrefato.

Os resultados obtidos se restringem às amostras analisadas e coletadas no dia 14/12/06, um mês após o episódio, e não têm valor para implicação do alimento envolvido no surto, pois não são sobras do que foi ingerido. Contudo, são úteis para avaliação das condições de conservação no estabelecimento ou de indícios de contaminação na origem da produção.

A vigilância sanitária constatou que as carnes encontradas no momento da inspeção foram adquiridas de um distribuidor com sede no município de São Paulo. Não foram obtidas informações sobre possível aquisição de carnes de abatedouros clandestinos. A fiscalização a frigoríficos e fazendas de criação é de responsabilidade dos órgãos de defesa animal e agricultura. Foi encaminhado um relatório com todos os resultados das investigações ao Centro de Vigilância Sanitária (CVS) – órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) –, para providências complementares em seu âmbito, bem como para comunicação do episódio à Secretaria de Estado da Agricultura de São Paulo e ao Ministério da Agricultura e Abastecimento.

Conclusões

Embora a investigação epidemiológica tenha demonstrado que o “steak tartar” é o alimento provável causador do surto de toxoplasmose, não foi

possível determinar em que momento a carne foi contaminada: se durante o preparo na área de lazer, se no estabelecimento de venda, se originalmente no processo de abate e distribuição ou na criação do gado bovino. Rastreamentos nesses estabelecimentos, ainda que tardios, são de grande utilidade, pois podem fornecer indícios das fontes de contaminação e prevenir futuros casos.

Ações educativas sobre a importância da toxoplasmose e as formas de prevenção da doença devem ser desenvolvidas junto à população, abordando-se o problema da criação de animais para consumo alimentar e o convívio com gatos, sobre os riscos de hábitos de consumo de carnes cruas, os cuidados com a água de beber e com a caixa d'água (limpeza e vedação adequadas contra a entrada de animais), além de atividades de conscientização sobre as formas de prevenção necessárias para os grupos de indivíduos de maior risco, como gestantes, crianças e imunodeprimidos.

Cabe destacar, também, a necessidade de estudos complementares para determinação do impacto da doença na população e de implementação da vigilância epidemiológica nos municípios, visando à melhoria do sistema de captação de casos da toxoplasmose. A vigilância ativa com base em laboratório e a introdução de novas técnicas de biologia molecular para a análise de água, alimentos e de amostras clínicas de pacientes podem trazer importantes contribuições para se conhecer a epidemiologia e a proporção de alimentos causadores de surtos e casos de toxoplasmose.

Agradecimentos

À Vigilância Epidemiológica da GVE Baixada Santista e à Vigilância Sanitária do município de Guarujá, que participaram do levantamento de dados complementando o trabalho realizado no âmbito do município de São Paulo.

Referências bibliográficas

1. Benenson AS (Editor). Control of Communicable Diseases Manual. 16th Edition. Washington DC: APHA; 1995.
2. Frenkel JK. Toxoplasmose. In: Veronesi R & Focaccia R. Tratado de Infectologia. 2^a Ed. São Paulo: Atheneu 1997; p.1290-1305.
3. Bonametti AM, Passos JN, Silva, EMK, Bortolliero AL. Surto de Toxoplasmose Aguda Transmitida Através de Ingestão de Carne Crua de Gado Ovino. **Rev Soc Bras Med Trop** 1997; 30(1):21-25.
4. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. **Lancet** 2004; 363:1965-76.

5. Centers for Diseases Control and Prevention. DPDx *Toxoplasmosis*. [Acessado em 12 abr. 2007]. Disponível em: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>.
6. Bahia-Oliveira LMG, Jones JJ, Azevedo-Silva J, Alves CCF, Oréfice F, Addiss DG. Highly Endemic, Waterborne Toxoplasmosis in North Rio de Janeiro State, Brazil. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet] 2003 jan. [Acessado em 24 maio 2007]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/EID/vol19no1/02-0160.htm>.
7. Heukelbach J, Meyer-Cirkel V, Moura RCS, Gomide M, Queiroz JAN, Saweljew, Liesenfeld O. Waterborne toxoplasmosis, Northeast Brazil. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2007 Feb. [Acessado em 24 maio 2007]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/EID/content/13/2/287.htm>.
8. Moura L, Bahia-Oliveira LLMG, Wada MY, Jones JL, Tuboi SH, Carmo, EH, Ramalho WM, Camargo NJ, Trevisan R, Graça RMT, Silva, AJ, Moura I, Dubey JP, Garrett D. Waterborne Toxoplasmosis, Brazil, from field to gene. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2006 feb. [Acessado em 24 maio 2007]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol12no02/04-1115.htm>.
9. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica. Informe-Net Surtos (tabelas) [acessado em abril 2007 para informações de 1995 a 2005] [online]. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br>, (em Doenças Transmitidas por Água e Alimentos, Dados Estatísticos).

Correspondência/Correspondence to

Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar
Av. Dr. Arnaldo, 351 – 6º andar – sala 607
Cerqueira César – São Paulo/SP
CEP: 01246-900
E-mail: dvhidri@saude.sp.gov.br

Artigo Original

Diagnóstico *ante-mortem* da raiva humana: anticorpos neutralizantes em soro e líquido cefalorraquidiano

Ante-mortem diagnosis of human rabies: virus-neutralizing antibodies in serum and cerebrospinal fluid

Luciana Botelho Chaves¹, Andréa de Cássia Rodrigues Silva¹, Graciane Maria Medeiros Caporale¹, Karin Corrêa Scheffer¹, Salim Jorge Waquim Neto², Maria Luiza Carrieri¹, Ivanete Kotait¹

¹Instituto Pasteur, da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – IP/CCD/SES-SP

²Secretaria do Estado da Saúde do Maranhão – SES-MA

Suporte/financial support

Instituto Pasteur, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão

Resumo

O diagnóstico laboratorial *ante-mortem* da raiva humana envolve a pesquisa do vírus em folículo piloso, saliva, líquido cefalorraquidiano (LCR) e impressões de córnea, e a pesquisa de anticorpos neutralizantes do vírus da raiva (AcN) em amostras de soro e LCR. A presença de AcN no soro ou LCR de indivíduos não vacinados é indicativa de raiva, porém, esses resultados só ocorrem nos estágios finais da doença. Neste estudo foram analisados os resultados da pesquisa de AcN em amostras de soro e/ou LCR de três pacientes com suspeita de raiva, sem histórico de sorovacinação. O método de pesquisa de AcN foi o microteste simplificado de inibição de fluorescência. O paciente A, apesar de não ter tido análise de sistema nervoso central (SNC), teve diagnóstico de raiva com base nos sintomas clínicos e títulos de AcN de 3,0 UI/mL no soro e 0,37 UI/mL no LCR. Dos dois pacientes que tiveram o vírus identificado *post-mortem* no SNC, o paciente B apresentou LCR com título de 12,0 UI/mL de AcN e o paciente C apresentou resultados negativos de AcN no soro e no LCR, sendo compatíveis com a relação existente entre coleta e período de morbidade. Esses resultados mostram que a pesquisa de AcN de pacientes suspeitos de raiva, sem histórico de sorovacinação e com longo período de morbidade, deve ser feita em coletas subseqüentes de soro e LCR, para possibilitar o diagnóstico *ante-mortem* da raiva, especialmente quando a coleta *post-mortem* de SNC tornar-se inviável.

Palavras-chave: raiva humana; diagnóstico *ante-mortem*; líquido cefalorraquidiano; anticorpos neutralizantes de vírus.

Abstract

The laboratorial *ante-mortem* diagnosis of human rabies include the detection of rabies virus in skin biopsy, saliva, cerebrospinal fluid (CSF), corneal smear and also the detection of rabies virus-neutralizing antibodies (VNA) in serum or CSF samples. The detection of rabies VNA in the serum or CSF of unvaccinated individuals is diagnostic of rabies, but it occurs late in course of the disease. In this study were analyzed the results of VNA in serum

and /or CSF of three cases of patients suspect of rabies, with no history of previous vaccination or passive immunization. The VNA evaluation was performed by the simplified fluorescence inhibition microtest. The patient A received diagnostic of rabies, despite of there wasn't analyses of central nervous system (CNS), supported by the clinical symptoms and results of VNA titers of 3,0 IU/mL in serum and 0,37 IU/mL in CSF. About the two patients who had the rabies virus identified for the techniques *post-mortem* in the CNS, the patient B presented 12 IU/mL of VNA in CSF and the patient C had negative results of VNA titers in serum and CSF samples, which were compatible to period of morbidity. These results indicated that the determination of VNA in serum and CSF samples of rabies human suspect cases, with no history of previous vaccination or passive immunization should contribute to *ante-mortem* diagnosis if successive collects were done to evaluate the progression of VNA titers establishing more safety in diagnostic, especially in those cases that the brain tissue can be collected for any reason.

Key words: human rabies; *ante-mortem* diagnosis; cerebrospinal fluid; virus neutralizing antibodies.

Introdução

A raiva é uma infecção viral do sistema nervoso central (SNC) que causa encefalite e, uma vez que os sintomas clínicos aparecem, é invariavelmente fatal. A infecção normalmente ocorre por inoculação do vírus da saliva contaminada na pele por mordedura, arranhadura ou lambedura de mucosas¹. Em raros casos a transmissão da raiva em humanos foi associada à inalação de aerossóis² e transplantes de órgãos^{3,4}.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o número estimado de óbitos humanos causados pela raiva é de 55.000 casos por ano, principalmente em áreas rurais da África e da Ásia. O número de pessoas que recebem tratamento profilático após exposição a animal suspeito de infecção pelo vírus da raiva chega a dez milhões por ano⁵.

No Brasil, entre 1980 e 2004, houve uma redução significativa no número de casos registrados por ano, caindo de 173 para 30, representando uma queda de 83%. Em 2005, foram 45 casos de raiva humana e em 2006 esse número caiu para nove, sendo que a maioria dos casos de 2004 e 2005 ocorreu nas regiões Norte e Nordeste, tendo como principal transmissor o morcego hematófago^{6*}.

Atualmente, todos os Estados brasileiros têm à disposição, nas unidades de saúde, vacina produzida em cultura celular, de boa qualidade e alta potência, para a prevenção da doença. O soro contendo anticorpos contra o vírus da raiva está disponível nos hospitais de referência para ser usado quando indicado.

A raiva humana transmitida pelo cão está controlada na região Sul e em alguns Estados do Sudeste,

e há perspectiva de sua eliminação ainda nesta década. Em 1980, foram registrados 157 casos (89,7%) de raiva humana transmitida por cão ou gato e em 2004, somente seis casos (20%) transmitidos por esses mesmos animais. Esses resultados foram obtidos com a vacinação em massa de cães e gatos, principais transmissores do vírus, além de captura de animais errantes e bloqueio de focos⁶.

O diagnóstico *ante-mortem* consiste em pesquisa tanto de vírus da raiva em amostras de saliva, líquido cefalorraquidiano (LCR), impressões de córnea e biópsia de pele, como também por pesquisa de anticorpos neutralizantes do vírus (AcN) em amostras de soro e LCR⁷.

A estimulação de linfócitos B para síntese de imunoglobulinas na infecção natural geralmente não ocorre antes de os sintomas clínicos aparecerem. A produção de anticorpos neutralizantes (AcN) se dá após a infecção disseminada do SNC, em resposta à quantidade maciça de antígeno viral gerado que entrou em contato com o sistema retículo endotelial. O título de AcN permanece baixo até a fase terminal da doença e atinge seu pico próximo da morte^{8,9}.

A escolha das técnicas para diagnóstico *ante-mortem* varia muito de acordo com o estágio da doença; a detecção de antígeno é geralmente sensível durante os primeiros dias, enquanto AcN em LCR e soro tendem a aparecer depois de 7 a 10 dias da doença¹⁰. Portanto, a presença de AcN no soro e/ou no LCR de indivíduos sem histórico recente de imunização contra a raiva é indicativo de infecção pelo vírus, mas esses títulos só aparecem tardiamente¹¹.

*Fonte: COVEV/CGDT/DEVEP/SVS/MS

O diagnóstico precoce dos casos de raiva humana é essencial para determinar a fonte de infecção e, conseqüentemente, a adoção de medidas de controle da doença, tais como evitar tratamentos e procedimentos inadequados ao paciente, diminuir os contatos com o mesmo e indicar a profilaxia pós-exposição aos indivíduos que tiveram contato com paciente infectado¹².

O objetivo desse estudo foi analisar os resultados da pesquisa de AcN do vírus da raiva utilizada como técnica de diagnóstico *ante-mortem*, em três casos de pacientes suspeitos de raiva.

Material e métodos

Relato dos casos

As informações referentes aos sintomas clínicos dos pacientes e tempo de morbidade foram retiradas das requisições de exames, encaminhadas juntamente com as amostras destinadas ao diagnóstico laboratorial da raiva para o Instituto Pasteur de São Paulo.

O paciente A era do sexo feminino, tinha 6 anos de idade e histórico de agressão na mão por morcego hematófago. Os primeiros sintomas, dor no pescoço e abdômen, apareceram aproximadamente um mês após a agressão, seguidos de febre, vômitos e confusão mental. As amostras de soro e LCR foram coletadas 19 dias após os primeiros sintomas e 11 dias antes do óbito. Uma lâmina contendo impressões de córnea também foi coletada para a pesquisa de vírus. O LCR e uma amostra de saliva também foram analisados para isolamento viral. Não foi realizada a coleta de amostra de sistema nervoso central (SNC) para o exame *post-mortem*.

O paciente B era do sexo masculino, 27 anos de idade, com histórico de agressão por mordedura de cão em membro superior. Uma amostra de LCR foi coletada 20 dias após os primeiros sintomas, o mesmo dia em que ocorreu o óbito. Não houve envio de amostra de soro. Após o óbito foi coletado fragmento do SNC para o diagnóstico viral.

O paciente C era do sexo masculino, 47 anos de idade. Foi realizada a coleta de soro e de LCR 20 e 23 dias antes do óbito, respectivamente. Amostras de saliva, LCR e SNC foram examinadas para a pesquisa de antígeno viral.

Deteção do vírus da raiva

A pesquisa de antígeno rábico foi realizada nas amostras de SNC e lâminas com impressão de córnea pela técnica de imunofluorescência direta¹³. A técnica de isolamento viral por inoculação em camundongos foi realizada nas amostras de SNC, LCR e saliva¹⁴.

Avaliação dos títulos de anticorpos neutralizantes

A pesquisa de AcN foi feita em amostras de soro e LCR pelo microteste simplificado de inibição de fluorescência¹⁵.

Diluições duplas seriadas das amostras e do soro padrão foram feitas em um volume final de 100µL em microplacas de 96 orifícios. O volume de 50µL da suspensão de vírus PV, com diluição capaz de infectar de 80% a 100% das células, foi acrescentado ao soro diluído e as microplacas foram incubadas durante uma hora, a 37°C em atmosfera com 5% de CO₂. Em seguida, foram adicionados 50µL de suspensão de células BHK-21 (1 X 10⁶ células/mL) e a microplaca foi novamente incubada por mais 24 horas, a 37°C em atmosfera com 5% de CO₂.

O meio de cultura foi aspirado das placas e as células foram fixadas com acetona gelada diluída a 80% em água destilada. As placas foram secas e incubadas com conjugado fluorescente anti-ribonucleoproteínas (RNPs) do vírus da raiva, produzido no Instituto Pasteur, durante uma hora, a 37 °C. As placas foram lavadas com PBS e depois com água destilada e em seguida foram adicionados, a cada orifício, 50µL de glicerina diluída a 10% em tampão PBS 0,01M, pH 7,0. A leitura foi realizada em microscópio invertido de fluorescência, com aumento de 100 vezes, determinando a diluição que apresentou 50% de infecção. O título foi obtido por comparação com soro padrão homólogo contendo 300 UI/mL.

Resultados

Os resultados dos testes laboratoriais realizados com as amostras recebidas para diagnóstico de raiva estão resumidos nas Tabelas 1 e 2. A Tabela 1 apresenta os resultados de dosagem de AcN *ante-mortem* fazendo a associação com o período da coleta da amostra. A Tabela 2 apresenta os resultados da pesquisa de antígeno viral *ante-mortem* e *post-mortem*.

Tabela 1. Resultados das amostras dos pacientes submetidas ao diagnóstico sorológico *ante-mortem* relacionando o dia da coleta com o período de morbidade.

Paciente	Amostras	DAD	DAO	AcN UI/mL
A	Soro	19	11	3,00
	LCR	19	11	0,37
B	LCR	20	0	12,00
C	LCR	*	23	< 0,06
	Soro	*	20	< 0,06

DAD: dias após primeiros sintomas (doença)

DAO: dias antes do óbito

*Dado não informado

AcN: anticorpos neutralizantes

LCR: líquido cefalorraquidiano

Tabela 2. Resultados das amostras dos pacientes submetidas ao diagnóstico virológico.

Pacientes	Amostra	IFD/PB
A	Córnea-teste	Negativo
	LCR	Negativo
	Saliva	Negativo
B	SNC	Positivo
C	Saliva	Positivo
	LCR	Negativo
	SNC	Positivo

IFD: imunofluorescência direta

PB: prova biológica

LCR: líquido cefalorraquidiano

SNC: sistema nervoso central

Discussão

Os resultados obtidos neste estudo confirmam as afirmações de que o diagnóstico da raiva humana é, geralmente, sugerido por achados epidemiológicos e clínicos e confirmado no laboratório; que o diagnóstico não é difícil se existir uma história de exposição por mordida de animal e ocorrerem sintomas e sinais característicos; e que pacientes com sinais ou sintomas neurológicos ou com encefalite não explicada devem ser questionados sobre a possibilidade de exposição a animal em áreas endêmicas de raiva^{16,17}.

Na análise do caso do paciente A observou-se que, apesar de não ter havido envio de amostra de sistema nervoso central para exame *post-mortem*, o diagnóstico foi definido levando em conta os sintomas clínicos, o histórico de agressão, a ausência de imunização contra a raiva e altos títulos de AcN no soro, bem como a presença destes no LCR. Casos como este foram muito bem documentados nos relatos de cinco pacientes que tiveram recuperação após apresentarem sintomas da doença e receberem tratamento profilático. De nenhum deles foi possível o isolamento do vírus, mas o aumento nos títulos de AcN no soro e no LCR, o que é indicativo de infecção, confirmaram o diagnóstico clínico de raiva^{11,16,18,19,20,21,22}.

O mesmo ocorreu no primeiro caso descrito de recuperação de raiva sem nenhum tipo de profilaxia pré ou pós-exposição, em que a paciente tinha histórico de agressão por morcego, apresentava sinais característicos da raiva e sintomas neurológicos. As amostras de folículo piloso e saliva foram negativas no diagnóstico *ante-mortem* para o vírus da raiva, mas nas amostras de soro e LCR foram detectados anticorpos específicos e em exames de coletas subsequentes de LCR foi observado um aumento significativo no título de anticorpos²³.

O elevado título de AcN encontrado na análise de amostra de LCR do paciente B foi bastante coerente com o tempo de doença e o momento da coleta, realizada no mesmo dia do óbito. Este achado é

concordante com relatos anteriores de pacientes com diagnóstico de raiva, como em um caso ocorrido na França, em 1992, em que o paciente teve amostras de soro e LCR negativas para presença de AcN do vírus da doença, coletadas 15 dias antes do óbito, enquanto a segunda amostra de soro, coletada quatro dias antes do óbito, apresentou resultado positivo para AcN e uma amostra de LCR coletada no dia do óbito foi positiva²⁴. Da mesma forma, em outro caso de raiva humana ocorrido no Tennessee (EUA), em 2002, somente as amostras de soro e LCR coletadas dois dias antes do óbito apresentaram resultados positivos na pesquisa de AcN do vírus da doença²⁵.

No caso do paciente C, os resultados negativos encontrados na pesquisa de AcN do vírus da raiva em amostras de soro e LCR também foram coerentes com o momento da coleta das amostras, a qual ocorreu muitos dias antes do óbito e logo após os primeiros sintomas de doença. Estudos laboratoriais testando a presença de anticorpos no soro e no LCR têm baixo valor devido ao aparecimento tardio, portanto, raramente no início dos sintomas²⁶. Por isso, a coleta de amostras de soro e LCR para pesquisa de anticorpos específicos para o vírus da raiva deve ser feita a partir de uma semana após o aparecimento dos sintomas da doença¹².

Os resultados obtidos neste estudo confirmam aqueles encontrados na análise feita em 55 casos de raiva humana, 39 ocorridos nos Estados Unidos e 16 na França, no período de 1970 a 1997, em que houve diagnóstico *ante-mortem* a partir das amostras de soro e LCR avaliadas para presença de AcN. Nestes casos observou-se que quanto mais próxima do óbito foi feita a coleta de amostras, maior o número de pacientes que apresentaram AcN do vírus da raiva¹².

Portanto, estes resultados comprovam que a análise laboratorial de amostras de soro e LCR de pacientes suspeitos de raiva e sem histórico de imunização contra a raiva contribui para o diagnóstico *ante-mortem*, desde que sejam feitas coletas subsequentes para avaliar o aumento progressivo dos títulos de anticorpos neutralizantes. Isso evidencia a infecção, propiciando maior segurança no diagnóstico, principalmente nos casos em que a coleta do sistema nervoso é inviável.

Referências bibliográficas

1. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Human Rabies Prevention United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999 jan 8; 48 (RR-1): 1-21.

2. Constantine DG. Rabies transmission by no bite route. **Public Health Rep.** 1962, 77: 287-289.
3. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Investigation of rabies infections in organ donor and transplant recipients- Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004. **MMWR** 2004 jul 9; 53(26):586-589.
4. Bronnert J, Wilde H, Tepsumethanon V, Lumlerdacha B, Hemachudha T. Organ Transplantations and Rabies Transmission. **J Travel Med.** 2007; 14(3):177-180.
5. WHO. World Health Organization. Rabies. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099> [2006 dezembro 22].
6. MS. Ministério da Saúde. Dados sobre a raiva. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/raiva_2006.pdf [2007 abril 08].
7. WHO. World Health Organization. *Intra-vitam* diagnosis. Disponível em: http://www.who.int/rabies/human/intra_vitam/en/print.html [2007 maio 07].
8. Murphy FA. Rabies Pathogenesis. **Arch Virol.** 1977; 54:279-297.
9. Hattwick MAW, Gregg MB. The disease in man. In: Baer GM. ed. **The Natural History of Rabies** 1975; Vol II: p.281-305.
10. WHO. World Health Organization. Expert Committee on Rabies. Eighth report. WHO Technical Report Series; 824. Geneva 1992.
11. Warrell MJ, Warrell DA. Rabies and other lyssavirus diseases. **The Lancet** 2004 mar 20; 363:959-969.
12. Crepin P, Audry L, Rotyvel Y, Gacoin A, Carroff C, Bourhy H. Intravitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. **J Clin Microbiol.** 1998, 36(4): 1117-1121.
13. Dean DJ, Ableseth MK, Atanasiu P. The fluorescent antibody test *In*: Meslin FX, Kaplan MM, Koprowsky H. **Laboratory techniques in rabies** 1996. Geneva: World Health Organization; p. 88-95.
14. Koprowsky H. The mouse inoculation test. *In*: Meslin FX, Kaplan MM, Koprowsky H. **Laboratory techniques in rabies** 1996. Geneva: World Health Organization; p. 80-87.
15. Favoretto SR, Carrieri ML, Tino MS, Zanetti CR, Pereira OAC. Simplified fluorescence inhibition microtest for the detection of rabies neutralizing antibodies. **Rev Inst Med trop S Paulo** 1993; 35:171-175.
16. Rupprecht CE. Rhabdoviruses: Rabies Virus. In: Baron S, Peake RC, James DA, Susman M, Kennedy CA, Singleton MJD, Schuenke S. *Medical Microbiology*. Fourth Edition. The University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>. [2007 maio].
17. Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. **The Lancet Infect Dis.** 2002 June 2; 327-343. Disponível em: <http://infection.thelancet.com>.
18. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Rabies in a laboratory worker New York. **MMWR** 1977; 26:183-184.
19. Hattwick MA, Weis TT, Stechschulte CJ, Baer GM, Gregg MB. Recovery from rabies. A case report. **Ann Intern Med.** 1972; 76:931-942.
20. Porras C, Barboza JJ, Fuenzalida E, Adaros HL, Oviedo AM, Furst J. Recovery from rabies in man. **Ann Intern Med.** 1976; 85: 44-48.
21. Alvarez L, Fajardo R, Lopez E, Pedroza R, Hemachudha T, Kamolvarin N, Cortes G, Baer GM. Partial recovery from rabies in a nine-year-old boy. **Pediatr Infect Dis J.** 1994; 13:1154-1155.
22. Madhusudana SN, Nagaraj D, Uday M, Ratnavalli E, Kumar MV. Partial recovery from rabies in a six-year-old girl. **Int J Infect Dis.** 2002; 6:85-86.
23. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Recovery of a Patient from Clinical Rabies - Wisconsin, 2004. **MMWR** 2004; 53 (50):1171-1173.
24. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Imported human Rabies-France, 1992. **MMWR** 1992 december; 41(51):953-955.
25. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Human Rabies Tennessee, 2002. **MMWR** 2002 september 20; 51(37): 828-829.
26. Hemachudha T, Wacharapluesadee S. Antemortem diagnosis of human rabies. **Clin Infect Dis.** 2004; 39:1085-1086.

Correspondência/Correspondence to:
Instituto Pasteur
Av. Paulista, 393
Jardins - São Paulo/SP
CEP: 01311-000
E-mail: lbchaves@pasteur.saude.sp.gov.br

Artigo de Revisão

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 de Saúde, no intuito de minimizar o impacto da disseminação global de um novo subtipo viral.

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 Gagliarde, 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 suscetibilidade 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

peessoa a peessoa. 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 – 30.000 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 Pandemic*.

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 endemi-

camente. 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 NCP1310.

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 Mooca 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.

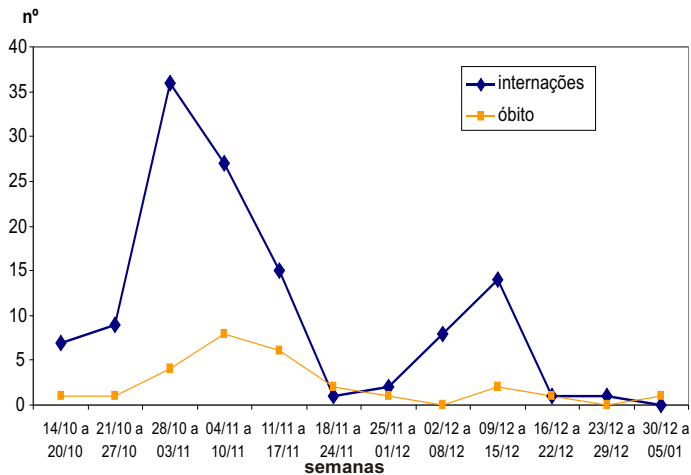
Grupos distritais	População	Óbitos	Coef./1.000	Coef. médio/1.000	
Central	Consolação	41.960	398(254)	9,49 (6,05)	8,89 (6,12)
	Sé	9.993	64	6,4	
Intermediário	Bela Vista	40.652	312	7,67	7,73
	Liberdade	35.368	217	6,14	
	Sta. Cecília	49.285	374	7,59	
	Sta. Efigênia	37.670	357	9,48	
Periférico	Belenzinho	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 Emilio 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 de 1957, aconteceu 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. Influenza 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	“Gripe aviária”	Indonésia, Vietnã, Egito, China, Tailândia, Turquia, Azerbaijão, Cambódia, 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 24/5/2007.

Países	2003		2004		2005		2006		2007		Total	
	casos	óbitos	casos	óbitos	casos	óbitos	casos	óbitos	casos	óbitos	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	2	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		68,6	

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 o 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 baixa, 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) Manusear 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 diferente técnica sorológica, 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_H5N1inAnimalConfirmedCUMULATIVE_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) virus [on line]. Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/case_definition2006_08_29/en/index.html.

Campanha Nacional de Vacinação Contra Poliomielite – 16 Junho e 25 de Agosto de 2007

National Vaccination Campaign Against Polio June – 16 and August, 25, 2007

Divisão de Imunização

Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”

Coordenadoria de Controle de Doenças

Secretaria de Estado da Saúde – DI/CVE/CCD/SES-SP

Introdução

A Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, por meio da Coordenação do Programa Estadual de Imunização, realizará nos dias 16 de junho e 25 de agosto, respectivamente, a primeira e a segunda etapas da Campanha Nacional de Vacinação Contra a Poliomielite do ano de 2007. Serão vacinadas cerca de 3,2 milhões de crianças menores de 5 anos de idade com uma dose da vacina oral contra poliomielite. As campanhas nacionais de vacinação completam 28 anos de sucesso no controle epidemiológico da poliomielite no território brasileiro. O Brasil está livre do poliovírus desde 1989 e assim deve manter-se até a concreta certificação mundial da erradicação deste agente infeccioso. As campanhas devem ser aproveitadas ao máximo, para a garantia da não reintrodução da doença em nosso território.

Embora a erradicação global esteja avançando, países livres da doença precisam não só ter uma adequada vigilância das paralisias flácidas agudas (PFA), como manter altas e homogêneas coberturas de vacina oral contra poliomielite.

A vacina oral contra a doença é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a única capaz de viabilizar a erradicação global da poliomielite, recomendando-a para as nações com baixos índices de coberturas vacinais. O Brasil vem mantendo suas coberturas e tem alcançado altos índices nacionais. No entanto, nem todos os municípios conseguem cobertura adequada. O País conta com grande diversidade de ordem geográfica, climática e sociocultural, que tornam os resultados heterogêneos e proporciona uma tendência ao acúmulo progressivo de suscetíveis, fator de risco de disseminação do poliovírus em uma ocasional reintrodução. Esta tendência justifica a necessidade das vacinações em massa.

Soma-se a isto o fato de o Brasil se constituir em um importante pólo turístico e comercial, sediando, assim, um intenso fluxo receptivo e emissor de

viajantes internacionais. Outra preocupação refere-se ao fato de ainda existirem locais em que os poliovírus selvagens estão circulantes, como na África, Mediterrâneo Oriental e Sudeste da Ásia.

Em 2004, em Genebra, foi avaliado pela OMS um documento intitulado “Plano Estratégico de Iniciativa Global para a Erradicação da Poliomielite 2004-2008”. Em concordância com o plano, o Brasil vem realizando ao longo dos anos a monitorização para garantir ausência do poliovírus selvagem, vigilância das PFA, por meio da detecção, investigação e notificação de casos da doença em menores de 15 anos, a vacinação de rotina, a suplementação da vacinação de rotina em menores de 5 anos através dos Dias Nacionais de Vacinação Contra Poliomielite e a manutenção das altas taxas de coberturas vacinais.

Situação epidemiológica

No Brasil, a poliomielite está erradicada e o registro dos últimos casos confirmados foi em 1989 nos Estados do Rio Grande do Norte e Paraíba; no Estado de São Paulo o último caso registrado foi em 1988, no município de Teodoro Sampaio. O Peru, em 1991, foi a última nação americana a registrar casos da doença. Em 1994, o Continente Americano recebeu o Certificado de Erradicação da Poliomielite, seguido pelo Pacífico Ocidental (2000) e Europa (2002).

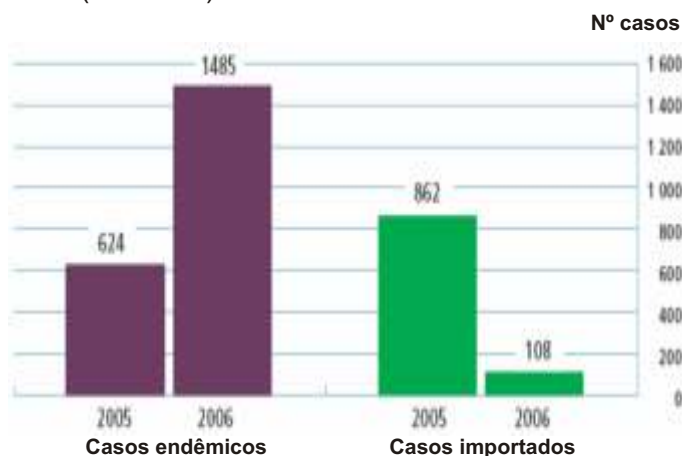
O número de países endêmicos para a poliomielite diminuiu de 125 (1988) para quatro (2007): Afeganistão, Índia, Nigéria e Paquistão. O número de casos de poliomielite no mundo aumentou de 1.979 (2005) para 2.002 (2006). A Nigéria teve o maior número de casos (1.129, até 23/3/2007), sendo responsável por 56% dos casos (Tabela 1). Apesar do aumento do número de casos em 2006, houve diminuição da área de transmissão de 21 países (2005) para 18 (2006). No ano passado, houve um incremento nas ações de imunização através de vacinação casa a casa e em postos fixos de vacinação.

Tabela 1. Total de casos de poliomielite no mundo 2006*.

País	N. casos
Nigéria (endêmico)	1124
Índia (endêmico)	674
Paquistão (endêmico)	40
Somália (importação)	36
Afganistão (endêmico)	31
Bangladesh (importação)	18
Namíbia (importação)	18
Etiópia (importação)	17
República Democrática do Congo (importação)	13
Níger (importação)	11
Nepal (importação)	5
Indonésia (importação)	2
Myanmar (importação)	2
Camarões (importação)	2
Angola (importação)	2
Quênia (importação)	2
Chad (importação)	1
Iêmen (importação)	1

*16/5/2007

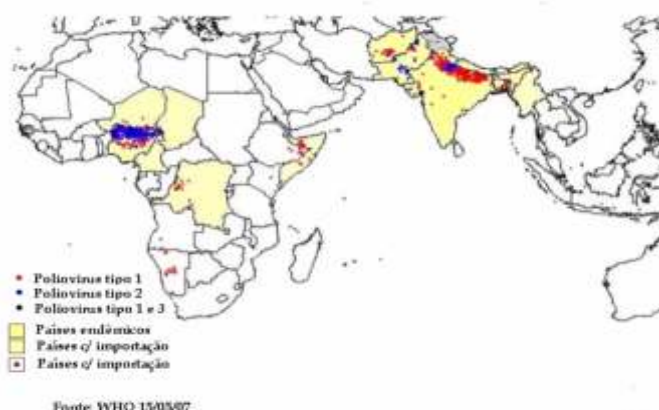
O Quênia registrou o primeiro caso de poliomielite em 22 anos (desde 1984 não havia mais casos no país); o vírus é procedente da Nigéria e chegou ao país via Somália. Em relação a 2005, houve uma diminuição do número dos casos importados em 2006 (Gráfico 1).



*Até 24/10/2006

Gráfico 1. Casos endêmicos e importados de poliomielite no mundo em 2005 e 2006*.

Até maio de 2007 a situação mundial era a seguinte: Nigéria, 73 casos; Índia, 48 (11 casos do estado de Bihar); Paquistão, 7 e Afeganistão, 2. Houve importação de casos na República Democrática do Congo (12), na Somália (8), Níger (3) e Myanmar (2).



Fonte: WHO 15/05/07

Casos de Poliomielite no Mundo, 16/5/06 a 15/5/07.

Vigilância epidemiológica das paralisias flácidas agudas (PFA)

Descrição da doença

A poliomielite é uma doença infectocontagiosa causada por três tipos de poliovírus. O período de incubação é de 7 a 14 dias para as formas paralíticas, com variações de 3 a 35 dias. O vírus permanece na garganta por uma semana e nas fezes por períodos superiores a duas semanas.

A infecção manifesta, ou sob forma inaparente, confere imunidade duradoura (tipo específica). Aproximadamente 90% a 95% das infecções são subclínicas. A forma abortiva ocorre entre 4% a 8% dos casos e caracteriza-se por febre, cefaléia, dor de garganta, anorexia, vômitos e dor abdominal; é clinicamente indistinguível de outras infecções virais. A forma meníngea ocorre em 1% a 2% dos casos e apresenta sinais de irritação meníngea, juntamente com os mesmos sintomas da forma abortiva.

A forma paralítica ocorre em 0,1% a 1% das infecções por poliovírus. Caracteriza-se por uma paralisia flácida assimétrica, predominando em membros inferiores e em grandes grupos musculares. A maioria dos casos se recupera, sem seqüelas; pacientes com persistência da paralisia após um ano do início da doença geralmente ficam com seqüelas. Outras formas raras incluem a poliomielite paralítica bulbar e a polioencefalite.

– **Notificação do caso:** deve ser notificado, imediatamente, ao serviço de vigilância epidemiológica da região:

- todo caso de paralisia ou paresia flácida aguda em pessoas menores de 15 anos, independente da hipótese diagnóstica e
- todo caso de paralisia em pessoas de qualquer idade, quando há suspeita diagnóstica de poliomielite.

– **Medidas de controle:** são feitas através da vacinação de rotina; vacinação nos Dias Nacionais

de Vacinação; vacinação casa a casa, quando necessário, além de intensificação da vigilância epidemiológica de paralisias flácidas agudas/poliomielite.

Indicadores de qualidade

Com a globalização, é fundamental que países livres da poliomielite, além da vacinação, mantenham uma vigilância de qualidade, precisa e atuante por meio da notificação de todas as PFA em menores de 15 anos, independente da hipótese diagnóstica, ou em pessoas de qualquer idade com hipótese diagnóstica de poliomielite.

Um dos indicadores utilizados para avaliar a qualidade da vigilância da doença é a taxa de notificação de PFA maior que 1 caso/100.000 habitantes menores de 15 anos. Em 2006, o Estado de São Paulo registrou 1,15 casos/100.000 habitantes menores de 15 anos; o total de casos foi de 124, não sendo confirmado nenhum de poliomielite.

Os indicadores de qualidade também compreendem as notificações negativas, investigação e coleta oportunas. A notificação negativa refere-se ao relato de não-atendimento de casos de PFA. A investigação foi oportuna quando realizada de forma efetiva. A coleta oportuna é a que se faz no prazo estipulado (fase aguda da doença até 14 dias após o início da deficiência motora) e com intervalo de 24 horas entre as amostras. A Tabela 2 mostra que, apesar das taxas de notificação, notificações negativas e investigações oportunas atenderem à meta proposta, as coletas oportunas não a atingiram.

Tabela 2. Evolução dos indicadores de qualidade das PFA. São Paulo, 2002 a 2006.

Indicador	Meta mínima	2002	2003	2004	2005	2006
Taxa de notificação	1 caso/100.000 hab < 15 anos	1,17	1,18	1,31	1,11	1,15
Investigação 48 horas	80% casos	98,3	97,5	100	99	100
Coleta adequada	80% casos	49,6	53,7	51,90	60	65
Notificação negativa	80% unidades notificantes	93,6	94,9	91,1	91	95

Fonte: Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar – DTHA/CVE/CCD/SES-SP.

Campanha de vacinação

Introdução

A estratégia é vacinar indiscriminadamente todas as crianças de 0 a 4 anos, 11 meses e 29 dias, em todas as localidades. Nos anos anteriores, o Estado de São Paulo tem vacinado nas campanhas mais de 3,2 milhões de crianças de 0 a quatro anos, em cada fase (Tabela 3).

Tabela 3. Campanha Nacional de Vacinação Contra Poliomielite. Série histórica de cobertura vacinal em menores de 5 anos. Estado de São Paulo, 1996 a 2006.

Ano	1ª Fase		2ª Fase	
	Vacinados < 5 anos	CV%	Vacinados < 5 anos	CV%
1996	3.177.363	98,42	3.258.673	100,94
1997	3.317.290	102,76	2.988.431	99,27
1998	3.335.949	97,07	3.247.746	94,50
1999	3.286.725	94,70	3.239.745	93,35
2000	3.344.352	95,01	3.464.840	98,44
2001	3.294.644	94,71	3.301.779	94,92
2002	3.264.790	94,67	3.245.364	94,11
2003	3.224.211	96,37	3.240.312	96,85
2004	3.071.476	91,53	3.085.676	91,96
2005	3.053.336	92,43	3.069.818	92,92
2006	2.999.901	92,16	3.051.800	93,75

Fonte: NIVE/Divisão de Imunização/CVE/CCD/SES-SP.

A meta considerada satisfatória, para manter o País livre da doença é atingir 95% das crianças nesta idade, em pelo menos 80% dos municípios do Estado (Tabela 4).

Tabela 4. Campanha Nacional de Vacinação Contra Poliomielite, homogeneidade no Estado de São Paulo, 2001 a 2006.

Ano	1ª fase (%)	2ª fase (%)
2001	81,9	82,8
2002	82,2	86,5
2003	84,8	86,2
2004	76,7	79,6
2005	80,0	81,2
2006	73,95	77,98

Fonte: NIVE/Divisão de Imunização/CVE/CCD/SES-SP.

Vacina utilizada

Composição

Desde 2001, a vacina contra a poliomielite oral trivalente é constituída de poliovírus atenuado do tipo I com um milhão CCID* 50, tipo II com 100 mil CCID* 50 e tipo III com 600 mil CCID* 50 (* dose infectante em cultura de células).

Durante a Campólio serão distribuídas vacinas de três laboratórios:

- Biomanguinhos: cloreto de magnésio, estreptomina, eritromicina, tween 80, L-Arginina e água destilada.
- Chiron: cloreto de magnésio, arginina, lactalbumina, fenol vermelho, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, glicose, fosfato de sódio, sulfato de magnésio, fosfato de potássio, água injetável.

c) GSK: cloreto de magnésio, L-Arginina, polissor-bato 80, traços de sulfato de neomicina, traços de sulfato de polimixina B e água purificada.

Apresentação

É apresentada sob forma líquida, em frascos ou bisnagas.

Conservação

Em campanhas de vacinação conservar à temperatura de +2°C a +8°C (geladeira) e protegida da luz nas unidades de saúde. Ao final do dia os frascos abertos deverão ser inutilizados e os fechados, desde que mantidos à temperatura recomendada (controle com termômetro e registro), poderão ser novamente acondicionados no refrigerador da unidade e utilizados o mais rapidamente possível.

Os estoques nas Regionais de Saúde podem ser armazenados sob temperatura negativa (-20°C), mantendo sempre disponíveis quantidades de vacinas sob temperatura de +2°C a +8°C para abastecimento emergencial dos municípios.

Via de administração

A vacina contra a poliomielite é administrada por via oral. Habitualmente, duas gotas correspondem a uma dose, dependendo do laboratório produtor.

Esquema de administração

Durante a campanha: vacinar todas as crianças de 0 a 4 anos, 11 meses e 29 dias (incluindo as recém-nascidas), mesmo aquelas que apresentarem o esquema básico de vacinação completo (vacinação indiscriminada). A dose de vacina será útil para cobrir eventuais falhas na resposta imune de doses anteriores.

Contra-indicações

- Imunodeficiência congênita ou adquirida;
- Neoplasia maligna;
- Tratamento com corticosteróides em doses elevadas (equivalente a prednisona na dose de 2mg/kg/dia ou mais) e
- Reação anafilática em dose anterior.

Vacinação simultânea e intervalo entre as vacinas

Na Campólio, as demais vacinas do calendário – BCG-ID, hepatite B, Tetravalente, DPT, febre amarela e tríplice viral – poderão ser aplicadas, simultaneamente, para as crianças com atraso no esquema vacinal.

Em relação à vacina contra rotavírus:

- Antes da Campólio, não haverá necessidade de suspensão da vacina contra rotavírus.
- No dia da Campólio, não haverá necessidade de avaliar data de aplicação da vacina contra poliomielite. A campanha é indiscriminada e todas as crianças, exceto aquelas com alguma contra-indicação, deverão ser vacinadas.
- No dia da Campólio, a vacina contra rotavírus poderá ser aplicada nas unidades que tiverem pessoal suficiente e específico para a sua aplicação.
- Após a Campólio, também não haverá necessidade de aguardar o intervalo de 15 dias para aplicação da vacina contra rotavírus.

Eventos adversos

A vacina oral contra a poliomielite é extremamente segura e as reações associadas são muito raras. Quadro de reações alérgicas não-graves podem ocorrer em pequena fração dos vacinados (14 notificações de reações alérgicas de 2000 a 2002; dados do Sistema Nacional de Informação de Eventos Adversos Pós Vacinação – SI-EAPV). Considerando que, em média, são administradas 50 milhões de doses da vacina/ano, entre campanha e rotina, temos a taxa de um evento para cada 2,9 milhões de doses aplicadas.

A grande preocupação é o quadro de paralisia pós-vacinal associada ao vírus vacinal atenuado, caracterizada por doença febril aguda com déficit motor flácido, de intensidade variável, geralmente assimétrico, que surge entre 4 e 40 dias depois da vacinação no caso do próprio vacinado e entre 4 e 85 dias, no comunicante. Todos os casos devem ser notificados e investigados criteriosamente para elucidação diagnóstica.

A ocorrência da paralisia associada à vacina é rara – cerca de 1 caso/2,4 milhões de doses distribuídas nos Estados Unidos. A taxa é maior após a primeira dose (cerca de 1 caso/760 mil doses, incluindo receptores e comunicantes). Para os receptores de primeira dose o risco é de 1 caso/1,5 milhões. Para os comunicantes de receptores de primeira dose, o risco é de 1 caso/2,2 milhões de doses. Para as doses subseqüentes, o risco é substancialmente menor para receptores e comunicantes. Para imunodeficientes, o risco é 3,2 mil a 6,8 mil vezes maior em relação ao imunocompetentes.

Na ocorrência de eventos adversos associados à vacinação notificar a Vigilância Epidemiológica do município/Regional ou ao Disque CVE 0800-555466.

Recomendações

- A vacinação poderá ser antecipada nas zonas rurais e outros locais de difícil acesso e, também, em creches e escolas.
- Nos postos de grande demanda, para evitar um contato prolongado com o calor da mão, utilizar dois frascos ou bisnagas de vacina, alternando a cada cinco crianças vacinadas.

Bibliografia consultada

1. Fundação Nacional de Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 5 ed. Brasília: FUNASA, 2002.
2. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book. 9th Edition January 2006. Poliomyelitis: 98-99.
3. WHO. World Health Organization. Polio News – Monthly Situation Reports, 3 April 2007. Disponível em: www.polioeradication.org.
4. WHO. World Health Organization. Polio News – Wild Poliovirus Weekly Update, 18 April 2007. Disponível em: www.polioeradication.org.
5. WHO. World Health Organization. Progress towards eradicating poliomyelitis in Afghanistan and Pakistan, January 2006 to February 2007: N.15, 13 April 2007; vol. 82, 125-130.
6. WHO. World Health Organization. Progress towards poliomyelitis eradication in Nigeria, January 2005 to December 2006; N.13, 30 March 2007; vol 82, 105-110.
7. WHO. World Health Organization. Performance of acute flaccid paralysis (AFP) surveillance and incidence of poliomyelitis, 2005-2006: N. 11, 16 March 2007; vol. 82, 90-91.
8. WHO. World Health Organization. Conclusions and recommendations of the Advisory Committee on Poliomyelitis Eradication, Geneva, 11-12 October 2006, Part II: N. 49-50, 8 December 2006; vol. 81, 465.
9. WHO. World Health Organization. Conclusions and recommendations of the Advisory Committee on Poliomyelitis Eradication, Geneva, 11-12 October 2006; Part: N. 48, 1 December 2006; vol. 81, 453-460.
10. WHO. World Health Organization. Performance of acute flaccid paralysis (AFP) surveillance and incidence of poliomyelitis, 2006: N. 46, 17 November 2006; vol. 81, 440-443.
11. WHO. World Health Organization. Polio News Issue 27 Summer 2006. Disponível em: www.polioeradication.org.
12. WHO. World Health Organization. Polio News Issue 28 Autumn 2006. Disponível em: www.polioeradication.org.
13. WHO. World Health Organization Global. Situation. Wild Poliovirus Weekly Update Disponível em: www.polioeradication.org.

Correspondência/Correspondence to:

Divisão de Imunização
Rua Dr. Arnaldo, 351 – 6º andar
Cep: 01246-000 – São Paulo Brasil
e-mail: dvimuni@saude.sp.gov.br

Instruções aos Autores

O **Boletim Epidemiológico Paulista (Bepa)** publicação mensal da Coordenadoria de Controle de Doenças, órgão da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) veicula artigos relacionados aos agravos à saúde pública ocorridos nas diversas áreas de controle, assistência e diagnóstico laboratorial do Sistema Único de Saúde de São Paulo (SUS-SP). Além de disseminar informações entre os profissionais de saúde de maneira rápida e precisa, o Bepa tem como objetivo incentivar a produção de trabalhos que subsidiem as ações de prevenção e controle de doenças na rede pública, apoiando, ainda, a atuação dos profissionais do sistema de saúde privado, promovendo a atualização e o aprimoramento de ambos.

Os documentos que podem ser publicados neste boletim estão divididos nas seguintes categorias:

1. **Artigos originais** – destinados à divulgação de resultados de pesquisa original inédita, que possam ser replicados e/ou generalizados. Devem ter de 2.000 a 4.000 palavras, excluindo tabelas, figuras e referências.

2. **Revisão** – Avaliação crítica sistematizada da literatura sobre assunto relevante à saúde pública. Devem ser descritos os procedimentos adotados, esclarecendo a delimitação e limites do tema. Extensão máxima: 5.000 palavras.

3. **Comunicações breves** – São artigos curtos destinados à divulgação de resultados de pesquisa. No máximo 1.500 palavras, uma tabela/figura e cinco referências.

4. **Informe epidemiológico** – Textos que têm por objetivo apresentar ocorrências relevantes para a saúde coletiva, bem como divulgar dados dos sistemas de informação sobre doenças e agravos. Máximo de 3.000 palavras.

5. **Informe técnico** – Trabalhos que têm por objetivo definir procedimentos, condutas e normas técnicas das ações e atividades desenvolvidas no âmbito da saúde coletiva. No máximo 5.000 palavras.

A estrutura dos textos produzidos para a publicação deverá adequar-se ao estilo Vancouver, cujas linhas gerais seguem abaixo.

• **Página de identificação** – Título do artigo, conciso e completo, em Português e Inglês; nome completo de todos os autores; indicação da instituição à qual cada autor está afiliado; indicação do autor responsável pela troca de correspondência; se subvencionado, indicar nome da agência de fomento que concedeu o auxílio e respectivo nome do processo; se foi extraído de dissertação ou tese, indicar título, ano e instituição em que foi apresentada.

• **Resumo** – Todos os textos, à exceção dos

• **Informes técnicos**, deverão ter resumo em Português e em Inglês (*Abstract*), dimensionado entre 150 palavras (**comunicações breves**) e no máximo 250 palavras (**artigos originais, revisões, atualizações e informes epidemiológicos**). Para os artigos originais, o resumo deve destacar os propósitos do estudo, procedimentos básicos adotados (seleção de sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos analíticos e observacionais), principais descobertas e conclusões. Devem ser enfatizados novos e importantes aspectos do estudo ou das observações. Uma vez que os resumos são a principal parte indexada do artigo em muitos bancos de dados eletrônicos, e a única parte que alguns leitores lêem, os autores precisam lembrar que eles devem refletir, cuidadosamente, o conteúdo do artigo. Para os demais textos, o resumo deve ser narrativo, mas com as mesmas informações.

• **Descritores (unitermos ou palavras-chave)** – Seguindo-se ao resumo, devem ser indicados no mínimo três e no máximo dez descritores do conteúdo, que têm por objetivo facilitar indexações cruzadas dos textos e podem ser publicados juntamente com o resumo. Em Português, os descritores deverão ser extraídos do vocabulário “Descritores em Ciências em Saúde” (DeCS), da Bireme. Em Inglês, do “Medical Subject Headings” (Mesh). Caso não sejam encontrados descritores adequados à temática abordada, termos ou expressões de uso corrente poderão ser empregados.

• **Introdução** – Contextualiza o estudo, a natureza dos problemas tratados e sua significância. A introdução deve ser curta, definir o problema estudado, sintetizar sua importância e destacar as lacunas do conhecimento abordadas.

• **Metodologia (Métodos)** – A metodologia deve incluir apenas informação disponível no momento em que foi escrito o plano ou protocolo do estudo; toda a informação obtida durante a condução do estudo pertence à seção de resultados. Deve conter descrição, clara e sucinta, acompanhada da respectiva citação bibliográfica, dos procedimentos adotados, a população estudada (universo e amostra), instrumentos de medida e, se aplicável, método de validação e método estatístico.

• **Resultados** – Devem ser apresentados em seqüência lógica no texto, tabelas e figuras, colocando as descobertas principais ou mais importantes primeiro. Os resultados encontrados devem ser descritos sem incluir interpretações e/ou comparações. Sempre que possível, devem ser apresentados em tabelas e figuras auto-explicativas e com análise estatística, evitando-se sua repetição no texto.

- **Discussão** – Deve enfatizar os novos e importantes aspectos do estudo e as conclusões que dele derivam, sem repetir material colocado nas seções de introdução e resultados. Deve começar com a apreciação das limitações do estudo, seguida da comparação com a literatura e da interpretação dos autores, apresentando, quando for o caso, novas hipóteses.

- **Conclusão** – Traz as conclusões relevantes, considerando os objetivos do trabalho e formas de continuidade. Se tais aspectos já estiverem incluídos na discussão, a conclusão não deve ser escrita.

- **Referências bibliográficas** – A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores.

- **Citações bibliográficas no texto, tabelas e figuras:** deverão ser colocadas em ordem numérica, em algarismo arábico, sobrescrito, após a citação, constando da lista de referências bibliográficas. Exemplo:

“Os fatores de risco para a infecção cardiovascular estão relacionados à imunocompetência do hospedeiro¹.”

- **Referências bibliográficas:** devem ser numeradas consecutivamente, obedecendo à ordem em que aparecem pela primeira vez no texto, de acordo com o estilo Vancouver. A ordem de citação no texto obedecerá esta numeração. Até seis autores, citam-se todos os nomes; acima disso, apenas os seis primeiros, seguidos da expressão em Latim “*et al*”. É recomendável não ultrapassar o número de 30 referências bibliográficas por texto.

- A) Artigos de periódicos** – As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados devem estar de acordo com o *Index Medicus*, e marcadas em negrito.

Exemplo:

1. Ponce de Leon P; Valverde J e Zdero M. Preliminary studies on antigenic mimicry of *Ascaris Lumbricoides*. **Rev Lat-amer Microbiol** 1992; 34:33-38.

2. Cunha MCN, Zorzatto JR, Castro LLC. Avaliação do uso de Medicamentos na rede pública municipal de Campo Grande, MS. **Rev Bras Cien Farmacêuticas** 2002; 38:217-27.

- B) Livros** A citação de livros deve seguir o exemplo abaixo:

3. Medronho RA. Geoprocessamento e saúde: uma nova abordagem do espaço no processo saúde-doença. Primeira edição. Rio de Janeiro: Fiocruz/CICT/NECT.

- C) Capítulos de livro** – Já ao referenciar capítulos de livros, os autores deverão adotar o modelo a seguir:

4. Arnau JM, Laporte JR. Promoção do uso racional de medicamentos e preparação de guias farmacológicos. *In*: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld

S. Epidemiologia do medicamento: princípios gerais. São Paulo: Hucitec; Rio de Janeiro: Abrasco; 1989.

D) Dissertações e teses:

5. Moreira MMS. Trabalho, qualidade de vida e envelhecimento [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2000. p. 100.

E) Trabalhos de congressos, simpósios, encontros, seminários e outros:

6. Barboza *et al*. Descentralização das políticas públicas em DST/Aids no Estado de São Paulo. *In*: III Encontro do Programa de Pós-Graduação em Infecções e Saúde Pública; 2004 ago; São Paulo: Rev IAL. P. 34 [resumo 32-SC].

F) Periódicos e artigos eletrônicos:

7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de indicadores sociais 2000. [Boletim on-line]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br> [2004 mar 5]

G) Publicações e documentos de organizações governamentais:

8. Brasil. Decreto 793, de 5 de abril de 1993. Altera os Decretos 74.170, de 10 de junho de 1974, e 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamentam, respectivamente, as Leis 5991, de 17 de janeiro de 1973, e 6360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Brasília (DF): Diário Oficial da União; 6 abr 1993. Seção 1. p. 4397.

9. Organización Mundial de la Salud (OMS). Como investigar el uso de medicamentos em los servicios de salud. Indicadores seleccionados del uso de medicamentos. Ginebra; 1993. (DAP. 93.1).

Casos não contemplados nesta instrução devem ser citados conforme indicação do Committee of Medical Journals Editors (*Grupo Vancouver*) (<http://www.cmje.org>).

Tabelas – Devem ser apresentadas em folhas separadas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que forem citadas no texto. A cada uma deve ser atribuído um título breve, **NÃO SE UTILIZANDO TRAÇOS INTERNOS HORIZONTAIS OU VERTICAIS**. Notas explicativas devem ser colocadas no rodapé das tabelas e não no cabeçalho ou título.

Quadros – São identificados como tabelas, seguindo uma única numeração em todo o texto.

Figuras – Fotografias, desenhos, gráficos etc., citados como figuras, devem ser numerados consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram mencionados no texto, por número e título abreviado no trabalho. As legendas devem ser apresentadas em folha à parte; as ilustrações devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução. Não são permitidas figuras que representem os mesmos dados.