

Boletim Epidemiológico

Apresentação

No Rio Grande do Sul, a vigilância da Influenza iniciou sua estruturação no começo de 2000, baseada em três unidades-sentinela e na investigação de surtos de Síndrome Gripal. Com a questão da SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) e da ameaça do vírus da Influenza Aviária A (H5N1), a preparação para o enfrentamento de uma possível pandemia ganhou impulso e se materializou no Plano Estadual de Enfrentamento da Influenza, finalizado em 2006.

A importância da Influenza como questão de Saúde Pública cresceu enormemente após 2009, quando se registrou a primeira pandemia do século XXI. Naquele ano, ocorreu a emergência de um novo vírus Influenza, resultado da reassociação genética de vírus de origem suína, aviária e humana, para o qual a humanidade apresentava pouca ou nenhuma imunidade. Como resultado, mais de 190 países notificaram milhares de casos e óbitos pela doença, que, a partir daquele momento, foi denominada Influenza

pandêmica A H1N1 (2009). O Rio Grande do Sul, assim como outros estados das regiões Sul e Sudeste, foi bastante afetado pelo evento, que representou carga adicional aos serviços de saúde, já superlotados pelas patologias respiratórias do inverno gaúcho.

Provavelmente em razão da vacinação em massa desenvolvida em 2010, não foi identificada circulação do novo subtipo viral naquele ano. Em 2011, foi registrada nova circulação do vírus da Influenza A H1N1 (2009) após um ano sem a ocorrência de casos no Estado.

O presente Boletim é inteiramente dedicado ao tema Influenza e apresenta a avaliação epidemiológica da pandemia de Influenza em 2009 e os dados de 2010 e 2011, a vigilância-sentinela e laboratorial e as ações de enfrentamento desenvolvidas, destacando-se as medidas de mobilização social, a vacinação e o uso de antiviral.

Medidas de Enfrentamento, Prevenção e Controle da Influenza no Estado do Rio Grande do Sul

Marilina Bercini¹, Tani Ranieri², Mariana Aparecida Porto³, Danielle Pinheiro Müller⁴, Renate Mohrdieck⁵

¹ Divisão de Vigilância Epidemiológica/CEVS/SES/RS
 E-mail: marilina-bercini@saude.rs.gov.br

² Núcleo de Imunizações/Divisão de Vigilância Epidemiológica/CEVS/SES/RS
 E-mail: tani-ranieri@saude.rs.gov.br

³ Núcleo de Imunizações/Divisão de Vigilância Epidemiológica/CEVS/SES/RS
 E-mail: mariana-porto@saude.rs.gov.br

⁴ Núcleo de Imunizações/Divisão de Vigilância Epidemiológica/CEVS/SES/RS
 E-mail: danielle-muller@saude.rs.gov.br

⁵ Núcleo de Imunizações/Divisão de Vigilância Epidemiológica/CEVS/SES/RS
 E-mail: renae-mohrdieck@saude.rs.gov.br

Introdução

A pandemia de Influenza no ano de 2009 exigiu uma pronta resposta da saúde pública, a partir da experiência acumulada em anos anteriores na preparação do enfrentamento da SARS e da Influenza aviária. O Plano Estadual de Enfrentamento da Pandemia de Influenza no Rio Grande do Sul, elaborado em 2006, serviu de base para a organização da resposta.

Apesar de se configurar como uma situação de crise para o Sistema Único de Saúde (SUS), com sobrecarga dos profissionais de saúde envolvidos, a pandemia trouxe ganhos importantes para o enfrentamento da Influenza, tais como o aumento da capacidade de detecção

dos vírus, implantação do diagnóstico laboratorial específico, implementação da vigilância, integração vigilância/assistência e o fortalecimento de ações intra e intersetoriais.

Na área da vigilância, é destacada a organização dos fluxos, com ênfase na notificação e investigação dos casos de acordo com protocolos padronizados e capacitações das equipes regionais e municipais da vigilância, atenção básica e hospitalares.

Organização do Sistema de Saúde

Devido ao grande impacto da Influenza na morbimortalidade, foi necessário organizar a rede de assistência aos pacientes com suspeita de Influenza, preparando os profissionais de saúde para o seu atendimento. Inicialmente, as equipes hospitalares foram priorizadas para receber capacitação sobre protocolos de atendimento e utilização de normas de biossegurança, posteriormente disseminadas para os demais níveis da rede.

Com o aumento de casos, foi necessário ampliar a oferta de leitos de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e disponibilizar Autorizações para Internação Hospitalar (AIHs) extras. Em determinado momento da pandemia, cirurgias eletivas tiveram de ser suspensas, permitindo a utilização das salas de recuperação como UTI e para isto foram distribuídos equipamentos (100 respiradores locados para 32 hospitais e 25 respiradores comprados para 11 hospitais). Também houve ampliação do Programa Inverno Gaúcho por meio de repasse financeiro estadual para 500 unidades básicas de saúde e ampliação do apoio do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU/SALVAR) com o objetivo de remover, com segurança, pacientes suspeitos de Influenza.

Outra ação implementada foi a disponibilização oportuna de tratamento medicamentoso com antiviral (oseltamivir), com distribuição

descentralizada para 1.000 pontos de dispensação, com destaque para a produção local de oseltamivir, solução oral, pelo Laboratório Farmacêutico do Estado do Rio Grande do Sul (LAFERGS/FEPPS), em 2009. Até 2010, o antiviral estava indicado para pacientes hospitalizados com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e casos ambulatoriais de síndrome gripal com fator de risco para Influenza ou comorbidades. Em 2011, foi ampliada a indicação do oseltamivir para pacientes com síndrome gripal sem fator de risco ou comorbidades, com prescrição médica, para uso preferencialmente nas primeiras 48 horas da doença.

Um grande avanço para o enfrentamento da Influenza foi a implantação do diagnóstico laboratorial de Influenza A H1N1 (2009) pela técnica de Transcrição Reversa-Reação em Cadeia de Polimerase (RT-PCR), realizado pelo Instituto de Pesquisas Biológicas/Laboratório Central do Estado (IPB/LACEN/RS) desde agosto de 2009.

Mobilização Social

Foram desenvolvidas inúmeras ações de comunicação por meio de inserções em TV aberta, internet, jornais, aeroportos (campanha de mídia) e disponibilizados canais de comunicação direta com a população, como o Disque Vigilância – 150 e o Disque Gestante.

A divulgação das informações aos vários segmentos da população foi uma atividade muito importante, procurando-se divulgar os dados de forma clara e transparente, mas sem causar pânico.

Folders e cartazes para trabalhos educativos, com ênfase nas medidas preventivas (lavagens de mãos, uso de álcool gel, lenços de papel, entre outros), também foram produzidos. Foi criado um *banner* Influenza A H1N1 na página da SES/RS (www.saude.rs.gov.br) para divulgação de Informes Técnicos, Protocolos de Atendimento e Dispensação de Medicamentos, Boletins Epidemiológicos, orientações em geral e uma página específica (www.rscontragripe.rs.gov.br) sobre o tema.

Medidas de distanciamento social foram desenvolvidas, como suspensão de eventos, suspensão de viagens para locais de transmissão e recomendação de afastamento das gestantes em atividades com exposição ao público. O retorno às aulas no 2º semestre de 2009 foi adiado, havendo preparação adequada dos alunos, professores e servidores das escolas para higienização de mãos e disponibilização de água, sabão líquido, álcool gel e uso de lenços de papel.

Pesquisas

A emergência do novo vírus de Influenza propiciou, na área da produção do conhecimento, a realização de vários estudos: estudo de farmacovigilância do oseltamivir cápsulas e solução oral em parceria com o Hospital de Clínicas de Porto Alegre; avaliação prospectiva das gestantes e seus recém-nascidos expostas à Influenza A H1N1 (2009) em parceria com o Serviço de Informações de Agentes Teratogênicos do Hospital de Clínicas Porto Alegre (SIAT-HCPA), estudos de casos-controles para avaliar fatores de risco de adoecer e morrer por Influenza A H1N1 (2009), desenvolvidos pelo Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do SUS do Ministério da Saúde (EPISUS/MS) e participação em estudo multicêntrico, coordenado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com recursos do Ministério da Saúde, para avaliação dos fatores de risco para Influenza A H1N1 (2009), alguns destes em fase de finalização e outros já publicados.

Ações Intersectoriais e Interinstitucionais

Um Gabinete de Crise foi criado com o objetivo de monitorar a situação e indicar as medidas adequadas, em conjunto com outros órgãos do Governo Estadual. Além disso, houve a criação do Comitê Estadual de Enfrentamento da Pandemia de Influenza pelo Decreto nº 46.479 de 13/07/2009. Esse comitê, composto por várias instituições como Secretarias de Governo, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Sociedades Científicas, Universidades, Hospitais, Conselhos de Classe, entre outras, foi responsável pela articulação

intersectorial. Os três níveis de gestão (Municípios, Estado e União) trabalharam em conjunto, de acordo com suas especificidades.

A Vigilância em Saúde em grandes eventos com importante circulação de viajantes nacionais e internacionais foi implementada, assim como a vigilância dos aeroportos e fronteiras, de responsabilidade da ANVISA, em conjunto com Estado e municípios, especialmente em relação à orientação de viajantes (em especial, trabalhadores caminhoneiros), estabelecimento e uniformização dos procedimentos, fluxos de comunicação e referência diante de um caso suspeito de Influenza A H1N1 (2009) e considerando os níveis de complexidade da atenção em saúde.

Imunização

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRASIL, 2010b) aproximadamente 40 países desenvolveram campanhas nacionais de vacinação contra a gripe pandêmica. A partir de informações encaminhadas por 16 países, a OMS estima que, em 2010, foram distribuídas cerca de 80 milhões de doses de vacina e vacinadas em torno de 65 milhões de pessoas. A pandemia causada pelo vírus Influenza A H1N1 (2009) constituiu-se em um grande desafio para a saúde pública e, nesse sentido, os países membros da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) optaram pela realização de vacinação com o intuito de preparar os países para a segunda onda da pandemia.

Estratégias

No Brasil, a Campanha Nacional de Vacinação Contra o Vírus da Influenza A H1N1 (2009), iniciou no dia 8 de março de 2010 e foi encerrada oficialmente em 21 de maio de 2010. Nesse ano, foi criada uma vacina especial monovalente, constituída apenas da cepa pandêmica H1N1 (vírus A/Califórnia/7/2009) para essa estratégia. O objetivo geral foi contribuir para a redução da morbimortalidade pelo referido vírus e proteger profissionais de saúde visando manter a capacidade de assistência na rede de serviços de saúde.

A vacina de Influenza Sazonal utilizada nas campanhas anuais é usualmente constituída de três cepas. Excepcionalmente em 2010, esta vacina foi constituída de duas cepas [vírus A/Perth/16/2009 (H3N2) e vírus B/Brisbane/60/2008], uma vez que para a Influenza pandêmica foi utilizada a vacina monovalente. A Campanha da Vacinação da Influenza Sazonal 2010 ocorreu de 24 de abril a 07 de maio, tendo como alvo a população de idosos com 60 anos ou mais e em pessoas com condições clínicas especiais (conforme previsto anualmente pelo MS).

Em 2010, a Estratégia de vacinação para Influenza A H1N1 (2009) ocorreu em cinco etapas, diferente das tradicionais campanhas nacionais de vacinação contra a Influenza, conforme quadro a seguir.

Quadro 1 - Estratégia de Vacinação da Campanha Nacional de Vacinação Contra o Vírus da Influenza Pandêmica (H1N1) 2009: grupos prioritários, etapas e período de realização, RS, 2010

Grupo prioritário	Etapas	Período
Trabalhadores de saúde	1ª etapa	08 a 19 de março
População indígena	1ª etapa	08 a 19 de março
Gestantes em qualquer idade gestacional	2ª etapa	22 de março a 02 de abril
Portadores de doenças crônicas	2ª etapa	22 de março a 02 de abril
Crianças 6m a < 5 anos	2ª etapa	22 de março a 02 de abril
Adultos de 20 a 29 anos de idade	3ª etapa	05 a 23 de abril
Pessoas >60 anos com doenças crônicas	4ª etapa	24 de abril a 07 de maio
Adultos de 30 a 39 anos de idade	5ª etapa	10 a 21 de maio

Fonte: DVE/CEVS/SES-RS

Em 2011, foi realizada a Campanha Nacional de Vacinação, no período de 25 de abril a 27 de maio, tendo 30 de abril como o dia de mobilização nacional. Nessa ação, foi utilizada a vacina trivalente para Influenza, incluindo a cepa pandêmica [vírus A/Califórnia/7/2009 (H1N1), vírus A/Perth/16/2009 (H3N2), vírus B/Brisbane/60/2008]. Foram alvo dessa campanha, adultos com 60 anos ou mais de idade, povos indígenas, trabalhadores de saúde, crianças na faixa etária de 6 meses até menores de 2 anos e gestantes. A meta era vacinar, no mínimo, 80% dos grupos elegíveis, considerados mais vulneráveis às complicações da infecção por Influenza.

O envolvimento de associações profissionais, sociedades científicas, direção dos serviços de saúde e gestores constituiu-se em um importante suporte para operacionalizar a estratégia de vacinação. Ações de mobilização e comunicação social foram desenvolvidas considerando as especificidades de cada grupo populacional-alvo da campanha.

Cobertura Vacinal

A vacinação para Influenza A H1N1 (2009), desenvolvida pelo Brasil em 2010, constituiu-se na maior campanha de vacinação realizada no mundo. O Rio Grande do Sul, em 2010, vacinou 4.898.723 pessoas, o que corresponde a 44,9% da população total. A vacinação obteve sucesso na maioria dos grupos elegíveis, havendo menor adesão dos adultos de 20 a 39 anos e gestantes (Tabela 1). A cobertura vacinal por grupo não foi apresentada, pois os denominadores de vários segmentos se sobrepõem, dificultando uma análise mais específica.

Tabela 1 - Estratégia de vacinação contra o vírus da Influenza A (H1N1) 2009: número de doses aplicadas* segundo grupo prioritário, RS, 2010

Grupo prioritário	Nº de doses aplicadas
Trabalhadores de saúde	167.562
Indígenas	19.484
Gestantes	98.743
Doentes crônicos	1.944.493
Crianças < 2 anos	246.707
Crianças de 2 a < 5 anos	211.842
Adultos de 20 a 29 anos	1.445.271
Adultos de 30 a 39 anos	1.111.437

Fonte: PNI/DATASUS/Ministério da Saúde, dados do dia 30/09/2010

*A soma de todos os grupos não é apresentada porque ultrapassa o total de vacinados, pois o sistema incluiu os grupos trabalhadores de saúde, indígenas, gestantes e doentes crônicos também em seus grupos etários.

Para o ano de 2011, o número de doses aplicadas e a cobertura vacinal, conforme grupo prioritário, são apresentados na tabela 2. A meta de 80% não foi atingida para os grupos de gestantes e adultos de 60 anos ou mais, sendo as gestantes o grupo que registrou a taxa de cobertura vacinal mais baixa.

Tabela 2 - Estratégia de vacinação contra o vírus da Influenza sazonal: número de doses aplicadas e cobertura vacinal por grupo prioritário, RS, 2011*

Grupo prioritário	Nº de doses aplicadas	Cobertura vacinal (%)
Crianças de 6 meses a < 2 anos	171.885	84,79
Trabalhadores de saúde	159.539	115,82
Gestantes	69.673	54,38
Indígenas	17.980	91,55
Adultos de 60 ou mais anos	1.103.324	77,87

Fonte: PNI/DATASUS/Ministério da Saúde

* Dados do dia 29/07/2011.

Estes resultados apontam para a necessidade de se identificar dificuldades e falhas, de modo a superar os desafios na conquista de um melhor desempenho nas próximas campanhas, especialmente nos grupos com menor adesão à vacinação. Mesmo com essas dificuldades, o grande número de doses aplicadas de vacina contra a Influenza A H1N1 (2009) em 2010 e 2011, provavelmente, teve impacto sobre a circulação do vírus, resultando na não detecção desse agente no ano de 2010 e na baixa magnitude na ocorrência de casos em 2011.

Vacinação Segura

A adequada Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinais (VEAPV), é pautada na investigação oportuna e competente, cujo objetivo é assegurar a melhor relação de risco-benefício para a população, sendo fundamental para a manutenção da confiança nos Programas de Imunizações.

A vacina Influenza é constituída por vírus inativados ("mortos") e fracionados, não podendo, portanto, causar doença Influenza. Tem um perfil de segurança excelente, sendo bem tolerada, porém, como qualquer outro produto farmacêutico, não está isenta de causar reações indesejáveis.

Entende-se por Eventos Adversos Pós-Vacinais (EAPV) todo o agravo à saúde relacionado temporalmente à vacinação. Um EAPV é considerado temporalmente associado à vacinação se ocorrer até 30 dias após sua administração, com raras exceções (como em doenças imunológicas que podem ocorrer até 6 semanas depois). Os EAPV podem ser locais (como dor, eritema e endureção) ou sistêmicos (como febre, mal-estar e mialgia) e geralmente tem início nas primeiras horas e duração de 1 a 2 dias após a vacinação.

Alguns eventos adversos graves que ocorrem após a aplicação de vacinas de vírus mortos não podem ter onexo causal confirmado, isto é, não há certeza de que a vacina causou o evento, por não ser possível isolar o vírus vacinal no paciente como, por exemplo, nas doenças autoimunes (síndrome de Guillain-Barré). O processo de investigação clínica desses eventos poderá estabelecer uma relação temporal entre o evento e a vacina. A vacina monovalente Influenza A H1N1 (2009), utilizada em 2010, era uma vacina nova e a vigilância dos municípios estava muito sensível. Portanto a impossibilidade de descartar esses EAPV justifica o elevado número de casos notificados. Os casos relatados a seguir continuam em análise junto ao Programa Nacional de Imunização (PNI) para seu encerramento.

Em 2010, a VEAPV do RS recebeu 1.092 notificações, sendo que a maioria dessas (32,84%) ocorreu em Porto Alegre, local onde foi aplicado o maior número de doses. Desses EAPV, 180 foram considerados casos graves: 101 anafilaxias, 10 síndromes de Guillain-Barré, 64 outros eventos graves ou inusitados como paralisias de Bell, crises convulsivas, abortamentos, miocardite, pericardite, episódios hipotônico-hiporresponsivos e outros. De um total de cerca de cinco milhões de doses aplicadas na estratégia de 2010, foram temporalmente associados à vacina cinco óbitos, todos tendo outras possíveis etiologias como causa de morte, porém com associação temporal à vacinação.

A OMS estima uma incidência aproximada de dez a 100 EAPV não graves por 10.000 doses de vacinas aplicadas e de 0,5 a dois EAPV graves por 100.000 doses de vacinas distribuídas. Aplicando essa estimativa para o Estado em 2010, seria esperado de 4.898 a 48.987 EAPV não graves, número muito superior aos casos notificados. Em relação aos EAPV graves, o Estado teve uma incidência de 3,67 por 100 mil doses distribuídas, número superior ao estimado pela OMS.

Em 2011, com a vacina Influenza trivalente, foram notificados 158 EAPV não graves (reações locais, febre, mialgia) e 24 casos graves temporalmente associadas à vacina: uma paralisia de Bell, duas síndromes de Guillain-Barré, 19 anafilaxias e dois óbitos. As reações

anafiláticas são raras, sendo atribuídas a qualquer componente da vacina e se constituem em contraindicação para doses subsequentes. A incidência de anafilaxia na estratégia vacinal de 2011 foi superior à esperada e também está sendo analisada junto do Programa Nacional de Imunização.

Todos os casos considerados graves foram acompanhados pela VE-APV-RS, PNI e pelos Núcleos de Imunizações das Coordenadorias Regionais de Saúde. A maioria dos pacientes apresentou evolução favorável.

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação/Estratégia de Vacinação contra o Vírus Influenza Pandêmico (H1N1)**. Brasília, DF: MS, 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional de Imunizações**. Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza 2011. Brasília, DF: MS, 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional de Imunizações**. Estratégia nacional de vacinação contra o vírus Influenza Pandêmico (H1N1) 2009. Brasília, DF: MS, 2010c.

PALAVRAS-CHAVE: Prevenção e controle. Imunização. Vírus da Influenza A Subtipo H1N1. Organização Mundial de Saúde. Rio Grande do Sul.

A Vigilância da Influenza no Rio Grande do Sul

Leticia Garay Martins¹, Ivone Andreatta Menegolla², Tani Ranieri³, Marilina Bercini⁴, Emilia Sayuri Ueda⁵, Mariana Aparecida Porto⁶

¹ Doenças de Transmissão Respiratória/Divisão de Vigilância Epidemiológica/CEVS/SES/RS

E-mail: leticia-martins@saude.rs.gov.br

² Doenças de Transmissão Respiratória/Divisão de Vigilância Epidemiológica/CEVS/SES/RS

E-mail: ivone-menegolla@saude.rs.gov.br

³ Núcleo de Imunizações/Divisão de Vigilância Epidemiológica/CEVS/SES/RS

E-mail: tani-ranieri@saude.rs.gov.br

⁴ Divisão de Vigilância Epidemiológica/CEVS/SES/RS

E-mail: marilina-bercini@saude.rs.gov.br

⁵ ASAI/RS/FUNASA/MS

E-mail: emilia.ueda@saude.gov.br

⁶ E-mail: mariana-porto@saude.rs.gov.br

Introdução

A Influenza ou gripe se apresenta com um amplo espectro clínico, desde infecção assintomática até quadros letais. Em sua forma clássica, caracteriza-se por sintomas de início súbito, com febre, calafrios, prostração, cefaleia, mal-estar, mialgia, tosse, congestão nasal e dor de garganta. Ocasionalmente, a Influenza pode causar broncoespasmo, bronquite ou pneumonia. As infecções bacterianas (sinusite, otite, pneumonia) são as complicações mais comuns em crianças e em idosos. Há maior gravidade entre idosos, crianças, imunodeprimidos, cardiopatas e pneumopatas, estes pelo risco de

descompensação clínica frente às infecções do sistema respiratório (RED BOOK, 2006; BRASIL, 2009 e 2010a,b).

A evolução é, em geral, benigna, com desaparecimento dos sintomas em 7 dias, embora a tosse, o mal-estar e a prostração possam permanecer por algumas semanas. Sinais de agravamento, como mialgia intensa, piora de sintomas gastrointestinais, dispnéia e persistência ou aumento da febre por mais de 3 a 5 dias pode indicar pneumonite primária pelo vírus da Influenza ou secundária à infecção bacteriana ou, raramente, miocardite, pericardite, mielite transversa e encefalite (BRASIL, 2011).

A doença apresenta distribuição mundial, acomete pessoas em surtos localizados ou regionais, em epidemias e pandemias. Circula durante o ano todo, com sazonalidade intensificada no final do outono e durante o inverno. O contágio ocorre principalmente por meio das secreções das vias respiratórias da pessoa infectada ao falar, tossir ou espirrar, podendo ser adquirida também por contato com superfícies contaminadas (BRASIL, 2010b,c.). A Influenza é altamente contagiosa, especialmente em pessoas institucionalizadas (prisões, abrigos, quartéis, etc.). A transmissão ocorre principalmente nas primeiras 24 horas após o início dos sintomas, com excreção viral nos primeiros 3 dias, cessando após 7 dias de doença, podendo ser mantida por mais tempo em crianças e pacientes imunodeprimidos (RED BOOK, 2006).

Os vírus Influenza são da família *Orthomyxoviridae* e subdividem-se em três tipos: A, B e C, de acordo com sua diversidade antigênica, podendo sofrer mutações. A Influenza A é subclassificada de acordo com dois antígenos: hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA). A proteína HA está associada à infecção das células e a proteína NA facilita a saída das partículas virais do interior das células infectadas. Pequenas mutações entre um mesmo tipo de vírus da Influenza A ou B são chamados de *drift* antigênico, ocorrendo continuamente e resultando em novas cepas, que levam a epidemias sazonais. Mudanças maiores, chamadas de *shift* antigênico, levam à emergência somente de vírus de Influenza A com novas HA e ou NA, levando a pandemias. Para que isso ocorra, a nova mutação deve ter a capacidade de infectar e ser eficientemente transmitida de pessoa para pessoa de maneira sustentada, situação favorecida se houver alta quantidade de suscetíveis na população e/ou o novo agente for muito virulento (BRASIL, 2009 e 2010c,d; RED BOOK, 2006).

Anticorpos específicos para esses vários antígenos, especialmente para HA, determinam a imunidade. Vacinas de fração viral apresentam boa imunogenicidade, com efetividade de cerca de 80%, sendo a melhor medida para prevenir a Influenza. Antivirais podem ser coadjuvantes no controle da doença por Influenza, especialmente naquelas pessoas com alto risco de complicações, imunocomprometidas e pessoas institucionalizadas (RED BOOK, 2006).

Uma pandemia é uma situação de emergência de saúde pública, uma vez que a disseminação mundial de um novo subtipo de Influenza A, capaz de elevar substancialmente as taxas de morbimortalidade pela doença, pode levar ao colapso do sistema de saúde frente ao número elevado de doentes e ao colapso social decorrente.

Histórico

O monitoramento mundial de Influenza pode detectar novos subtipos em humanos e, a partir disso, na perspectiva de novas mutações mais virulentas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) emite alertas aos países membros para que sejam desencadeadas ações, preparando para o enfrentamento de pandemia, de acordo com a evolução epidemiológica da infecção (Quadro 2). Quando a transmissão inter-humana retorna aos níveis de sazonalidade esperados para a infecção pelo vírus da Influenza em vários países, é iniciado o período pós-pandêmico. Planos para monitoramento e enfrentamento de novos subtipos foram elaborados e estão sendo readequados continuamente pelos países membros da OMS, desde 1998.

Quadro 2 - Fases de alerta e risco de pandemia

Fase de alerta	Definição	Previsão de Pandemia
1	Ausência de doença no ser humano por vírus que circula entre animais	Incerta
2	Doença no ser humano provocada por vírus Influenza que circula em animais selvagens ou domésticos, capaz de provocar pandemia	Incerta
3	Doença esporádica ou em pequenos surtos, sem evidência de transmissão inter-humana suficiente para manter surtos, risco potencial de pandemia	Incerta
4	Pequeno(s) foco(s) de transmissão inter-humana com localização limitada, com risco potencial de provocar pandemia	Média
5	Maior expansão inter-humana, restrita a dois ou mais países de uma região do planeta, com risco de provocar pandemia	Alta
6	Transmissão inter-humana sustentada e atingindo mais de duas regiões mundiais	Pandemia em andamento
Pós-Pandêmica	Nível em que a transmissão inter-humana retorna aos níveis vistos para a infecção pelo vírus Influenza Sazonal em muitos países que possuem vigilância epidemiológica	

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2010b

Em 25 de abril de 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou situação de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), devido à ocorrência de casos humanos de Influenza A H1N1 (2009) no México e nos Estados Unidos da América (EUA). Em 27 de abril do mesmo ano, a OMS elevou o alerta pandêmico para a fase 4 e, no dia 29, para a fase 5. No dia 11 de junho de 2009, elevou o nível para fase 6, de pandemia em andamento. Em 10 de agosto de 2010, a OMS anunciou o início da fase pós-pandêmica da gripe H1N1(2009), significando que o vírus continuava circulando no mundo junto com outros vírus sazonais e com intensidade diferente entre os países (alguns países, como a Índia e Nova Zelândia, ainda estavam em fase de epidemia da gripe H1N1).

A maioria dos países membros da OMS foi atingido pela pandemia, com os óbitos predominando no continente americano (Tabela 3). De acordo com a OMS, o monitoramento epidemiológico realizado durante a pandemia evidenciou que o vírus H1N1(2009) não sofreu mutação para formas mais letais, a resistência ao antiviral fosfato de oseltamivir não se desenvolveu de forma importante e a vacina se mostrou uma medida eficaz para proteger a população.

Tabela 3 - Taxa de mortalidade e distribuição do total de óbitos confirmados laboratorialmente por região administrativa da OMS, 2009

Regiões da OMS	Nº países	População (milhões)	Taxa de mortalidade (10.000 hab.)	Óbitos	
				n ¹	%
América	35	894.944	76,9	6.880	53,8
Europa	53	887.456	28,8	2.554	20,0
Sudeste asiático	11	1.721.048	6,8	1.165	9,1
Pacífico ocidental	27	1.763.400	7,7	1.361	10,6
Mediterrâneo oriental	21	540.283	13,1	708	5,5
África	46	772.791	1,7	131	1,0
Mundo	193	6.580.923	19,4	12.799	100

Fonte: Boletim Eletrônico Epidemiológico/SVS/MS

¹ Número inferior ao real, pois muitos óbitos não podem ser confirmados ou identificados.

A Vigilância de Influenza no Brasil

No Brasil, a partir da pandemia ocorrida em 2009, a vigilância foi dividida em três fases epidemiológicas e operacionais distintas: de contenção, de mitigação e pós-pandêmica. As lições aprendidas na fase de contenção e mitigação subsidiaram as medidas de vigilância e recomendações de vacinação nos anos seguintes, durante o período pós-pandêmico.

Fase de Contenção

Foi o período em que o vírus se disseminava no mundo e os casos estavam relacionados às viagens internacionais ou contato com pessoas doentes que tivessem realizado essas viagens. Nessa fase, as ações de vigilância e resposta buscaram reduzir a disseminação do vírus no país e permitir o acúmulo de maior conhecimento para seu enfrentamento. O objetivo do sistema de vigilância era ter maior sensibilidade, buscando identificar a maioria dos casos suspeitos, principalmente vigiando pontos de entrada ao país (portos, aeroportos e passagens de fronteira). Epidemiologicamente, essa fase compreendeu o período entre a semana epidemiológica (SE) 16, período de identificação dos primeiros casos suspeitos, até a SE 28, momento da declaração da transmissão sustentada do vírus no país (BRASIL, 2010c).

A definição de caso suspeito previa a identificação imediata dos casos de Síndrome Gripal (SG) – indivíduo com doença aguda apresentando febre, tosse e/ou dor de garganta, na ausência de outro diagnóstico e viagem ou contato com viajantes – para tratamento, isolamento dos casos suspeitos e monitoramento dos contatos próximos.

Fase de Mitigação

Esta fase iniciou a partir da SE 29 de 2009, quando o sistema busca maior especificidade nas ações de vigilância, uma vez que a declaração de transmissão sustentada do vírus da Influenza A H1N1(2009) em todo o território nacional torna as ações de controle de pontos de entrada sem relevância. A assistência apresenta maior demanda e busca reduzir a mortalidade, enquanto a vigilância procura captar os casos mais graves para monitorar a severidade e mortalidade por infecções causadas pelo vírus pandêmico (BRASIL, 2010c).

A definição de caso suspeito previa a identificação dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) - indivíduo com febre, tosse e dispneia – para tratamento imediato, isolamento respiratório e redução de óbitos.

Fase Pós-Pandêmica

No período pós-pandêmico, a vigilância foi constituída com objetivos e formas de monitoramento diferentes: vigilância de SG em unidades-sentinelas; investigação de surtos de SG em ambientes restritos e a vigilância de SRAG. Os dados coletados pela vigilância de SG e de SRAG são registrados em sistemas informatizados distintos: Sivep_gripe, Sinan_net e Influenza_web, respectivamente. Neste boletim, são apresentados os dados dos sistemas Influenza_web e SIVEP-Gripe.

Vigilância de casos de Influenza no Rio Grande do Sul

Apesar de o sistema de vigilância da Influenza ter iniciado em 2000, mediante a implantação de unidades-sentinelas e da notificação de surtos, a obrigatoriedade de notificação de casos suspeitos de novos subtipos pandêmicos só ocorreu a partir de 2006, e o sistema de informação on-line passou a operar em 2009, durante a vigência da pandemia, sendo mantido até o momento.

Para as análises apresentadas a seguir, foram utilizados dados da Ficha Individual de Investigação de Influenza (FII) Nacional, digitadas no sistema on-line Influenza_web e gerado em 06/08/2011, relativos aos anos 2009, 2010 e 2011, de residentes no Rio Grande do Sul. Foram verificadas inconsistências, especialmente na classificação final e evolução.

O critério de inclusão (suspeita) variou segundo a fase de alerta a partir de 2009. Na fase de contenção, todo caso notificado de síndrome gripal foi incluído. Na fase de mitigação e pós-pandêmica, foram incluídos todos os casos digitados no sistema, com a variável Hospitalização igual a "sim" ou Evolução=2,3,4 (significando que foram incluídos todos os casos que hospitalizaram ou morreram). A opção de escolha da "Hospitalização" como critério de inclusão ocorreu por considerar que ela pode ser mais sensível para monitorar gravidade do que a tríade febre, tosse e dispneia que define a suspeita de SRAG. Como critério para confirmação e descarte, foi considerado o resultado de laboratório (RT-PCR e Imunofluorescência Indireta) e o vínculo epidemiológico.

Distribuição no Tempo

O Estado do Rio Grande do Sul conta com uma população de 10.693.929 habitantes (IBGE, 2010), distribuídos em 496 municípios, agregados em 19 Coordenadorias Regionais de Saúde (CRS). A 1ª CRS, que engloba a região metropolitana, representa 33,3% da população do Estado. Os dois primeiros casos suspeitos de Influenza por novo subtipo viral foram notificados pelos dois municípios mais populosos do Estado na semana 17_2009: Caxias do Sul e Porto Alegre, sendo descartados laboratorialmente. Dos três primeiros casos confirmados em 2009, apenas um era residente de município da região metropolitana (Viamão). Os outros dois residiam em Caxias do Sul e Santo Ângelo, de regiões diferentes, serra e missioneira.

A partir do feriado de Corpus Christi em 2009 (11 a 14 de junho), aumentou muito a notificação de casos suspeitos de Influenza, possivelmente em razão do grande número de gaúchos que visitaram os países vizinhos, Argentina e Uruguai, onde estava ocorrendo casos de Influenza A H1N1 (2009). O primeiro caso confirmado laboratorialmente, no Estado, ocorreu na Semana Epidemiológica (SE) 18, durante a fase de contenção.

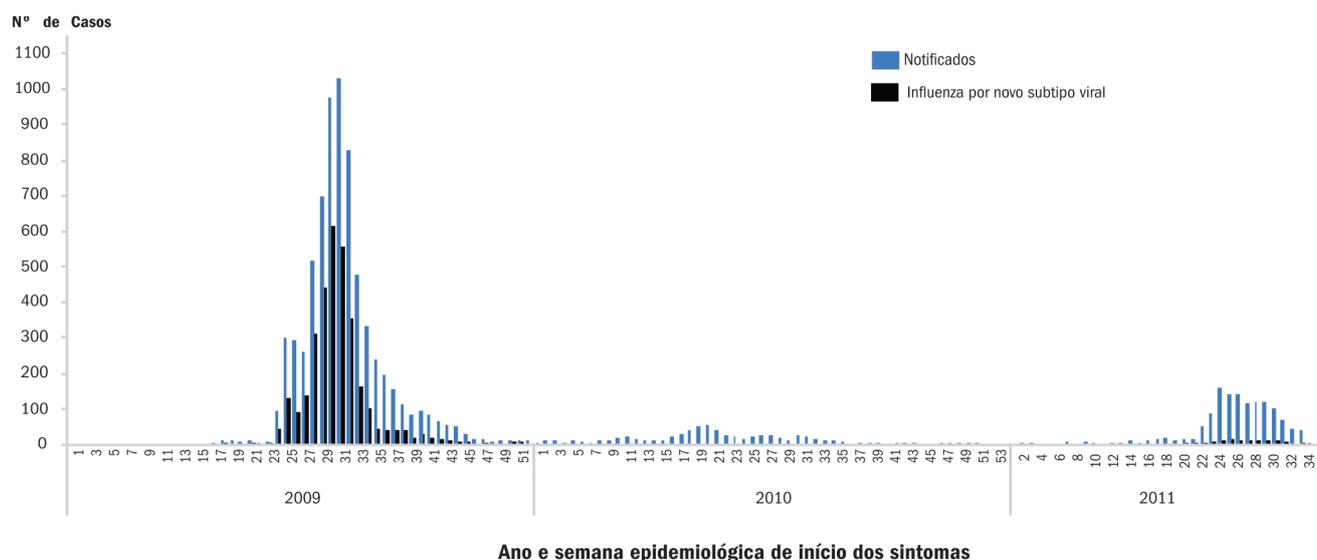
O crescimento do número de notificações ocorreu a partir da SE 24 de 2009, atingindo o pico epidêmico na SE 31 de 2009 (Figura 1). Após esta semana, houve redução de notificações, sendo que os dois últimos casos confirmados laboratorialmente ocorreram na semana 45, nos municípios de Frederico Westphalen (19°CRS) e Piratini (3°CRS).

Em 2010, os casos notificados diminuíram e não é detectado nenhum caso do novo subtipo viral. Apenas em 2011, na semana 18, casos de Influenza A H1N1(2009) pandêmica são novamente confirmados sem, no entanto, a intensidade de 2009.

Distribuição dos Casos Segundo Fase de Alerta

O número de casos notificados, confirmados e descartados por fase de alerta é apresentado na tabela 4. Uma subdivisão por critério de suspeita, apenas para apresentar os dados segundo os critérios adotados pelo país em cada fase, foi incluída. No entanto, nas análises, será utilizado o critério de hospitalização ou óbito, conforme discutido anteriormente.

Figura 1- Distribuição dos casos notificados e confirmados de Influenza por novo subtipo viral (Influenza A H1N1 (2009)) por semana epidemiológica de início dos sintomas, RS, 2009, 2010 e 2011*



Fonte: Influenza_Web, gerado em 06/08/2011

*Semana epidemiológica de início dos sintomas 01 até 34

Tabela 4 - Número de casos notificados por fase de alerta, segundo critério de suspeita, ano de início dos sintomas e classificação final, RS, 2009-2011*

Fase de alerta	Ano de início dos sintomas	Critério de suspeita	Influenza A H1N1 (2009)	Outro agente infeccioso	Descartado	Total
Contenção SE 01-28	2009	Síndrome Gripal	715	5	774	1.494
		Hospitalização ou óbito	361	3	253	616
		SRAG hospitalizada	290	3	127	420
Mitigação SE 29-53	2009	Hospitalização ou óbito	2.521	361	2.700	5.582
		SRAG hospitalizada	2.129	255	1.208	3.592
		Pós-Pandêmica	2010	Hospitalização ou óbito	0	13
SRAG hospitalizada	0			94	352	446
2011*	Hospitalização ou óbito			97	429	766
	SRAG hospitalizada	81	322	582	985	

Fonte: Influenza_Web, download em 26/08/2011

*Semana epidemiológica de início dos sintomas 01 até 34. Não incluídos 26 casos que aguardam resultado laboratorial.

Entre 2009 e 2011, a maioria dos casos notificados (78,2%) e confirmados (96,7%) ocorreu na fase de mitigação. Naqueles casos com identificação viral, o novo subtipo foi identificado em 99% dos casos hospitalizados na fase de contenção, diminuindo para 86,1% na fase de mitigação e para 18,4% no período pós-pandêmico. Outros agentes virais foram identificados em proporções que variaram de 0,4, 7,1 a 33,2%, dependendo da fase de alerta, contenção, mitigação e pós-pandêmica, respectivamente. A absoluta predominância do novo subtipo em 2009 reforça que sua circulação teve características pandêmicas.

A proporção de casos confirmados por critério laboratorial variou de 73% na fase de contenção para 46% na fase de mitigação e 99% em 2011. Neste ano, cerca de 30% dos casos suspeitos com coleta de espécimes clínicos tiveram o agente viral identificado. Como há circulação de outros agentes virais que cursam com quadro de síndrome gripal e evoluem para hospitalização, a grande percentagem de confirmação do novo subtipo viral por vínculo epidemiológico, na fase de mitigação, pode ter superestimado o número de casos.

Em 2009, a taxa de notificação de casos hospitalizados foi 70,5 casos notificados para cada 100.000 habitantes, enquanto em 2010 diminuiu para 6,4 e, em 2011, novamente aumenta (12,3), quando o novo subtipo viral volta a ser identificado, no entanto, sem a magnitude de 2009.

Agentes Etiológicos

Durante a epidemia de 2009, o agente que prioritariamente circulou foi o vírus da Influenza A H1N1(2009), no entanto, o vírus da Influenza A Sazonal (H3N2) se manteve circulando, correspondendo a 4,3% (n=264) do total de casos hospitalizados. O vírus Influenza A Sazonal (H3N2) circulou em todas as regionais de saúde, tendo suas maiores incidências na 12ª, 1ª e 6ª CRS. Entre os 367 casos onde outro agente foi identificado, houve também diagnóstico de VSR, Adenovírus e Parainfluenza.

No ano de 2010, os agentes etiológicos que, prioritariamente, circularam foram o Vírus Sincicial Respiratório (15,1%) e o vírus Influenza B (1,6%), havendo também a identificação de Adenovírus, Parainfluenza, Influenza

za Sazonal (H3N2) e alguns casos com coinfeção.

Em 2011, com a implementação do diagnóstico laboratorial, um terço dos casos teve identificação do agente etiológico, dos quais 18,5% era Vírus Sincicial Respiratório, 10,8% Influenza A Sazonal (H3N2) e apenas 7,2% Influenza A H1N1(2009). Esses agentes ocorrem em todo o Estado, diferente do novo subtipo, que predominou na região metropolitana, sul e vales. Também foram identificados Adenovírus, Parainfluenza, Influenza Sazonal e coinfeção.

Os casos negativos poderiam ter outros agentes etiológicos detectados, porém sua identificação é limitada pelos testes laboratoriais disponíveis no Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) do Rio Grande do Sul.

Magnitude e Distribuição Geográfica

A estimativa de incidência de Influenza A H1N1(2009) na população não pode ser calculada, uma vez que o sistema apenas capta casos graves. Entretanto, é possível assumir que a incidência de casos internados pode ser uma aproximação das variações da incidência populacional. Assumindo essa inferência, em 2009, os coeficientes de incidência e mortalidade se apresentaram elevados e a letalidade hospitalar alcançou cerca de 20% no início da pandemia (Tabela 5), com disseminação rápida e de grande magnitude.

Em poucas semanas, em 2009, quase 25% dos 496 municípios foram atingidos e, até o final daquele ano, cerca de dois terços dos municípios apresentavam casos confirmados. Na fase de contenção, as regiões do oeste do Estado apresentavam casos e incidência superior à das regiões metropolitana e sul. Na fase de mitigação, estas áreas mantiveram baixa incidência (Figura 2).

Em 2011, tanto a disseminação como o número de municípios atingidos foram menores e, apesar da baixa incidência, os casos se concentraram na região sul, vales e metropolitana. É possível que regiões onde a epidemia foi menos intensa em 2009 possam ter acumulado suscetíveis, que, somados a baixas coberturas vacinais em 2010 e 2011, tenham possibilitado a transmissão em 2011.

Tabela 5 - Distribuição de casos e óbitos por Influenza A H1N1 (2009) em regionais de saúde e municípios segundo fase de alerta, ano de início dos sintomas e critério de suspeita, RS, 2009-2011*

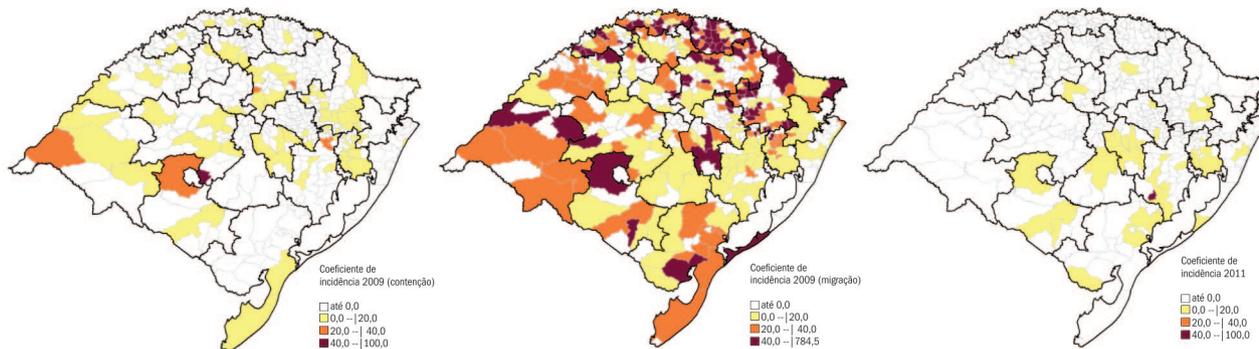
Fase de alerta	Ano de início dos sintomas	Critério de suspeita	Regionais de saúde atingidas N° (%)	Municípios atingidos N° (%)	Casos confirmados N° (CI**)	Óbitos por Influenza H1N1 N° (CM**)	Taxa de letalidade hospitalar
Contenção SE 01-28	2009	Síndrome Gripal	19 (100,0%)	107 (21,6%)	715 (6,6)	71 (0,7)	-
		Hospitalização ou óbito	18 (94,7%)	84 (16,9%)	361 (3,4)	71 (0,7)	20,2 (%)
Mitigação SE 29-53	2009	Hospitalização ou óbito	19 (100,0%)	282 (56,7%)	2.521 (23,1)	226 (2,1)	9,0 (%)
Pós-pandêmica	2010	Hospitalização ou óbito	0	0	0	0	0
	2011		13 (68,2)	33 (6,7%)	97 (0,9)	13 (0,1)	13,4 (%)

Fonte: Influenza_Web, download em 26/08/2011

*Semana epidemiológica de início dos sintomas 01 até 34.

** CI: Coeficiente de incidência e Mortalidade por 100.000 habitantes.

Figura 2 - Distribuição do Coeficiente de Incidência de Influenza A H1N1(2009) por município de residência e fase de alerta, RS, 2009-2011*



Fonte: Influenza_Web, download em 26/08/2011

* semana epidemiológica de início dos sintomas 01 até 34.

As regionais de fronteira foram as mais afetadas em 2009, principalmente na fase de contenção, sugerindo que as portas de entrada da pandemia podem ter sido as rotas terrestres da Argentina e do Chile ao oeste, o Uruguai ao sul e a rota terrestre do norte, que liga o Estado ao Paraná, Paraguai e Mato Grosso. Municípios de fronteira, como Uruguiana e São Gabriel (10ª CRS), locais de parada para alimentação e pernoite de viajantes procedentes da Argentina e Chile, apresentaram alta incidência de casos hospitalizados em pessoas ali residentes. Situação semelhante ocorreu na 6ª CRS, que além disso apresentou junto com a 10ª e 11ª CRS, as maiores taxas de mortalidade em 2009, tanto na fase de contenção como na de mitigação (Tabela 6). Na região central do Estado, a maior incidência de influenza A H1N1(2009) foi observada na 13ª coordenadora, tanto em 2009 como em 2011. A 11ª e 14ª CRS apresentaram a maior incidência na fase de mitigação entre os casos hospitalizados, esta última apresentando também a maior taxa de mortalidade na fase de mitigação.

Características da Pessoa

O risco de adoecer e de ser hospitalizado foi semelhante entre os sexos, e as crianças menores de 1 ano apresentaram maior incidência em todas as fases de alerta (Tabela 7). Apesar de todas as faixas de idade serem afetadas, o que é esperado quando há introdução de novo subtipo viral, na fase de contenção, adultos jovens apresentaram maior risco de adoecer. Na fase de mitigação, pessoas entre 10 a 20 anos apresentaram maior risco de hospitalizar depois dos menores de 1 e maiores de 80 anos.

Ao considerar as duas fases, contenção e mitigação, em 2009, a incidência foi mais elevada em indivíduos menores de 20 anos do que adultos e idosos, especialmente a faixa de idade entre 10 e 19 anos. Também na fase pós-pandêmica, a faixa de idade menor de 20 anos apresentou maior risco de ser hospitalizado por Influenza A H1N1(2009). Em 2010 e abril de 2011, foram realizadas duas campanhas massivas de vacinação, com vacinas que incluíam o novo subtipo viral, porém este grupo etário não foi incluído.

Tabela 7 - Número e coeficiente de incidência dos casos confirmados de Influenza A H1N1(2009) segundo algumas variáveis, por fase de alerta, RS, 2009-2011*

Variáveis	Fase de alerta			
	Contenção 2009 (todos)	Contenção 2009 (hospitalizados + óbitos)	Mitigação 2009	Pós-pandêmica 2011*
Sexo				
Masculino	355 (6,6)	180 (3,4)	1.143 (21,4)	46 (0,9)
feminino	360 (6,5)	181 (3,3)	1.378 (24,7)	51 (0,9)
Total	715 (6,6)	361 (3,3)	2.521 (23,1)	97 (0,9)
Idade				
<1 ano	24 (18,7)	25 (19,5)	252 (196,7)	13 (10,2)
1 a 4 anos	35 (6,2)	16 (2,8)	110 (19,4)	9 (1,7)
5 a 9 anos	41 (4,9)	24 (2,9)	163 (19,5)	16 (2,2)
10 a 14 anos	71 (8,3)	78 (9,1)	466 (54,3)	4 (0,5)
15 a 19 anos	64 (7,2)	69 (7,8)	374 (42,1)	13 (1,5)
20 a 29 anos	179 (9,6)	58 (3,1)	305 (16,4)	13 (0,7)
30 a 39 anos	125 (8,0)	21 (1,3)	122 (7,8)	4 (0,3)
40 a 49 anos	89 (5,8)	28 (1,8)	263 (17,0)	12 (0,8)
50 a 59 anos	53 (4,3)	18 (1,4)	112 (9,0)	7 (0,5)
60 a 69 anos	29 (3,8)	3 (0,4)	74 (9,6)	3 (0,4)
70 a 79 anos	3 (0,7)	2 (0,5)	39 (8,9)	3 (0,7)
80 anos e +	2 (1,0)	19 (9,3)	241 (118,6)	0
Total	715 (6,6)	361 (3,3)	2.521 (23,1)	97 (0,9)
Gestação**				
MIF	224 (7,6)	92 (3,1)	737 (25,0)	27 (0,9)
Gestantes	31 (23,2)	24 (18,0)	234 (175,1)	9 (6,8)

Fonte: Influenza_Web, download em 26/08/2011

* Semana epidemiológica de início dos sintomas 01 até 34

Tabela 6 - Número e coeficiente de incidência dos casos e óbitos de Influenza A H1N1(2009) segundo Regional de Saúde de Residência e fase de alerta, RS, 2009-2011*

Regional de saúde de residência	Fase de alerta															
	Contenção_2009 (todos)				Contenção_2009 (hospitalizados + óbitos)				Mitigação_2009				Pós-pandêmica 2011*			
	Casos	Óbitos	CI	CM	Casos	Óbitos	CI	CM	Casos	Óbitos	CI	CM	Casos	Óbitos	CI	CM
1ª Porto Alegre	232	12	6,4	0,3	66	12	1,8	0,3	754	80	20,7	2,2	32	4	0,9	0,1
2ª Porto Alegre	34	2	4,4	0,3	21	2	2,7	0,3	72	12	9,4	1,6	8	1	1,1	0,1
3ª Pelotas	5	1	0,6	0,1	4	1	0,5	0,1	202	21	23,2	2,4	10	1	1,2	0,1
4ª Santa Maria	42	8	7,6	1,4	22	8	4,0	1,4	92	7	16,6	1,3	0	0	0,0	0,0
5ª Caxias do Sul	103	14	9,7	1,2	78	13	7,3	1,2	326	21	30,6	2,0	2	1	0,2	0,1
6ª Passo Fundo	66	20	10,9	3,3	48	20	7,9	3,3	105	18	17,4	3,0	1	0	0,2	0,0
7ª Bagé	3	0	1,6	0,0	1	0	0,5	0,0	36	1	19,7	0,5	5	2	2,7	1,1
8ª Cachoeira do Sul	2	0	1,0	0,0	0	0	0,0	0,0	10	5	4,9	2,4	1	1	0,5	0,5
9ª Cruz Alta	3	1	1,9	0,6	1	1	0,6	0,6	17	4	10,8	2,5	1	0	0,7	0,0
10ª Alegrete	114	7	24,4	1,5	63	7	13,5	1,5	223	14	47,6	3,0	2	0	0,4	0,0
11ª Erechim	14	3	6,3	1,4	6	3	2,7	1,4	150	5	67,8	2,3	0	0	0,0	0,0
12ª Santo Ângelo	36	3	12,2	0,7	16	2	5,4	0,7	48	6	16,2	2,0	1	0	0,3	0,0
13ª Santa Cruz do Sul	26	1	7,7	0,3	19	1	5,7	0,3	167	3	49,7	0,9	29	2	8,9	0,6
14ª Santa Rosa	6	0	2,6	0,0	3	0	1,3	0,0	131	8	57,3	3,5	0	0	0,0	0,0
15ª Palmeira das Missões	2	0	1,2	0,0	2	0	1,2	0,0	20	4	12,1	2,4	0	0	0,0	0,0
16ª Lajeado	6	0	1,6	0,0	3	0	0,8	0,0	36	4	9,7	1,1	3	1	0,8	0,3
17ª Ijuí	7	0	3,1	0,0	1	0	0,4	0,0	15	2	6,6	0,9	0	0	0,0	0,0
18ª Osório	7	0	2,0	0,0	2	0	0,6	0,0	33	5	9,6	1,5	2	0	0,6	0,0
19ª Frederico Westphalen	7	1	3,3	0,5	5	1	2,4	0,5	84	6	40,0	2,9	0	0	0,0	0,0
RS	715	73	6,6	0,7	361	71	3,3	0,7	2.521	226	23,1	2,1	97	13	0,9	0,1

Fonte: Influenza_Web, download em 26/08/2011

* Semana epidemiológica de início dos sintomas 01 até 34

** CI: Coeficiente de incidência por 100.000 habitantes

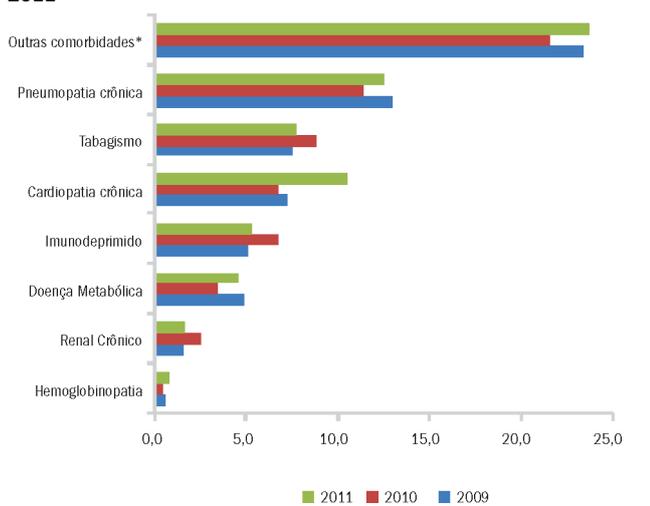
CM: Coeficiente de mortalidade por 100.000 habitantes

Mulheres em idade fértil (MIF) tiveram risco semelhante de internar por Influenza A H1N1(2009), em todas as fases, se comparado ao total dos casos do sexo feminino, diferente das gestantes que apresentaram risco de hospitalização três a seis vezes mais elevado do que as MIF, talvez por apresentarem uma condição de maior vulnerabilidade a infecções ou por precaução dos médicos assistentes, indicando a hospitalização mesmo na vigência de quadros clínicos menos graves.

Cerca de 30% dos casos hospitalizados em 2009 pertenciam aos grupos de risco para Influenza (crianças ≤ 2 anos, gestantes, pessoas ≥ 60 anos), aumentando para 44,6% em 2010 e 56,8% em 2011. Entre os casos confirmados, essas proporções foram bem menores tanto em 2009 como em 2011 (9,2 e 27,8%, respectivamente). É possível que, na fase pandêmica, mais pessoas saudáveis apresentaram agravamento da SG do que nas demais fases. É difícil avaliar, no entanto, como esses grupos, elegíveis para a vacinação em 2010 e 2011, tenham apresentado maior proporção tanto de internação como de confirmação para Influenza A H1N1(2009).

Apesar de ser a categoria mais frequente, “outra comorbidade” contempla um grupo de agravos, sendo os mais comuns hipertensão, diabete, câncer, transplante, alcoolismo, síndrome de down, doença neurológica, tuberculose e AIDS. As categorias específicas que predominaram em todos os anos analisados foram as pneumopatias, tabagismo e cardiopatias (Figura 3), o mesmo acontecendo entre os casos confirmados para Influenza A H1N1(2009).

Figura 3 - Distribuição proporcional de comorbidades em casos hospitalizados suspeitos de Influenza A H1N1(2009), RS, 2009-2011*



Fonte: Influenza_Web, download em 26/08/2011
*Semana epidemiológica 01 a 34

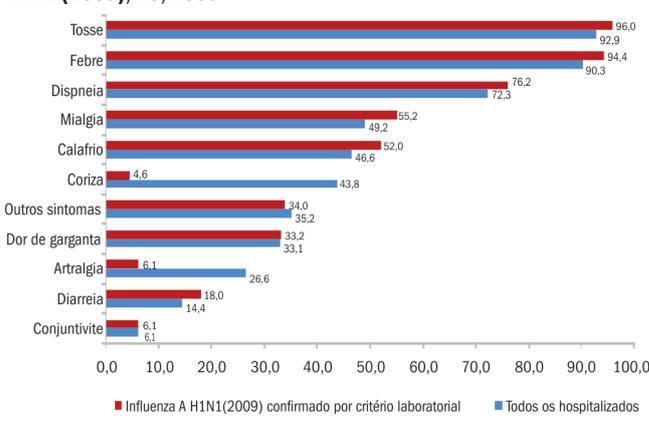
Ao avaliar comorbidade ou condição de risco, em 2009, das 6.119 pessoas hospitalizadas com suspeita de Influenza, 63,5% apresentavam uma ou mais dessas condições, percentual maior que os 48,1% encontrados entre os casos confirmados para Influenza A H1N1(2009). Em 2011, das 1.282 pessoas hospitalizadas, 80,5% eram portadoras de uma ou mais comorbidades ou alguma condição de risco, proporção um pouco mais elevada que os 70,1% encontrados nos 97 casos confirmados para Influenza A H1N1(2009). Isso sugere que os serviços de saúde podem estar mais conservadores ao se deparar com pessoas que apresentem maior vulnerabilidade quando acometidas por quadros de infecção respiratória.

Manifestações Clínicas

Tanto em relação ao total de casos hospitalizados como aqueles confirmados laboratorialmente, a febre e a tosse foram as manifestações

clínicas mais frequentes em 2009 (Figura 4). A dispneia, foi registrada em cerca de 70% dos casos, seguida de mialgia e calafrio. Proporções semelhantes ocorreram em 2010 e 2011 para febre e tosse, com melhora da percentagem de dispneia, registrada em quase 80% dos casos, tanto em hospitalizados como nos confirmados por critério laboratorial. Mesmo estando incluída como critério de suspeição, a dispneia não estava presente, ou registrada, em todas as pessoas hospitalizadas com PCR positivo para Influenza A H1N1(2009). Isso pode ser atribuído à falha na investigação ou na capacidade de a variável expressar a insuficiência respiratória – por exemplo, dispneia em crianças não é sintoma referido, devendo ser investigada por meio de outros sinais ou exames. Além disso, no ano de 2009, havia indicação de oseltamivir apenas para os casos de SRAG, o que pode ter levado a internações de pessoas que estavam com quadro clínico agravado sem apresentar, no momento da internação, a síndrome respiratória aguda, expressada pela dispneia, para que recebessem o antiviral.

Figura 4 - Distribuição dos sinais e sintomas entre os casos hospitalizados e confirmados laboratorialmente para Influenza A H1N1(2009), RS, 2009



Fonte: Influenza_Web, download em 26/08/2011
*Semana epidemiológica 01 a 34

Características dos Óbitos

Para avaliar o desfecho óbito, no caso de doenças infecciosas, deve ser considerado não apenas a virulência do agente, mas também o estado de saúde e a assistência à saúde prestada à pessoa infectada. Análises realizadas pela OMS estimam que casos graves representem 5% de todos os casos, destes, cerca de 10-25% necessitariam de hospitalização em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e, destes, cerca de 2-9% evoluiriam para óbito. O dado de internação em UTI não é coletado pelo sistema utilizado no Brasil, no entanto, calculando o pior cenário para estimar casos graves, em 2009, a partir dos óbitos atribuídos ao novo subtipo viral (n=297), seriam esperados 2.970 casos, número muito próximo ao dos casos confirmados hospitalizados, mas diferente do registro de SRAG (n=2.419), diferença que representaria 51 óbitos a menos. É possível que esse “excesso” de óbitos resulte também de falha na oportunidade e qualidade da assistência, além dos fatores individuais e da virulência do agente.

Desde o início da circulação do novo subtipo viral, mais de 3.000 casos foram confirmados, dos quais 310 casos evoluíram para óbito (Tabela 8). Apesar de a taxa de letalidade hospitalar por Influenza A H1N1(2009) ser maior do que a de outros agentes infecciosos identificados, houve variação importante dos índices conforme a fase de alerta. No início da pandemia, ela foi muito alta, estabilizando para os níveis encontrados em outros países na fase de mitigação e aumentando novamente em 2011.

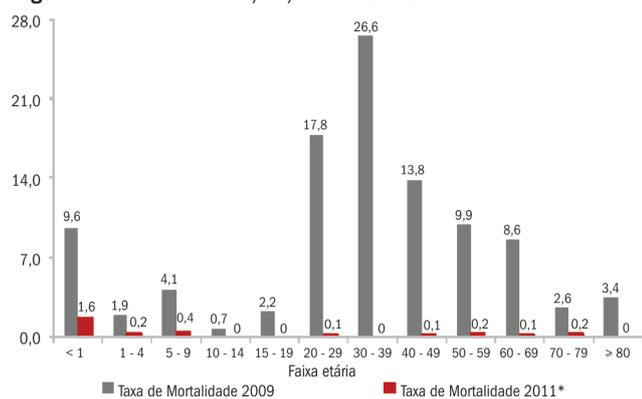
Tabela 8 - Classificação final de óbitos notificados, número de casos confirmados de Influenza A H1N1(2009) e outro agente infeccioso e taxa de letalidade hospitalar por fase de alerta, RS, 2009-2011*

Fase de alerta	Óbitos			Total	Nº de casos confirmados		Taxa de letalidade hospitalar (%)	
	Influenza A H1N1	Outro agente infeccioso	Outra causa		Influenza A H1N1	Outro agente	Influenza A H1N1	Outro agente
2009_Contenção	71	1	28	100	361	3	19,7	33,3
2009_Mitigação	226	9	156	391	2.521	361	9,0	2,5
Pós-pandêmica_2010	0	12	48	60	0	131	0,0	9,2
Pós-pandêmica_2011*	13	21	62	96	97	469	13,4	4,5
Total	310	43	294	647	2.979	964	10,4	4,5

Fonte: Influenza_Web, download em 26/08/2011
*Semana epidemiológica 01 a 34.

As taxas de mortalidade apresentadas na figura 5 apontam para mudança no risco de morrer após a fase pandêmica. A mediana de idade dos óbitos confirmados pelo vírus pandêmico foi de 38 anos, em 2009, com taxa de mortalidade elevada em adultos de 20-59 anos e crianças menores de 10 anos de idade, diferente do risco de internação que foi maior em indivíduos menores de 20 anos (Tabela 7). Em 2011, houve mortes somente em faixas etárias menores de 10 e maiores de 40 anos, evidenciando que, além da menor magnitude, o novo subtipo viral vem atingindo os mesmos grupos de risco de mortalidade da Influenza Sazonal (H3N2): as idades mais extremas.

Figura 5 - Taxa de Mortalidade de Influenza A H1N1(2009) segundo faixa etária e ano, RS, 2009 e 2011***



Fonte: Influenza_Web, download em 26/08/2011
*Semana epidemiológica 01 a 34.
** Taxa de Mortalidade por 100.000 habitantes.

Apesar de todas as regionais de saúde terem sido atingidas durante a pandemia de 2009, a maior taxa de mortalidade ocorreu em residentes da 6ª CRS, com sede no município de Passo Fundo, tanto na fase de contenção como na de mitigação (Tabela 3). A 5ª CRS, sediada em Caxias do Sul, teve o dobro da incidência de casos hospitalizados de Influenza A H1N1(2009), no entanto, a taxa de mortalidade foi metade da encontrada na 6ª CRS, diferença que pode estar relacionada a oportunidade e qualidade da assistência hospitalar.

Em 2009, 78,5% dos óbitos pelo novo subtipo viral eram pessoas portadoras de uma ou mais comorbidades ou de indivíduos que pertenciam a grupos de risco. Em 2011, entre as 13 mortes ocorridas, 12 (92,3%) apresentavam essas condições. As cardiopatias e pneumopatias crônicas foram as comorbidades mais frequentes nesse grupo. É esperado que indivíduos com comorbidades, especialmente as pneumopatias e cardiopatias, quando adquirem infecções respiratórias, apresentem quadros mais graves, principalmente decorrente da descompensação de condições crônicas estabilizadas. Também gestantes e faixas etárias extremas são consideradas condições de maior vulnerabilidade imunológica, podendo levar a quadros infecciosos mais graves.

Em 2009, os óbitos por Influenza A H1N1(2009) estavam distribuídos

de forma semelhante entre os sexos e, em 2011, foram discretamente predominantes no sexo masculino (53,8%). Entre as mulheres em idade fértil, a incidência de hospitalização pelo novo subtipo viral foi semelhante à da população feminina. No entanto, gestantes apresentaram risco de internação muito superior ao da população feminina e taxa de mortalidade 10 vezes maior quando comparada à de todas as mulheres (15,7 e 2,7/100 mil, respectivamente), a maioria dos óbitos ocorreu no terceiro trimestre de gravidez (52,4%). No entanto, não existiu diferença entre os óbitos por Influenza A H1N1(2009) e óbitos por outra causa em grávidas hospitalizadas com suspeita de Influenza. Em 2011, não houve óbitos de gestantes.

Entre os 297 óbitos ocorridos em 2009, 76% foram encerrados por critério laboratorial e, dos 21 óbitos ocorridos em gestantes, 18 deles tinham PCR positivo para Influenza A H1N1(2009). Em 2011, todos os óbitos foram classificados por este critério. Cerca de 300 óbitos notificados com suspeita de Influenza não tiveram o agente etiológico identificado, em parte por limitações de diagnósticos disponíveis no LACEN-RS.

Os dados de morbimortalidade de 2009 foram norteadores para a eleição de grupos a serem vacinados na estratégia de vacinação contra influenza A H1N1(2009) realizada em 2010 e 2011.

Etnia - População Indígena

Em 2009, foi implantado um sistema de monitoramento de doenças respiratórias e, com a chegada da pandemia de Influenza, elaborado um protocolo específico para as populações indígenas.

O Rio Grande do Sul tinha 19.546 índios, em 2009, de duas etnias principais: Kaingang e Guarani, distribuídos em 110 aldeias ou acampamentos, de 45 municípios do Estado. Das aldeias ou acampamentos indígenas, 20 tiveram casos confirmados (população de 8.539 pessoas), sendo as mais atingidas Cacique Doble/Sede, Inhacorá, Ligeiro e Iraí, as mais populosas. A maior proporção de casos graves ocorreu no DSEI Litoral Sul (25%), onde a maioria é da etnia Guarani e o maior número de casos no DSEI Interior Sul, onde se encontra a maior parte da população indígena do Estado.

Em 2009, foram notificados 1.529 casos suspeitos de SG ou SRAG (Tabela 9), sendo confirmados 349 casos de Influenza A H1N1(2009). Foram encerrados, por critério laboratorial, 13 casos de SG e 15 de SRAG, sendo as demais confirmadas por vínculo epidemiológico. Foram realizadas 57 coletas de aspirado nasofaríngeo, sendo detectados, além dos 28 casos positivos do novo subtipo viral, também Influenza A Sazonal e Vírus Sincicial Respiratório. Quatro casos de SRAG evoluíram para óbito, todos confirmados por critério laboratorial e portadores de fator de risco ou comorbidade (pneumopatia, menor de 2 anos e gestação).

As semanas epidemiológicas com maior número de casos foram a 29, 30 e 31. O pico epidêmico ocorreu na semana 30, havendo a partir de então, tendência de diminuição, mais acentuada a partir da semana 34, refletindo o padrão observado no Estado e nas regiões sul e sudeste do Brasil.

Tabela 9 - Distribuição dos casos notificados, confirmados e óbitos por Influenza A H1N1(2009) segundo Distrito Sanitário Especial Indígena (DSEI), RS, 2009

Critério de suspeita	Interior Sul/RS			Litoral Sul/RS			Total		
	Total de casos	Confirmado Influenza A (H1N1)		Total de casos	Confirmado Influenza A (H1N1)		Total de casos	Confirmado Influenza A (H1N1)	
	Notificados	Casos	Óbitos	Notificados	Casos	Óbitos	Notificados	Casos	Óbitos
SG	1.258	264	0	156	46	0	1.414	310	0
SRAG	63	14	3	52	26	1	115	40	4
Total	1.321	278	3	208	72	1	1.529	350	4

Fonte: FUNASA/EMSI-RS

A taxa de incidência de Influenza A(H1N1) foi alta, 40,9 por mil habitantes, como esperado em populações indígenas aldeadas. A taxa de mortalidade (14,6/100.000 habitantes) na população indígena foi maior que a dos indivíduos hospitalizados do Estado em 2009, no entanto, a taxa de letalidade foi baixa, 1,1%, e a taxa de internação, 11,5%, ocorreu dentro das estimativas esperadas. Em 2011, não foram confirmados casos entre os indígenas.

Limitações

O tipo de sistema de notificação passiva é uma limitação às análises por apresentar viés de seleção, uma vez que há tendência de subnotificação de casos fora do ano epidêmico e supernotificação neste ano. Além disso, muitos casos hospitalizados não apresentavam critério de suspeita de SRAG e a FII não tem variável que contemple internação em Unidade de Terapia Intensiva, o que limita a avaliação de gravidade. A variável dispneia apresentou inconsistências quando foi considerado o quadro clínico, comorbidades e exames radiológicos e laboratoriais, devendo ser repensada como variável de SRAG, especialmente para a classificação final dos casos. Outras limitações foram as mudanças de definição de suspeição ao longo do tempo, por dificultar comparações entre as diferentes fases de alerta, e a indefinição para classificação final de casos sem coleta nos anos pós pandêmicos.

Conclusões

O Estado do Rio Grande do Sul sofreu uma epidemia de Influenza por novo subtipo viral de grandes proporções em 2009, onde foram aprendidas muitas lições que auxiliaram na consolidação de planos de enfrentamento a situações inusitadas de caráter pandêmico. Houve fortalecimento do sistema de vigilância da doença, da rede de atenção à saúde, implementação de diagnóstico laboratorial e acúmulo de conhecimento significativo que auxiliou na construção de medidas de contenção, entre elas, a eleição de grupos prioritários para vacinação massiva e medidas de proteção individual e higiene respiratória.

Referências

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Brasileiro de Preparação para Enfrentamento de uma Pandemia de Influenza**. 1.ed. Brasília, DF: MS, 2010a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Plano Brasileiro de Preparação para Enfrentamento de uma Pandemia de Influenza**. Brasília, DF: MS, 2010b. IV Versão.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de Vigilância Epidemiológica da Influenza Pandêmica (H1N1)2009**: Notificação, Investigação e Monitoramento. Brasília, DF: MS, 2010c.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 – Análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009. **Boletim Eletrônico Epidemiológico**, v. 10, n. 2, mar., 2010d. Caderno Especial Influenza.

BRASIL. Ministério da Saúde. O desafio da Influenza: epidemiologia e organização da vigilância no Brasil. **Boletim Epidemiológico Eletrônico**, v. 4, n. 1, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de Tratamento de Síndrome Gripal (SG) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)** – 2011. Brasília, DF: MS, 2011.

RED BOOK. AMERICAN Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases 27. ed. Washington, DC: AAP, 2006.

PALAVRAS-CHAVE: Prevenção e controle. Influenza Humana. Rio Grande do Sul.

Unidades-Sentinelas de Vigilância de Síndrome Gripal

Leticia Garay Martins¹, Tani Maria Schilling Ranieri²

¹ Doenças de Transmissão Respiratória/Divisão de Vigilância Epidemiológica/CEVS/SES/RS

E-mail: leticia-martins@saude.rs.gov.br

² Núcleo de Imunizações/Divisão de Vigilância Epidemiológica/CEVS/SES/RS
E-mail: tani-ranieri@saude.rs.gov.br

Introdução

Atualmente, a vigilância mundial do vírus Influenza é composta por 112 laboratórios em 83 países e quatro Centros de Referência e Pesquisa: Londres, Atlanta, Austrália e Japão (RANIERI; BERCINI, 2009).

No Brasil, a vigilância nacional do vírus Influenza foi implantada a partir de 1999. Atualmente, conta com 62 unidades-sentinelas localizadas nos 26 estados e no DF (Protocolo de VE/MS/2010). Os laboratórios nacionais de referência que compõem essa rede são a Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro), o Instituto Evandro Chagas (Belém) e o Instituto Adolfo Lutz (São Paulo). As amostras clínicas positivas para Influenza são encaminhadas ao laboratório de referência mundial, onde são submetidas a análises específicas de sequenciamento genético, subsidiando a adequação e composição da vacina contra Influenza.

A vigilância epidemiológica do vírus Influenza implantada nas cinco regiões do país tem como objetivos: identificar e monitorar a propagação de variantes antigênicas do vírus Influenza; subsidiar a composição da vacina por meio da identificação e seleção de cepas

emergentes; monitorar epidemiologicamente a doença com vigilância contínua; detectar, de maneira adequada e oportuna situações inusitadas (surto, epidemias e pandemias).

As unidades-sentinela foram a primeira estratégia adotada para a vigilância de Influenza. Nesses locais, são coletados dados epidemiológicos e amostras para análise laboratorial, possibilitando monitorar a proporção de atendimentos por Síndrome Gripal (SG) por faixa etária e semana epidemiológica, bem como identificar os agentes etiológicos predominantes.

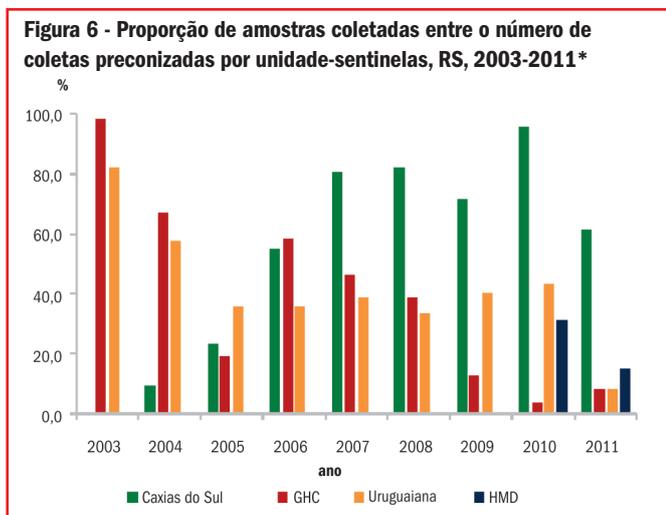
A rede-sentinela do Estado é composta por quatro unidades: Pronto Atendimento do Hospital da Santa Casa de Caridade, em Uruguaiana; Emergência no Grupo Hospitalar Conceição (GHC), em Porto Alegre; Emergência do Hospital Mãe de Deus (HMD), em Porto Alegre; e Pronto Atendimento da Secretaria Municipal, em Caxias do Sul.

O sistema de vigilância preconiza que cada unidade-sentinela realize a coleta de cinco amostras por semana, com a finalidade de garantir uma quantidade representativa de amostras do país. O Estado pactua que sejam coletadas, no mínimo, 80% do número de amostras preconizadas. Além da coleta de material naso e orofaríngeo, é responsabilidade da unidade-sentinela alimentar o sistema de informação específico: o SIVEP_GRIPE.

O Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Sul (IPB/LACEN/RS) recebe as amostras e, por meio da técnica de imunofluorescência indireta (IFI), realiza o diagnóstico laboratorial inicial. Para os casos de Influenza A positivo na IFI, é realizada a técnica Transcrição Reversa-Reação em Cadeia de Polimerase (RT-PCR) para discriminar entre Influenza A Sazonal ou Influenza A H1N1 (2009).

Avaliação das Unidades-Sentinela

A proporção de amostras coletadas preconizadas (cinco amostras/semana), cuja a meta do Estado é de 80%, não tem sido atingida ao longo dos anos (Figura 6). A quantidade de amostras é representativa para o país, no entanto, a avaliação da circulação dos principais agentes etiológicos no Estado fica prejudicada devido ao baixo número de amostras coletadas. Além de melhorar esse indicador, está sendo considerada a ampliação da rede de unidades-sentinela com objetivo de qualificar o conhecimento da circulação dos principais agentes respiratórios e possibilitar a identificação oportuna de situações inusitadas.

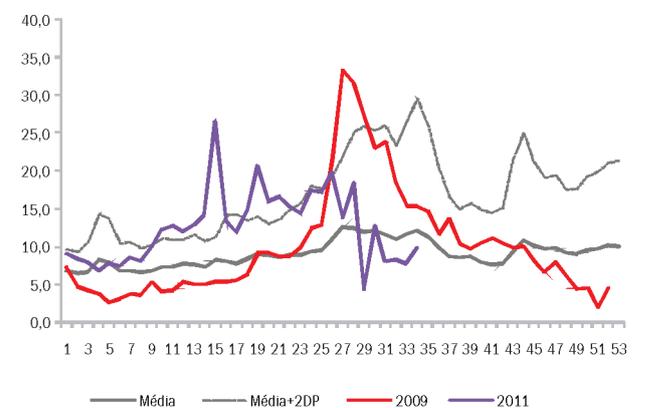


Fonte: Sivep-Gripe/DVE/CEVS/SES-RS
* Até semana epidemiológica 31.

Conforme apresentado no diagrama de controle (Figura 7), o sistema de vigilância sentinela foi capaz de detectar, no ano pandêmico, o

padrão atípico na proporção de atendimentos por SG. No entanto, isso foi evidenciado tardiamente em função da associação entre a localização das unidades-sentinela e a entrada do vírus Influenza A H1N1 (2009), que ocorreu a partir das regiões de fronteira do Estado.

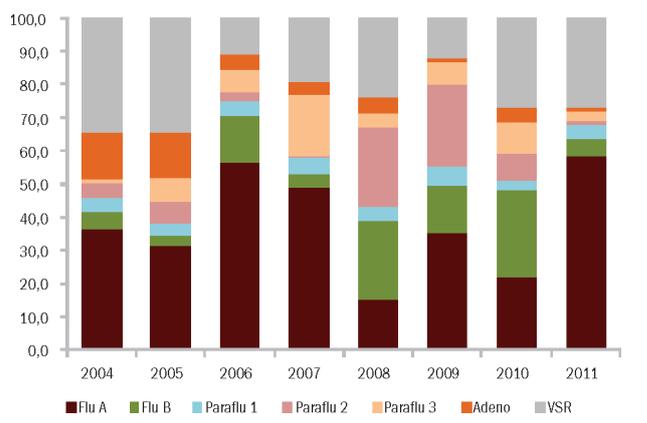
Figura 7 - Distribuição da proporção de atendimentos por síndrome gripal por semana epidemiológica, RS, 2005-2010



Fonte: Sivep-Gripe/DVE/CEVS/SES-RS

Ao avaliar a circulação dos agentes etiológicos, possíveis de serem identificados, observa-se que o vírus Influenza, junto com o Vírus Sincicial Respiratório (VSR), representa uma proporção importante ao longo dos anos. O ano que antecedeu a pandemia apresentou a menor circulação do vírus Influenza A comparado aos anos anteriores com identificação somente da variante humana H1N1. Em 2009, aparece uma nova variação antigênica do vírus Influenza A – Influenza A/7/2009(H1N1), durante este ano, as US identificaram 18 amostras positivas para Influenza A, sendo 14 do subtipo H1N1 e 4 do H3N2, apontando para predominância de circulação da nova cepa identificada. Em 2010, a circulação do vírus Influenza A diminuiu (27 casos de H3N2), e o Influenza B teve um aumento (25 casos) comparado ao ano anterior (Figura 8).

Figura 8 - Distribuição da proporção dos agentes virais identificados por ano, RS, 2004- 2011



Fonte: Sivep-Gripe/DVE/CEVS/SES-RS. Ano de 2011 até semana epidemiológica 31

Desde o início de 2011, a atividade do vírus Influenza A mostrou-se com um padrão atípico para época do ano, quando comparado aos anos anteriores, ocorrendo cinco surtos de SG antes do período de sazonalidade desse agente. Neste ano, a Influenza A e o VSR têm sido os principais agentes etiológicos das Síndromes Gripais, sendo que, dos 43 casos em que se detectou Influenza A, seis foram do subtipo A H1N1 (2009).

Conclusão

A análise dos dados de atendimento e coleta registrados no sistema de informação SIVEP_GRIPE tem apontado para a necessidade de fortalecimento das ações preconizadas para essa vigilância, considerando que essa é uma estratégia que pode atender aos objetivos a que se propõe se avaliada periodicamente, para implementações necessárias à qualificação da vigilância de Influenza.

Referências

RANIERI, T. M. S.; BERCINI M. A. Vigilância da influenza. **Boletim da Saúde**, Porto Alegre, v. 23, n. 1, p. 41-48, jan./jun. 2009.

PALAVRAS-CHAVE: Prevenção e controle. Hospitais Sentinela. Vigilância Epidemiológica. Influenza Humana. Brasil.

Diagnóstico Laboratorial da Influenza no Rio Grande do Sul, 2009 a 2011

Tatiana Schäffer Gregianini¹, Bibiana Paula Dambrós², Gabriela Luchiar Tumoto³, Claudete Seadi⁴, Tatiana Baccin⁵, Patrícia Ardenghi⁶, Jéssica Aguiar Souza⁷, Bruno Rutkoski Dörr⁸, Sandra Nestor⁹, Ana B. Gorini Veiga¹⁰, Nilo Ikuta¹¹, Zenaida Marion Alves Nunes¹²

¹ Seção de Virologia do IPB/LACEN/RS
E-mail: tatiana-gregianini@fepps.rs.gov.br

² Seção de Virologia do IPB/LACEN/RS
E-mail: bibiana-dambros@fepps.rs.gov.br

³ Seção de Virologia do IPB/LACEN/RS
E-mail: gabriela-tumoto@fepps.rs.gov.br

⁴ Seção de Virologia do IPB/LACEN/RS
E-mail: claudete-seadi@fepps.rs.gov.br

⁵ Seção de Virologia do IPB/LACEN/RS
E-mail: tatibaccin@hotmail.com

⁶ Seção de Virologia do IPB/LACEN/RS
E-mail: patricia-ardenghi@fepps.rs.gov.br

⁷ Seção de Virologia do IPB/LACEN/RS
E-mail: jessica-souza@fepps.rs.gov.br

⁸ Seção de Virologia do IPB/LACEN/RS
E-mail: bruno-dorr@fepps.rs.gov.br

⁹ Seção de Virologia do IPB/LACEN/RS
E-mail: sandra-nestor@fepps.rs.gov.br

¹⁰ Laboratório de Biologia Molecular da UFCSPA
E-mail: anabgv@uol.com.br

¹¹ Laboratório de Diagnóstico Molecular da ULBRA
E-mail: ikuta@ulbra.br

¹² Chefe da Seção de Virologia do IPB/LACEN/RS
E-mail: marion@fepps.rs.gov.br

Introdução

O Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Sul (IPB/LACEN/RS) participa da rede mundial de vigilância para o monitoramento da Influenza humana por intermédio do Sistema Nacional de Vigilância da Influenza do Ministério da Saúde (www.saude.gov.br/svs). Utiliza-se uma estratégia de vigilância em unidade sentinela (U.S.) para pacientes com sintomas de Síndrome Gripal (SG). A rede nacional de laboratórios para o diagnóstico de Influenza é composta por 27

laboratórios estaduais, dois laboratórios de fronteira (Uruguiana e Foz do Iguaçu), dois laboratórios de referência regional e um laboratório de referência nacional (Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ/RJ). A partir de 2009, ocorre a investigação de vírus Influenza A em amostras de pacientes com sintomas de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) de todo o Estado.

Metodologia

O espécime clínico de escolha é a secreção de ambas as narinas e da orofaringe para o diagnóstico de vírus respiratórios, podendo ser coletado por aspirado ou por *swabs* (rayon). Este último não é recomendado para crianças menores de 2 anos. Para a detecção viral, as amostras clínicas devem ser preferencialmente coletadas até 5 dias após o início dos sintomas clínicos para pacientes com suspeita de SG ou SRAG. As técnicas utilizadas no diagnóstico viral são a IFI e a PCR.

Imunofluorescência Indireta (IFI)

A técnica de IFI fundamenta-se na visualização de células infectadas por vírus em microscópio de fluorescência com lâmpada de mercúrio (HBO100W). As amostras são lavadas com solução salina tamponada para obter uma suspensão de células com a qual se prepara a lâmina. A primeira incubação é feita com anticorpos monoclonais específicos que permitem a identificação dos vírus Influenza A, B, Adenovírus, Parainfluenza 1, 2 e 3 e VSR, seguida da adição e incubação com conjugado. Como rotina, as amostras das U.S. são analisadas por IFI e as amostras positivas para Influenza A são analisadas por RT-PCR para discriminar entre Influenza A Sazonal e Influenza A H1N1(2009).

Transcrição Reversa-Reação em Cadeia de Polimerase (RT-PCR) por Tempo Real

Os ácidos nucleicos das células da nasofaringe são primeiramente extraídos sob condições desnaturantes, de acordo com as recomendações do fabricante. O RNA é recuperado por meio de uma coluna após sucessivas lavagens. A amplificação do material genético do vírus é feita por uma reação de RT-PCR para detecção qualitativa do vírus Influenza A/H1N1 de linhagem suína (protocolo do CDC - Atlanta, GA, USA). As etapas de transcrição reversa do RNA e a amplificação do DNA complementar (cDNA) são feitas acopladas. A amplificação dos diferentes cDNAs utiliza iniciadores e sondas marcadas para a detecção universal de Influenza tipo A (gene M), detecção específica dos vírus Influenza A suína (gene NP suína), detecção da hemaglutinina do vírus Influenza A/H1N1 suína (gene H1) e a detecção do gene da Ribonuclease P humana (gene RP), servindo como um controle interno na reação. A PCR é monitorada durante 45 ciclos por leitura da fluorescência durante cada ciclo. A detecção do material genético é feita pelo sistema ABI PRISM 7500® (Applied Biosystems, USA) em tempo real.

Resultados

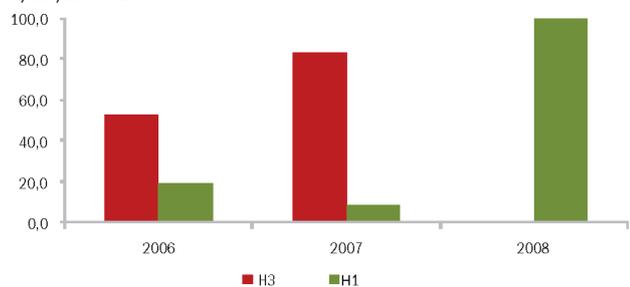
2009

Em anos anteriores a 2009, os tipos sazonais H3N2 e H1N1 do vírus Influenza A apresentaram circulação concomitante, com maior frequência da variante antigênica A/H3 nos anos de 2006 (H3: 53%, H1: 19%) e 2007 (H3: 83%, H1: 9%) (STRALIOTTO et al. 2009). No ano de 2008, a variante H3 não foi detectada pelas U.S. e somente a variante H1 foi registrada em amostras de 12 pacientes (7,4%), indicando o predomínio do tipo H1 sobre o H3 (Figura 9).

Em 2009, o IPB/LACEN/RS recebeu 5.286 amostras de casos suspeitos de Influenza A. Dessas, 2.109 (39,9%) foram positivas para Influenza A H1N1(2009) e 523 (9,9%) para A Sazonal, mostrando que,

no Estado, os vírus Influenza A cocircularam na proporção de 4:1. Inicialmente, 2.174 amostras foram encaminhadas à FIOCRUZ/RJ para processamento. A partir de julho/2009, o IPB/LACEN/RS implantou o diagnóstico por biologia molecular (RT-PCR) na Seção de Virologia e processou 3.112 amostras.

Figura 9 - Variações antigênicas de Hemaglutinina do vírus Influenza A, RS, 2006-2008



Fonte: IPB/LACEN/RS

A detecção do vírus Influenza A H1N1(2009) ocorreu no começo do mês de maio/2009, apresentando maior frequência nos meses de julho e agosto, onde começou o declínio de casos confirmados; enquanto que o Influenza A Sazonal apresentou maior detecção nos meses de junho e julho. O vírus Influenza A Sazonal foi detectado até outubro, enquanto o Influenza A H1N1(2009) mostrou atividade até o mês de novembro (Figura 10).

Para agilizar o processamento de um número tão grande de amostras recebidas diariamente, o IPB/LACEN/RS priorizou, inicialmente, as amostras de adultos, casos graves e óbitos com a técnica de PCR. Nas crianças menores de 5 anos, fez-se a PCR somente para os resultados negativos da IFI inicialmente. Das 716 amostras processadas, o vírus mais frequente (38,3%) foi o VSR (principal agente causador de bronquiolites na infância). Também foram detectados Influenza A (12,3%), Parainfluenza 3 (4,6%), Adenovírus (4,2%), Influenza B

(3,8%) e Parainfluenza 1 e 2 (1%). As amostras das crianças também foram processadas por PCR ao final da pandemia e encontrou-se o vírus Influenza A H1N1(2009) em 61,4% das amostras positivas para Influenza A e 9,2% coinfetado com os demais vírus do painel respiratório.

Do total de amostras (345) de pacientes com SG coletadas pelas U.S. no ano de 2009, 131 foram positivas para algum agente viral. Entre as amostras de Influenza A, 41% foram Influenza A H1N1(2009) e 11% A Sazonal. Outro vírus encontrado foi o Parainfluenza 2 (6%), seguido do VSR (4,9%), Parainfluenza 3 (2,9%), Influenza B (2%), Parainfluenza 1 (1,7%) e Adenovírus (0,3%).

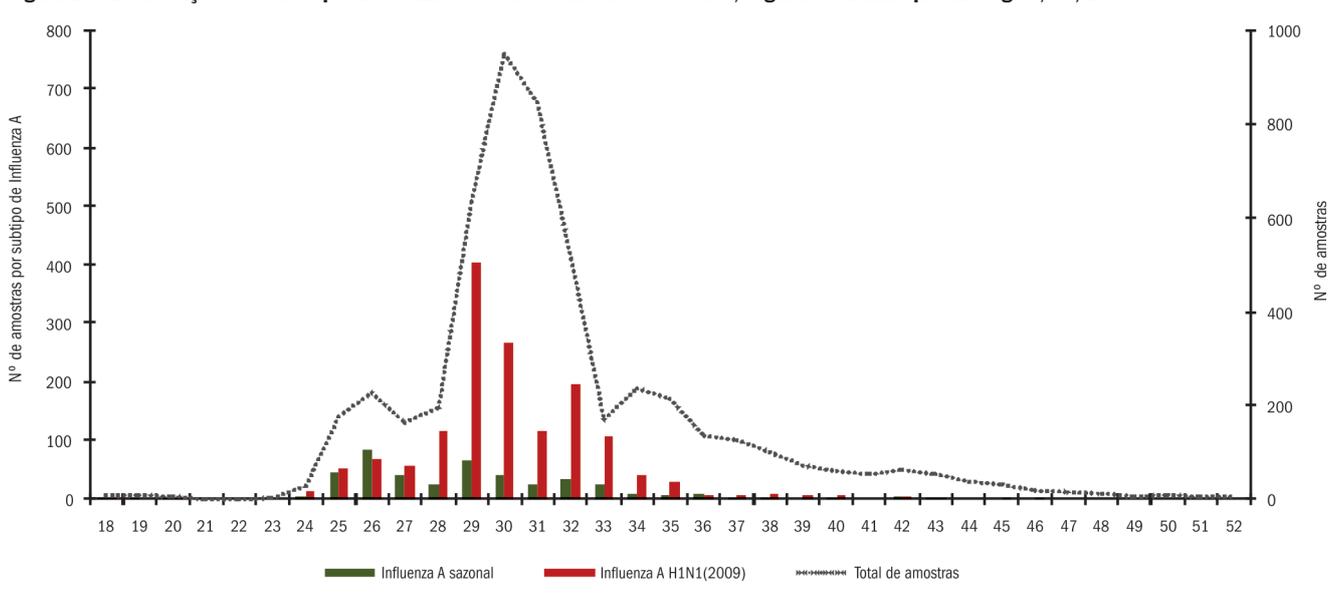
2010

Para monitorar o número de casos de SRAG no ano de 2010, o IPB/LACEN/RS realizou IFI e PCR para todas as amostras recebidas. Naquele ano, não foi detectado o novo subtipo viral entre as amostras coletadas, somente dois casos de Influenza A Sazonal foram detectados em outubro e dezembro, após o período conhecido como o de maior circulação viral. Esse fato, provavelmente, deveu-se, à imunização de parte importante (mais de 45%) da população do Estado e possivelmente ao fato da capacidade dos vírus de circular subclínicamente dentro da população. Os vírus mais frequente nas amostras de pacientes com suspeita de SRAG, entre os positivos, foram VSR (119 / 33%), seguido de Influenza B (18 / 5%). Os demais vírus do painel respiratório totalizaram 5,5%.

Nas 377 amostras coletadas de pacientes com SG nas U.S., os vírus Influenza A Sazonal, Influenza B e VSR com distribuição semelhante (7,9%, 5,5% e 7,4%, respectivamente) (Figura 11). O somatório dos demais vírus respiratórios totalizou 7,2%.

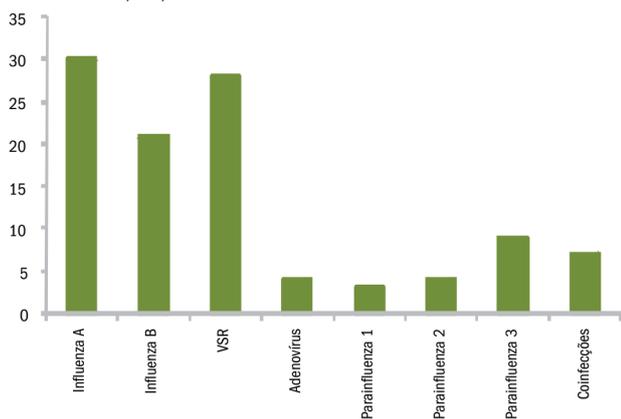
Com o objetivo de descentralizar parte do diagnóstico realizado em Porto Alegre, o IPB/LACEN/RS capacitou o Laboratório de Biologia Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) para a realização do diagnóstico por PCR para seus pacientes internados. Essa colaboração persiste na forma de troca de amostras para o Controle Qualidade entre HCPA e IPB/LACEN/RS.

Figura 10 - Distribuição dos casos por Influenza A e total de amostras recebidas, segundo semana epidemiológica, RS, 2009



Fonte: IPB/LACEN/RS

Figura 11 - Distribuição do número de agentes etiológicos identificados, RS, 2010



Fonte: IPB/LACEN/RS

2011

O ano de 2011 foi caracterizado pela cocirculação dos vírus Influenza A Sazonal (182 / 12,7%) e Influenza A H1N1(2009) (107/7,5%), em todas as faixas etárias. Mas o principal agente viral detectado foi o VSR, tanto nas amostras de pacientes hospitalizados (278/19,5%) como nos pacientes com síndrome gripal (29/7,4%). Em pacientes hospitalizados, também foram igualmente frequentes o Adenovírus e o Parainfluenza 3 (1,3%).

A maior atividade do vírus Influenza A H1N1(2009), medida pela distribuição sazonal de amostras positivas em 2011, foi no período de junho a agosto, enquanto que o vírus Influenza A Sazonal mostrou maior circulação no mês de junho, já sendo detectado desde o início de 2011 (Figura 12). No primeiro semestre deste ano, o IPB/LACEN/RS recebeu 28 amostras para investigação de seis surtos respiratórios ocorridos em instituições e/ou comunidades fechadas. Desses, cinco surtos foram positivos para o vírus Influenza A Sazonal.

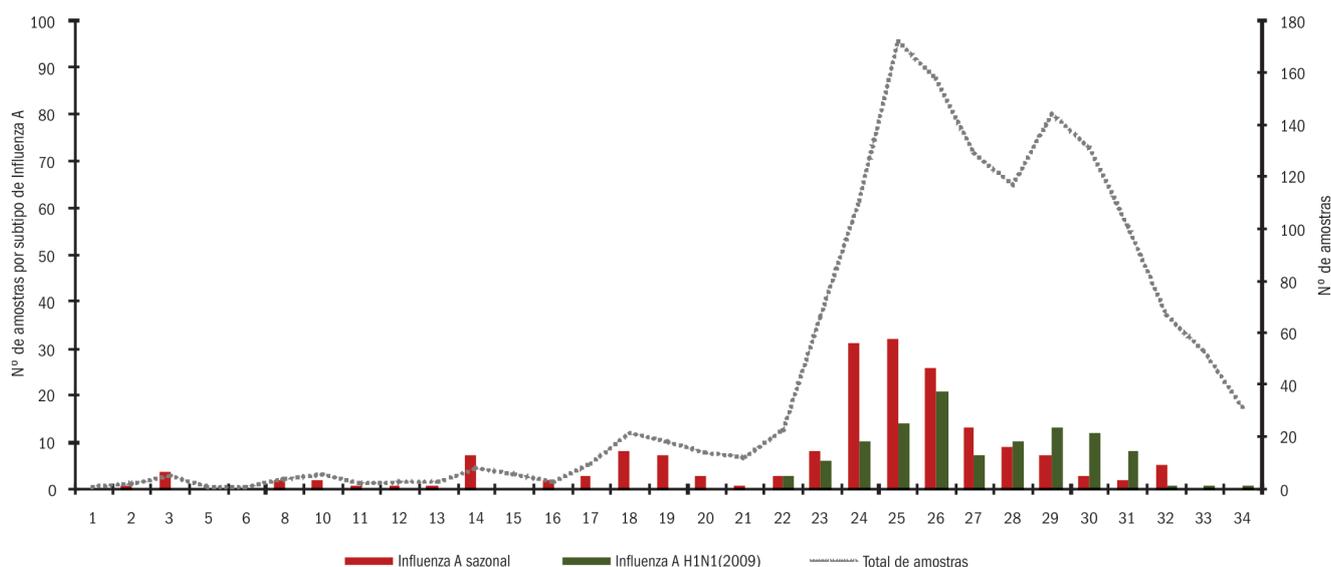
O vírus Influenza B foi menos frequente em 2011, tanto nas U.S. (0,3%) como nos pacientes hospitalizados (0,1%), ao contrário dos anos anteriores (STRALIOTTO et al. 2009). Nesse ano, houve a re-emergência do vírus Influenza A H1N1(2009) cocirculando com o Influenza A Sazonal.

Das 389 amostras encaminhadas pelas U.S., 30,1% foram positivas para algum agente viral do painel de vírus respiratório investigado. Das 74 amostras positivas para Influenza A, 8,1% (6) foram confirmadas como Influenza A H1N1(2009) por PCR, revelando a sensibilidade das U.S. na detecção dos vírus circulantes. Outro vírus bastante detectado foi o VSR (7,4%). Os demais vírus apresentam frequência semelhante.

Carga Viral Influenza A H1N1(2009) versus Dados Epidemiológicos

Dados virológicos combinados com dados clínicos de pacientes infectados pelo vírus Influenza A H1N1(2009), no ano de 2009, fornecem informações importantes para controle epidemiológico, tratamento clínico e tomada de medidas públicas de saúde em eventos futuros de pandemia. Os dados epidemiológicos foram correlacionados com carga viral de 198 amostras de pacientes com Influenza A H1N1(2009) e 39 amostras de pacientes com Influenza A Sazonal coletadas de junho a dezembro/2009. A carga viral foi calculada pelo método $2^{-\Delta\Delta CT}$ com dados da leitura dos três genes do vírus Influenza A relativizados para o gene RP (controle). A análise estatística foi baseada no teste de Mann-Whitney U ou teste exato de Fisher e os valores foram considerados significativos quando $P \leq 0.05$. A carga viral foi mais alta (até 48h após o início dos sintomas) em pacientes infectados pelo Influenza A H1N1(2009) do que pelo A Sazonal (somente nas primeiras 24h). Apesar da frequência de ambos ser maior no grupo de pacientes entre 20-29 anos, nos pacientes com o vírus Influenza A H1N1(2009), a carga viral foi maior nos grupos etários 11-19 anos e 51-70 anos, enquanto, nos pacientes com Influenza A Sazonal, a carga viral foi mais alta na faixa etária de 41-60 anos. Não foi observada nenhuma associação entre carga viral e sintomas em pacientes com Influenza A Sazonal; no entanto, em pacientes infectados pelo vírus Influenza

Figura 12 - Distribuição dos casos por Influenza A e total de amostras recebidas, segundo semana epidemiológica, RS, 2011



Fonte: IPB/LACEN/RS

A H1N1(2009), a carga viral foi significativamente maior naqueles que apresentaram mialgia, calafrio e rinorreia; em pacientes com dispneia, a carga viral foi mais baixa. Não foi observada associação entre carga viral e outras características clínicas, nem mesmo com gravidez ou imunodepressão.

Resistência a Oseltamivir

O principal tratamento disponível para pacientes infectados pelo vírus Influenza A H1N1(2009) é o oseltamivir, um inibidor da neuraminidase viral. A ocorrência de casos resistentes a essa droga tem sido rara e, até o mês de junho de 2011, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reportou somente 509 casos no mundo. Uma das mutações mais importantes que confere essa resistência é a substituição do aminoácido histidina pelo aminoácido tirosina na posição 275 da neuraminidase viral (H275Y).

Um total de 199 amostras, provenientes de diferentes regiões do RS e previamente confirmadas por PCR no IPB/LACEN/RS, foram analisadas por sequenciamento no ABI PRISM® 3130 XL (Applied Biosystems, USA) para a detecção dessa mutação [apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS)]: 140 foram selecionadas por amostragem aleatória, extratificadas segundo o período de coleta e a distribuição geográfica dos casos, entre as amostras positivas de julho a novembro de 2009, e os 59 primeiros casos confirmados entre junho e julho de 2011.

A substituição H275Y foi encontrada em apenas uma amostra (coleta em agosto/2009). O paciente é imunocomprometido, do sexo masculi-

no, 26 anos de idade, residência na cidade de Gravataí e teve alta por cura. Esse estudo conclui que no RS, a ocorrência de vírus resistente a oseltamivir deve ser baixa, e que não há evidência da disseminação da cepa resistente em 2011 (dados não apresentados). Nosso trabalho reforça a considerável estabilidade do gene neuraminidase do vírus Influenza A H1N1(2009) (WHO, 2010). Trabalho semelhante foi realizado pela FIOCRUZ/RJ em amostras de abril a dezembro/2009 e nos casos esporádicos de 2010, provenientes dos Estados de MG, RJ, PR, SC e RS (amostras encaminhadas no início da pandemia). Não foi encontrada essa substituição nas amostras analisadas (SOUZA et al. 2011).

Referências

SOUZA, T.M.L. et al. Antiviral resistance surveillance for Influenza A virus in Brazil: investigation on 2009 pandemic Influenza A (H1N1) resistance to oseltamivir. **Diagn Microbiol and Infect Dis.**, v. 71, n. 1, p. 98-99, 2011.

STRALIOTTO, S.M. et al. Virus influenza detectados no Estado do Rio Grande do Sul durante 2006 e 2007. **Boletim da Saúde – Influenza**, v. 23, n. 1, p.57-62, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2010). Update on oseltamivir resistant pandemic A (H1N1) 2009 in influenza virus: January 2010. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 85, p. 37-40, 2010.

PALAVRAS-CHAVE: Influenza Humana. Vigilância Epidemiológica. Rio Grande do Sul.

Considerações Finais

Em 2009, o enfrentamento da pandemia de Influenza A H1N1(2009) trouxe importantes lições para o Sistema Único de Saúde, desde o aprendizado por parte dos profissionais de saúde sobre a nova doença, o fortalecimento da integração entre vigilância e assistência, a resposta coordenada dos três níveis de gestão até a importância da articulação intra e intersetorial.

A vacinação massiva da população do Rio Grande do Sul para a Influenza, realizada em 2010, teve grande impacto na circulação do vírus pandêmico resultando na não detecção em 2010 e baixa magnitude em 2011. As idades que apresentaram maior risco de adoecer em 2011 foram as não contempladas na vacinação em 2010, apontando para a necessidade de se discutir a ampliação das faixas etárias, o que depende diretamente de uma produção ágil e suficiente dos imunobiológicos. As regiões do Estado com menor cobertura vacinal em 2010 apresentaram as maiores taxas de incidência em 2011, reforçando a necessidade de alcançar as metas preconizadas, de forma homogênea. Outro ponto a considerar é a vacinação dos portadores de comorbidades, uma vez que este grupo predominou entre os casos hospitalizados com Síndrome Respiratória Aguda e entre aqueles que evoluíram para óbito tanto em 2009 quanto em 2011. A garantia de que as campanhas iniciem antes do período de sazonalidade da Influenza, preferencialmente no mês de março, é fundamental tanto para auxiliar na adesão à vacinação quanto no impacto sobre a morbimortalidade.

A Vigilância da Influenza deve ser reforçada, através da ampliação e qualificação das unidades sentinelas e da investigação dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave e surtos de Síndrome Gripal, mesmo em períodos pós pandêmicos. Vários vírus respiratórios são identificados no Estado, e para qualificar seu monitoramento e impacto na morbimortalidade da Síndrome Respiratória Aguda, deve-se avançar no diagnóstico laboratorial, através da ampliação da capacidade de detecção de agentes causadores de infecção respiratória aguda.

A emergência de novos subtipos do vírus da Influenza salienta a importância dos vírus respiratórios em nosso meio e dos esforços extras que devem ser desenvolvidos para minimizar o impacto desses agentes sobre a Saúde Pública.

Secretaria Estadual da Saúde

Centro Estadual de Vigilância em Saúde/RS
Rua Domingos Crescêncio, 132
Bairro Santana | Porto Alegre | RS | Brasil
CEP 90650-090
+55 51 3901.1071 | +55 51 3901.1078
boletimepidemiologico@saude.rs.gov.br



GOVERNO DO ESTADO
RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA SAÚDE



EXPEDIENTE

Conselho Editorial Ana Claudia Tedesco Zanchi, Ana Luiza Trois Miranda, Bruno Arno Hoernig, Edmilson dos Santos, Jäder da Cruz Cardozo, Luciana Nussbaumer, Luciana Sehn, Marcelo Jostmeier Vallandro, Mariana Aparecida Porto e Virgínia Dapper | **Jornalista Responsável** Antônio Sampaio (Coordenador da Assessoria de Comunicação Social/SES) | **Bibliotecária Responsável** Geisa Costa Meirelles | **Projeto Gráfico** Raquel Castedo e Carolina Pogliessi | **Editoração Eletrônica** Kike Borges | **Tiragem** 20 mil exemplares

O Boletim Epidemiológico é um instrumento de informação técnica em saúde editado pelo Centro Estadual de Vigilância em Saúde, vinculado à Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, com periodicidade trimestral, disponível no endereço eletrônico www.saude.rs.gov.br. As opiniões emitidas nos trabalhos, bem como a exatidão, a adequação e a procedência das referências e das citações bibliográficas são de exclusiva responsabilidade dos autores.